

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



**BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK
FAKTÖR İLE KAN GLİKOZ VE β -
HİDROKSİBUTİRİK ASİT DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MELTEM CANKARA

2024

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR İLE KAN GLİKOZ
VE β -HİDROKSİBUTİRİK ASİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Tez Yazarı

MELTEM CANKARA

Danışman

PROF.DR. MUSTAFA İSSİ

HAZİRAN, 2024

ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ONAY SAYFASI

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ile Kan Glikoz ve β -Hidroksibutirik Asit Düzeyleri
Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Tez Yazarı : Meltem CANKARA
Program / Anabilim Dalı : Veteriner / İç Hastalıkları

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa İSSİ

Tez İlk Teslim Tarihi: 06/06/2024 Tez Savunma Tarihi: 24/06/2024

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi
olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan	Prof. Dr. Ömer KIZIL	_____
Üye	Prof. Dr. Mustafa İSSİ	_____
Üye	Doç. Dr. Hakan KEÇECİ	_____

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../2024 tarihli toplantısında tescillenmiştir.

Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Meltem CANKARA

06 / 06 /2024

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başladığım günden itibaren her türlü destek ve emeklerini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi ve elemanları ile istatistik değerlendirmesinde her türlü desteğini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Cemal Georg ORHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu tez çalışmasına maddi destek sağladığı için Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP)'ne (Proje No: VF.22.15) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
EKLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. ÖZET.....	xiii
2. ABSTRACT.....	xvii
3. GİRİŞ	1
3.1. Geçiş Dönemi	5
3.2. Ketozis	8
3.2.1. Ketozisin Sınıflandırılması	8
3.2.1.1. Subklinik Ketozis.....	10
3.2.1.2. Klinik Ketozis	11
3.2.1.3. Primer Ketozis	11
3.2.1.4. Sekonder Ketozis	12
3.2.1.5. Alimenter Ketozis	12
3.2.1.6. Açlık Ketozisi	13
3.2.1.7. Spontan Ketozis	13
3.2.1.8. Tip-1 Ketozis	13
3.2.1.9. Tip-2 Ketozis	14
3.2.2. Etiyoloji	15
3.2.3. Patogenez	17
3.2.4. Klinik Belirtiler.....	19
3.2.5. Klinik Patoloji ve Laboratuvar Bulguları	21
3.2.6. Prognoz	23
3.2.7. Nekropsi Bulguları.....	24
3.2.8. Tanı	24
3.2.9. Sağaltım	25
3.2.10. Profilaksi	29
3.3. Nörotrofinler	31
3.3.1. Sinir Büyüme Faktörü.....	31
3.3.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör.....	32
3.3.2.1. BDNF'nin Fonksiyonları	33

3.3.2.2. BDNF'nin Klinik Önemi	34
3.3.3. Nörotrofin-3	40
3.3.4. Nörotrofin-4/5	41
3.3.5. Nörotrofin-6	41
3.3.6. Nörotrofin-7	41
3.3.7. Glial Hücre Türevli Nörotrofik Faktör	41
4. GEREÇ VE YÖNTEM	43
5. BULGULAR	50
5.1. Klinik Bulgular	50
5.2. Laboratuvar Bulguları	52
6. TARTIŞMA	76
7. KAYNAKLAR	85
8. EKLER	98
9. ÖZGEÇMİŞ	99

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Ketozis Grubu'ndaki hayvanların anamnez ve özel klinik muayene bulguları..	55
Tablo 2. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların genel klinik muayene sonuçları.	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. 7
Tablo 3. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların genel klinik muayene bulgularının aritmetik ortalamaları, medyan, minimum – maksimum değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farklılıkların önemi (n=12).....	58
Tablo 4. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların BHBA, glikoz, NEFA ve trigliserid düzeyleri.....	63
Tablo 5. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların total protein, fibrinojen ve hematokrit değerleri	64
Tablo 6. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların serum BDNF (ng/mL) değerleri	65
Tablo 7. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki sığırların laboratuvar bulgularının aritmetik ortalamaları, minimum – maksimum değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farklılıkların önemi (n=12)	66
Tablo 8. Biyokimyasal parametreler ve klinik muayene sonuçlarının korelasyon tablosu..	67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. A. Kan şeker/keton ölçüm cihazı ve stribi ile A. Glikoz B. BHBA düzeylerinin ölçümü.	46
Şekil 2. Biyokimyasal analizör.	47
Şekil 3. (A. Trigliserid kiti B. NEFA kiti.	48
Şekil 4. Serum BDNF ölçümlerinin yapıldığı ELİSA cihazı.	49
Şekil 5. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda vücut sıcaklığının karşılaştırılması (n=12).	59
Şekil 6. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda kalp frekansının karşılaştırılması (n=12).	60
Şekil 7. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda solunum frekansının karşılaştırılması (n=12).	61
Şekil 8. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda rumen hareketinin karşılaştırılması (n=12).	62
Şekil 9. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda BHBA düzeyinin karşılaştırılması (n=12).	68
Şekil 10. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda glikoz değerinin karşılaştırılması (n=12)..	69
Şekil 11. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda NEFA değerinin karşılaştırılması (n=12).	70
Şekil 12. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda trigliserid değerinin karşılaştırılması (n=12).	71
Şekil 13. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda total protein düzeyinin karşılaştırılması (n=12).	72

Şekil 14. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda fibrinojen değerinin karşılaştırılması (n=12).....	73
Şekil 15. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda hematokrit değerinin karşılaştırılması (n=12)....	74
Şekil 16. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda BDNF değerinin karşılaştırılması (n=12).....	75



EKLER LİSTESİ

Ek 1. Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.	98
--	----



KISALTMALAR LİSTESİ

AST	: Aspartat transferaz
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BHBA	: β -hidroksibutirik asit
DMI	: Kuru madde alımındaki
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
GGT	: Gama-glutamil transferaz
GLDH	: Glutamate dehydrogenase
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NAD⁺	: Esterleşmemiş yağ asidi
NED	: Negatif enerji dengesi
NEFA	: Nikotinamid adenin dinukleotidin
NGF	: Sinir büyüme faktörü
RPT	: Retiküloperitonitis travmatika
SDH	: Sorbitol dehidrogenaz
TFH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
UYA	: Uçucu yağ asidi

1. ÖZET

BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR İLE KAN GLİKOZ VE β - HİDROKSİBUTİRİK ASİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu araştırma ile bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu bilinen glikoz ve kolesterol metabolizmasını etkilediği saptanan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)'ün dengesiz beslenmeye bağlı olarak postpartum dönemde günlük olarak artan süt verimi ile birlikte artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu oluşan β -hidroksibutirik asit (BHBA) yükselmesi ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, yüksek verimli süt ineklerin özellikle geçiş dönemlerinde yetersiz beslenme nedeniyle artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu oluşan negatif enerji dengesine bağlı doğumdan sonraki üçüncü ve dördüncü haftalar içerisinde yaygın olarak görülen ketozis ve geçiş dönemindeki sığırlarda glikoz ve BHBA düzeyi ile BDNF arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma materyalini yüksek süt verimli sağlıklı 12 inek (Geçiş Dönemi Grubu) ile ketozis tanısı konulan 12 inek (Ketozis Grubu) olacak şekilde toplamda 24 süt sığırı oluşturmuştur. BHBA düzeyleri Geçiş Dönemi Grubu'ndaki sığırlarda 1 mmol/L'den düşük ve Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda ise 1.4 mmol/L'den yüksek olanlar çalışmaya alınmıştır. Geçiş Dönemi Grubu'ndaki hayvanlardan doğumdan sonraki 3., 15., 30. ve 45. günlerde, Ketozis Grubu'ndaki hayvanlardan ise bir kez usulüne uygun olarak *Vena jugularis*'ten biyokimyasal analizler için steril cam tüplere ve hematolojik muayeneler için etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tüplere kan örnekleri alınmıştır. EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinden hematokrit değeri, total protein ve fibrinojen manuel olarak, glikoz ve BHBA düzeyi hasta başında alınan kan örneğinden şeker/keton ölçüm

cihazı kullanılarak, serum nikotinamid adenin dinukleotidin (NEFA) ve trigliserid düzeyleri ise biyokimyasal analizörde kit ile, BDNF düzeyleri ise sığırlar için reaktif olan BDNF ELISA kiti kullanılarak ELİSA okuyucusunda belirlenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

Ketozis ve Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde vücut sıcaklığı ortalama değerlerinin sırası ile 39.04 ± 0.71 , 38.50 ± 0.60 , 38.36 ± 0.44 , 38.38 ± 0.51 ve 38.53 ± 0.64 °C olduğu; kalp frekansı ortalama değerlerinin sırası ile 67.67 ± 4.06 , 76.50 ± 4.44 , 74.83 ± 3.76 , 76.67 ± 2.31 ve 77.17 ± 1.80 adet/dk olduğu; solunum frekansı ortalama değerlerinin sırası ile 22.83 ± 4.69 , 26.92 ± 3.61 , 30.25 ± 1.36 , 30.50 ± 1.00 ve 30.42 ± 1.08 adet/dk olduğu; rumen hareketi ortalama değerlerinin sırası ile 1.67 ± 1.56 , 9.67 ± 1.67 , 10.00 ± 1.28 , 10.17 ± 0.94 ve 10.83 ± 1.12 ad/5 dk olduğu saptanmıştır. Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Grupları arasında vücut sıcaklığında istatistiksel farkın olmadığı, rumen hareketinin tüm gruplarda, kalp frekansının 3., 30. ve 45. günlerinde, solunum frekansının ise 15., 30. ve 45. günlerinde $p < 0.0001$ düzeyinde istatistiksel olarak farkın olduğu görülmüştür.

Ketozis ve Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde BHBA düzeylerinin ortalama değerlerinin sırası ile 2.6 ± 0.88 , 0.56 ± 0.18 , 0.41 ± 0.14 , 0.33 ± 0.19 ve 0.34 ± 0.24 mmol/L olduğu; glikoz ortalama değerlerinin sırası ile 36.17 ± 13.40 , 50.33 ± 11.61 , 53.75 ± 7.01 , 49.58 ± 6.61 ve 46.00 ± 11.54 mg/dL olduğu; NEFA ortalama değerlerinin sırası ile 0.84 ± 0.46 , 0.95 ± 0.47 , 0.75 ± 0.35 , 0.62 ± 0.39 ve 0.63 ± 0.53 olduğu; trigliserid ortalama değerlerinin sırası ile 7.21 ± 1.40 , 13.87 ± 7.74 , 17.16 ± 6.30 , 22.43 ± 7.16 ve 24.25 ± 11.02 mg/dL olduğu; total protein ortalama değerlerinin sırası ile 7.82 ± 1.39 , 6.97 ± 0.50 , 7.17 ± 1.09 , 7.53 ± 0.54 ve 7.45 ± 0.70 g/dL olduğu; fibrinojen ortalama değerlerinin sırası ile 0.65 ± 0.12 , 0.68 ± 0.18 , 0.55 ± 0.17 , 0.58 ± 0.18 ve 0.50 ± 0.22 mg/dL olduğu; hematokrit değeri ortalama değerlerinin sırası ile 30.25 ± 5.10 ,

33.50±3.21, 32.83±3.24, 30.58±2.19 ve 30.00±2.76 % olduğu ve BDNF düzeylerinin ortalama değerlerinin sırası ile 0.22±0.09, 0.21±0.05, 0.21±0.05, 0.24±0.04 ve 0.19±0.05 ng/mL olarak saptanmıştır. Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde total protein, fibrinojen, NEFA ve BDNF düzeylerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmezken, BHBA düzeylerinin Ketozis grubunda diğer gruplarda $p<0.0001$ düzeyinde istatistiksel olarak farkın yüksek olduğu ve trigliserid düzeylerinin ise $p<0.0001$ düzeyinde düşük olduğu görülmektedir. Kan glikoz düzeyinin ise Ketozis Grubunda tüm gruplardan düşük ve istatistiksel olarak farkın Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15. ve 30. günlerinde $p<0.001$ düzeyinde önemli, 45. günü ortalama değerlerinden ise düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır.

Glikozun BHBA ($p<0.001$, $r=-0.577$), kalp frekansı ($p=0.042$, $r=0.263$) ve rumen hareketi ($p<0.001$, $r=0.462$) arasında; BHBA'nin trigliserid, ($p<0.001$, $r=-0.487$), kalp frekansı ($p<0.001$, $r=-0.603$) ve solunum frekansı ($p<0.001$, $r=-0.528$), rumen hareketi ($p<0.001$, $r=-0.847$) ve vücut sıcaklığı ($p=0.010$, $r=0.330$) arasında; NEFA'nın total protein ($p=0.025$, $r=-0.290$) arasında; trigliserid'in kalp frekansı ($p<0.001$, $r=0.496$), solunum frekansı ($p<0.001$, $r=0.541$) ve rumen hareketi ($p<0.001$, $r=0.487$) ve vücut sıcaklığı ($p=0.004$, $r=-0.366$) arasında; total proteinin hematokrit değeri ($p=0.024$, $r=-0.291$) arasında; vücut sıcaklığının kalp frekansı ($p<0.001$, $r=-0.487$), solunum frekansı ($p<0.001$, $r=-0.439$) ve rumen hareketi ($p=0.015$, $r=-0.312$) arasında; kalp frekansının solunum frekansı ($p<0.001$, $r=0.586$) ve rumen hareketi ($p<0.001$, $r=0.667$) arasında; solunum frekansının rumen hareketi ($p<0.001$, $r=0.641$) arasında korelasyon saptanırken klinik muayene bulguları ile biyokimyasal parametrelerin BDNF arasında herhangi bir düzeyde korelasyonu saptanamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada geçiş gneminde bulunan ve ketozis tanısı konan sığırlarda biyokimyasal parametreler ve BDNF konsantrasyonları araştırılmış ve klinik muayene bulguları, biyokimyasal parametreler ile BDNF arasında herhangi bir düzeyde korelasyonu saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, β -hidroksibutirik asit, glikoz, ketozis



2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AND BLOOD GLUCOSE AND β - HYDROXYBUTYRIC ACID LEVELS

In this research, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which was found to affect glucose and cholesterol metabolism, which is known to have functions in the immune system, increases β -hydroxybutyric acid (BHBA), which occurs as a result of not meeting the increasing energy need with daily increased milk yield in the postpartum period due to unbalanced nutrition. In this regard, it was aimed to determine the relationship between glucose and BHBA levels and BDNF in ketosis, which is commonly seen in the third and fourth weeks after birth due to the negative energy balance that occurs as a result of the inability to meet the increasing energy needs of high-yielding dairy cows due to malnutrition, especially in the transition periods, and in cattle in the transition period.

The study material consisted of 24 dairy cattle in total, including 12 healthy cows with high milk yields (Transitional Period Group) and 12 cows diagnosed with ketosis (Ketosis Group). Those whose BHBA levels were lower than 1 mmol/L in cattle in the Transition Period Group and higher than 1.4 mmol/L in cattle in the Ketosis Group were included in the study. Animals in the Transition Period Group were collected from the *vena jugularis* once on the 3rd, 15th, 30th and 45th days after birth, and animals in the Ketosis Group were duly collected from the *vena jugularis* into sterile glass tubes for biochemical analysis and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) for hematological examinations. Blood samples were taken into tubes. Hematocrit values, total protein and fibrinogen levels were determined manually from blood

samples taken into EDTA-containing tubes, glucose and BHBA levels were determined manually from blood samples taken at the bedside using a sugar/ketone measuring device, serum nicotinamide adenine dinucleotide (NEFA) and triglyceride levels were determined using a biochemical analyzer kit, BDNF levels were measured using a blood sample taken at the bedside. was determined on the ELISA reader using the BDNF ELISA kit, which is reactive for cattle. The SPSS statistical package program was used to evaluate the data.

The average body temperature values of the Ketosis and Transition Period Groups on the 3rd, 15th, 30th and 45th days were 39.04 ± 0.71 , 38.50 ± 0.60 , 38.36 ± 0.44 , 38.38 ± 0.51 and 38.53 ± 0.64 °C, respectively; the mean heart rate values were 67.67 ± 4.06 , 76.50 ± 4.44 , 74.83 ± 3.76 , 76.67 ± 2.31 and 77.17 ± 1.80 pcs/min, respectively; the mean values of respiratory frequency were 22.83 ± 4.69 , 26.92 ± 3.61 , 30.25 ± 1.36 , 30.50 ± 1.00 and 30.42 ± 1.08 units/min, respectively; the average values of rumen movement were found to be 1.67 ± 1.56 , 9.67 ± 1.67 , 10.00 ± 1.28 , 10.17 ± 0.94 and 10.83 ± 1.12 units/5 min, respectively. There was no statistical difference in body temperature between the Ketosis Group and the Transition Period Groups, and there was a statistical difference of $p < 0.0001$ in rumen movement in all groups, heart rate on the 3rd, 30th and 45th days, and respiratory frequency on the 15th, 30th and 45th days. has been seen.

The average values of BHBA levels on the 3rd, 15th, 30th and 45th days of the Ketosis and Transition Period Groups were 2.6 ± 0.88 , 0.56 ± 0.18 , 0.41 ± 0.14 , 0.33 ± 0.19 and 0.34 ± 0.24 mmol/L, respectively; The mean glucose values were 36.17 ± 13.40 , 50.33 ± 11.61 , 53.75 ± 7.01 , 49.58 ± 6.61 and 46.00 ± 11.54 mg/dL, respectively; NEFA mean values were 0.84 ± 0.46 , 0.95 ± 0.47 , 0.75 ± 0.35 , 0.62 ± 0.39 and 0.63 ± 0.53 , respectively; The mean triglyceride values were 7.21 ± 1.40 , 13.87 ± 7.74 , 17.16 ± 6.30 ,

22.43±7.16 and 24.25±11.02 mg/dL, respectively; The mean values of total protein were 7.82±1.39, 6.97±0.50, 7.17±1.09, 7.53±0.54 and 7.45±0.70 g/dL, respectively; The mean fibrinogen values were 0.65±0.12, 0.68±0.18, 0.55±0.17, 0.58±0.18 and 0.50±0.22 mg/dL, respectively; The mean values of hematocrit were 30.25±5.10, 33.50±3.21, 32.83±3.24, 30.58±2.19 and 30.00±2.76%, respectively, and the mean values of BDNF levels were 0.22±0.09, 0.21±0.05, 0.21±0.05, 0.24±0.04 and It was determined as 0.19±0.05 ng/mL. While there was no statistical difference between the average values of total protein, fibrinogen, NEFA and BDNF levels on the 3rd, 15th, 30th and 45th days of the Ketosis Group and the Transition Period Groups, the statistical difference in BHBA levels was higher in the Ketosis group than in the other groups at $p<0.0001$. and triglyceride levels are seen to be low at $p<0.0001$. Although the blood glucose level was lower in the Ketosis Group than in all groups and the statistical difference was significant at the $p<0.001$ level on the 3rd, 15th and 30th days of the Transition Period Groups, and was lower than the average values on the 45th day, no statistical difference was found.

Between glucose and BHBA ($p<0.001$, $r=-0.577$), heart rate ($p=0.042$, $r=0.263$) and rumen movement ($p<0.001$, $r=0.462$); BHBA has effects on triglyceride ($p<0.001$, $r=-0.487$), heart rate ($p<0.001$, $r=-0.603$) and respiratory frequency ($p<0.001$, $r=-0.528$), rumen movement ($p<0.001$, $r=-0.847$) and body temperature ($p=0.010$, $r=0.330$); Among NEFA total protein ($p=0.025$, $r=-0.290$); triglyceride between heart rate ($p<0.001$, $r=0.496$), respiratory frequency ($p<0.001$, $r=0.541$), rumen movement ($p<0.001$, $r=0.487$) and body temperature ($p=0.004$, $r=-0.366$); hematocrit value of total protein ($p=0.024$, $r=-0.291$); between body temperature and heart frequency ($p<0.001$, $r=-487$), respiratory frequency ($p<0.001$, $r=-0.439$) and rumen movement ($p=0.015$, $r=-0.312$); between heart rate and respiratory frequency ($p<0.001$, $r=0.586$) and rumen

movement ($p<0.001$, $r=0.667$); While a correlation was detected between respiratory frequency and rumen movement ($p<0.001$, $r=0.641$), no correlation was detected between clinical examination findings and biochemical parameters and BDNF.

As a result, in this study, biochemical parameters and BDNF concentrations were investigated in cattle in the transition period and diagnosed with ketosis, and no correlation was found between clinical examination findings, biochemical parameters and BDNF.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor, β -hydroxybutyric acid, glucose, ketosis

3. GİRİŞ

Entansif st sığırı işletmeciliğinin gittikçe önem kazanan hayvancılıkta verimliliğın artmasıyla bakım ve besleme hatalarına bağlı olarak süt sğırlarının metabolizmasında bozukluklar görülmekte, metabolik stres oluşmakta ve metabolik hastalıklar şekillenmektedir. Buna bağlı şekillenen hastalıklar arasında genellikle sığırların fiziksel ve kimyasal olaylarla hormonal yapıda önemli farklılıklar oluşturan ketozis hastalığı yer almaktadır (Kennerman, 1995).

Ketozis, ilk kez 1920-1930 yılları arasına Stinson tarafından asetonemi veya ketozis olarak adlandırılmıştır (Bansod ve ark., 2022; McArt ve ark., 2011). Bu hastalık; yüksek verimli süt ineklerinde doğum sonrası geçiş döneminde ortaya çıkan kan, idrar ve sütte yüksek oranda keton cisimciklerinin [β -hidroksibutirik asit (BHBA), asetoasetik asit ile bunların dekarboksilasyon ürünleri olan isopropanol ve aseton keton cisimlerini oluştur] bulunması ile karakterize olan iştahsızlık, halsizlik, süt veriminde azalma, vücut ağırlığında kayıp, solunum havasında ve sütte aseton kokusu, kuru muhatlı dışkı (at gaitasına benzer görünümde), sindirim sistemi belirtilerinin yanı sıra huzursuzluk, bğrme, yabancı cisimleri ısırma ve saldırgan davranışlar sergileyen sinirsel belirtilerin de grldğı bir metabolizma hastalığıdır (Ha ve ark., 2022, 2023; Zhang ve Ametaj, 2020).

Süt sğırlarının sağlığı üzerinde yoğun bir stres yaratmakla kalmayıp aynı zamanda süt çiftliklerinde önemli ekonomik kayıplara yol açan ketozis, süt veriminin düşmesine, retensiyo sekundinarum, metritis, abomasal dislokasyon, mastitis, topallık ve dl veriminde azalma gibi diğer hastalıklara da neden

olmaktadır. Bu durum süt sığırı çiftliklerinde laktasyonun erken evresinde artan ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Najm ve ark., 2020).

Mera takviyesi eksikliği nedeniyle, kış-ilkbahar aylarında yoğun tarımın yapıldığı birçok bölgede ketozis yaygın görülebilir (Bansod ve ark., 2022; McArt ve ark., 2011). Küresel ketozis prevalansının %20'den fazla olduğu (Overton ve ark., 2017) ve yüksek verimli süt ineklerinde vaka başına tahmini maliyetlerin 250 'yu (Raboisson ve ark., 2015) aşabildiği göz önüne alındığında ketozis hakkında mevcut tüm bilgilerin özellikle  nlem ve teşhis stratejilerine vurgu yapılarak gözden geçirilmesi ve güncellenmesi gerektiği bildirilmektedir (Lei ve Simones, 2021).

Polonya'daki ineklerin sürü başına yaklaşık %10'u ketozis riski altındayken, bu oran ilk laktasyonun erken döneminde %30'a kadar yükselmektedir (Satola ve Bauer, 2021). Schulz ve ark. (2015), laktasyonun ilk 2 haftasında Kuzey Amerika'da ortalama %43 ketozis insidansı bildirmiştir.

Yüksek süt veren ineklerin neredeyse yarısının erken laktasyon döneminde subklinik ketozis riski taşıdığı bildirilmektedir (Emery ve ark. 1968). Laktasyonun ilk 3 haftasında subklinik ketozisin insidansının en yüksek düzeyde olduğu bildirilirken (Duffield ve ark., 2009; Oetzel, 2004), McArt ve ark. (2012) ortalama %43 (%26-56), Duffield (2000) yaklaşık olarak %54 (%8-80) oranında olduğunu belirlemiştir.

2011-2013 yılları arasında Orta ve Güney Amerika, Afrika, Asya, Avustralya, Yeni Zelanda ve Doğu Avrupa'da 12 ülkede 541 süt sığırı işetmesinden doğumdan sonraki 21. güne kadar olan dönemdeki 8.902 sığırı değerlendirildiği ve BHBA  st sınırının 1.2 mmol/L olarak kabul edildiği bir

çalışmada (Brunner ve ark., 2019) subklinik ketozis prevalansının ortalama %24.1 (%8.3-%40.1) oranında olduğu bildirilmiştir.

Subklinik ketozis prevalansı Hollanda'da sütçü sığırlarda laktasyonun 7-14. günlerinde %47.2 (Vanholder ve ark., 2015), Hırvatistan, Almanya, Hollanda, İtalya, Polonya, Portekiz, Sırbistan, Slovenya, İspanya ve Türkiye gibi ülkelerde doğumdan sonra 2 ile 15 gün arasında bulunan 5.884 inekte ortalama %21.8 (%11.2-36.6) (Suthar ve ark., 2013), Kanada'da %9.6 (Dohoo ve ark. 1983), Finlandiya'da %11.5 (Lindström ve ark 1984), İran'da %7.2 (Haghighat-Jahromi ve Nahid 2011), Güney Batı İran'da postpartum dönemin 2, 4 ve 6. haftalarında sırası ile %63, %68 ve %59 (Asl ve ark., 2011), Kolombiya'da %25.33 (Garzon-Audor ve Oliver-Espinosa, 2019), Birleşik Krallıkta sütçü sığırlarda laktasyonun ilk 20 gününde kan BHBA düzeyinin 1.2 ve 1.4 mmol/L sınır değeri alındığında sırasıyla %17.3 ve %11.7 olduğu (Macrae ve ark., 2019) bildirilmiştir.

Kars ilinde Ögün (2008) tarafından yapılan bir çalışmada subklinik ketozisin prevalansının postpartum 7. günde %12.02, 14. günde ise %10.3 olarak saptanmıştır. Doğum sonrası dönemde Akdeniz, Ege ve Marmara bölgelerinde yapılan bir çalışmada (Şentürk ve ark. 2016) klinik ketozis prevalansı sırasıyla %3.8, %7.3 ve %9.7 olarak belirlenirken subklinik ketozis prevalansı sırasıyla %14.8, %16.6 ve %22.3 olarak bulunmuştur. Ayvazoğlu ve Gökçe (2020) tarafından Ardahan bölgesinde yapılan bir çalışmada postpartum 7. ve 14. günlerde klinik ketozis oranı %1 ve %0.5, subklinik ketozis oranı ise sırasıyla %10 ve %8.5 olarak bildirilmiştir. Sivas ilinde %12 (Başbuğ ve ark., 2014) ve Bursa bölgesinde ise %16.39 olduğu saptanmıştır (Kennerman, 1999).

Metabolik homeostazdan sapmalar kan, idrar, süt ve tükürük gibi vücut sıvılarındaki değişikliklere yansıdığı (Overton ve ark., 2017) ve bazı serum metabolitlerinin değerlendirilmesi başta metabolik hastalıklar olmak üzere çeşitli patolojilerin teşhisinde anahtar nokta olduğu bildirilmektedir (Du ve ark., 2024; Oetzel, 2004). Bu nedenle, ketozisin teşhisinde kullanılan en yaygın tanısal yöntem şüpheli ineklerdeki bu sıvılardan bazılarının analizi olmuştur (Gruber ve Mansfeld, 2019).

Keton cisimlerinin konsantrasyonları süt ineklerinde ketozisin teşhisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (Zhang ve Ametaj, 2020). Kandaki stabilitesi nedeniyle BHBA, “altın standart” yöntem olarak kabul edilen ketozisin laboratuvar tanısında en çok kullanılan keton cismi olmuştur (Oetzel, 2007; İssi ve ark., 2016).

Ketozis tanısı konan hayvanlarda negatif enerji dengesinin belirlenmesinde keton cisimlerinin yanında nikotinamid adenin dinukleotidin (NAD^+), esterleşmemiş yağ asidi (NEFA), glikoz ve kolesterol seviyelerinin ölçümlerinin yanında hematolojik ve biyokimyasal birçok parametre değerlendirilmiştir (Constable ve ark., 2017).

Nörotrofin büyüme faktör ailesinin ikinci üyesi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nöronların canlı kalmasını, nöronal gelişim ve farklılaşmayı, iskemi gibi durumlara bağlı olarak oluşan nöron ölümlerini önleyerek hücre canlılığının devamını ve onarımını sağlayan nörojenezden sorumlu bir büyüme mediatörüdür (Hofer ve ark., 1990). Noradrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik, glutamaterjik ve kolinerjik sinyal yollarını etkileyen BDNF beyin bölgeleri, özellikle paraventriküler ve ventromedial çekirdeklerde

beslenme davranışının, besin alımının, enerji tüketiminin, enerji homeostazının, glikoz homeostazının ve kilo kontrolünün düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2012). Obezite, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromdaki rolünü açıklayan enerji homeostazında önemli bir role sahip olmasıyla birlikte bu hastalıkların yönetiminde önlenmesi açısından yeni bir terapötik yaklaşım oluşturup oluşturmayacağı tartışıldığı belirtilmektedir (Bathina ve Das, 2015).

3.1. Geçiş Dönemi

Süt ineklerinde laktasyon döngüsünde kritik bir dönem olarak kabul edilen buzağılamadan önceki 3 hafta ile buzağılamadan sonraki 3 hafta arasında kalan süre geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır (Alaçam, 2011; Grummer, 1995). Bu dönemdeki ineklerde bir dizi beslenme, fizyolojik ve sosyal değişiklikler görülürken bulaşıcı ve metabolik hastalıklara karşı daha savunmasız oldukları bildirilmektedir (Redfern ve ark., 2021; Tharwat ve ark., 2012; Youssef ve El-Ashker, 2017a, 2017b).

Anılan değişikliklerin reproduktif sistem, sindirim sistemi, immun sistem ve meme bezleri üzerindeki etkisi belirgin ve hızlıdır. Geçiş dönemindeki negatif enerji dengesi yüksek seviyelere çıktığında ketozis, karaciğer yağlanması, retensiyo sekundinarum, abomazumun yer değiştirmesi, immun sistemin şiddetle baskılanması, metritis ve mastitis gibi çeşitli metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar meydana gelebilir. Bu dönemde mineral balansın bozulması, başta hipokalsemik doğum felci olmak üzere çeşitli mineral yetmezliklere bağlı hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olabilir (Alaçam, 2011).

Geçiş dönemi süt sığırlarında azalmış yem alımı, negatif enerji dengesi, insülin direnci, lipoliz, erken laktasyonda kilo kaybı, prepartum ve postpartum dönemde azalmış bağışıklık fonksiyonu, hipokalsemi ve postpartum dönem boyunca uterusun bakteriyel kontaminasyonun yanı sıra dolaşımdaki progesteron, östrojen ve kortizol konsantrasyonlarında da değişiklikler görülmektedir (LeBlanc, 2010). Prepartum dönemde östrojen düzeyinde meydana gelen artış karaciğerde trigliserid birikimini ve kandaki NEFA konsantrasyonunu arttırmaktadır (Tunç, 2017; Youssef ve El-Ashker, 2017b).

Erken laktasyon döneminde süt üretimi için enerji gereksinimi artarken yem alım kapasitesinin sınırlı olmasından dolayı süt sığırlarının erken laktasyonda enerji dengesinin doğal değişimine uyum sağlama yeteneği geçiş döneminin önemli bir yönüdür (McArt ve ark., 2012).

Bir ineğin kuru dönemden laktasyona başarılı bir şekilde geçmesi için yeterli glikozu sağlamak üzere birden fazla dokudaki metabolizmanın mükemmel bir şekilde koordine edilmesi gerekmektedir. Bu metabolik adaptasyonlar ineğin glikoz, protein ve kalsiyum düzeylerinin dengesiz olduğu durumda aksamaya başlar ve glikoz ihtiyacı aşırı lipid mobilizasyonları ile karşılanmaya çalışıldığında metabolik ve enfeksiyöz hastalıklara predispozisyon oluşturabilmektedir (Van Saun, 2016). Özellikle buzağılama döneminde yem alımı yetersiz olması nedeniyle yeterli enerjinin elde edilememesi bu dönemdeki süt ineklerinin karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir (Redfern 2021; Tharwart ve ark., 2012; Youssef ve El-Ashker, 2017a).

Optimum süt üretimi için beslenen süt sığırlarının önemli bir sorunu metabolik hastalıklardır. Bu hayvanların üretkenliği genellikle süt üretim

düzeyine, doğum sonrası iyileşmeye ve döl verimliliğine bağlıdır. Ayrıca yemlerin besin değeri, kuru madde alımındaki (DMI) farklılıklardan dolayıdır. (Youssef ve El-Ashker, 2017a).

Kuru dönemde beslenme yönetiminin doğum sonrası sağlığı ve üretimi etkileyebileceği, aşırı beslemenin de doğum öncesi NEFA düzeylerini artırmakla kalmayıp, doğumdan önce DMI'yi azalttığı ve doğumdan sonra da kandaki BHBA'yı yükselttiği görülmüştür (Lean ve ark., 1991; McArt ve ark., 2013). Kuru dönemde diyet ile alınması gereken enerjinin doğum sonrası yüksek düzeydeki süt üretimini desteklemek için yetersiz kalması gerekli enerjiyi rasyondan sağlayamayan sığırlar için negatif enerji dengesi oluşturur. Bu dönemde doğum sonrası süt veriminin sağlıklı olarak devam ettirilebilmesi ve metabolik hastalıklardan korunabilmesi için verilen rasyonda glikoz, yağ asidi, vitamin ve mineraller gibi önemli besin maddelerinin oranlarının dikkatli bir şekilde ayarlanması gerekmektedir (Daros ve ark., 2022).

Perinatal dönemde yeterli yem alımı ile vücut enerji dengesinin sağlık ve üreme süreçleri için büyük önem taşıdığı postpartum ilk 3 haftalık sürecinde yem miktarı alımının azalmasıyla ketozisin görülme olasılığının arttığı bildirilmiştir (Lean ve ark., 1991, 1994). Rajala-Schultz ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada, üç veya daha fazla sayıda laktasyon geçiren ineklerde ketozis hastalığı görülmesi durumunda tüm laktasyon boyunca ya da metabolik hastalıklar sırasında süt veriminin azaldığı belirtilmiştir.

3.2. Ketozis

Çoğunlukla yüksek süt verimli ineklerde doğumdan sonraki ikinci ile dördüncü haftalarda görülen ketozis subakut ve kronik seyirli olan karbonhidrat ve uçucu yağ asidi (UYA) metabolizmasının bir bozukluğudur. Hastalık kanda glikoz seviyesinin düşmesi (hipoglisemi), karaciğer glikojeni ve diğer glikoz rezervlerinin tüketilmesi, glikoneogenetik aktivitenin azalması, karaciğerde yağ dejenerasyonu ile kanda (ketonemi), idrarda (ketonüri), sütte (ketolakti) ve solunum havasında keton cisimlerinin artışı ile karakterizedir (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Bilal, 2004; İssi ve ark., 2009; Ormancı, 2009).

Süt inekleri gebelikten laktasyona geçiş sırasında belirgin bir strese maruz kalarak metabolik hastalıkların oluşmasına neden olabilir. Bu hastalıklar sütçü sürülerde tanı ve tedavi maliyetini artırarak, süt verimini ve üreme performansını düşürebilir ve abomazum deplasmanı, topallık ve metritis gibi hastalıkların gelişme riskini de artırabilir. Ayrıca, ketozisli ineklerin insülin direncine, oksidatif strese, hepatik apoptozise, oksidatif ve inflamatuvar yanıtı yenik düşmesi, ketozis insidansının ve ilerlemesinin tam olarak anlaşılmamasından kaynaklandığı, ciddi mali kayıplara yol açtığı bildirilmiştir (Ayvazoğlu, 2020; Serbestler ve ark., 2012; Suthar ve ark., 2013).

3.2.1. Ketozisin Sınıflandırılması

Hastalığın ortaya çıkışında etkili olan asıl nedenler, rasyonun özelliği ve bazı akut ve kronik seyirli hastalıklar nedeni ile oluşan ketozis klinik semptomların varlığına, kan, idrar ve sütteki keton cisimlerinin düzeylerine göre subklinik veya klinik olarak sınıflandırılır (Alacam ve Şahal, 2002; Constable ve

ark., 2017; McArt ve ark., 2018; Smith, 2009). Klinik olarak sindirim (digestiv form) ve sinirsel formda (nevröz form) seyreden bu hastalık primer ve sekonder nitelikte olabilir. Uygun yemlerin yeterli alınmaması sonucu primer ketozis, başka hastalıklar nedeniyle [örneğin; retensiyo sekundinariyum, metritis, mastitis, retiküloperitonitis travmatika (RPT) veya sola abomazum deplasmanı gibi] yem alımının engellenmesi sonucu sekonder ketozis ortaya çıktığı bildirilmektedir (Rosenberger, 1994).

Bazı kaynaklarda (Batmaz, 2020; Constable ve ark., 2017; Kronfeld, 1982) ise hastalığın yoğun ve yüksek verimli süt sığırlarda doğal olarak ortaya çıkması erken laktasyon döneminde glikoz talebini, propiyonat prekürsörlerinin sınırlı tedarikini ve patogeneizde önceden oluşmuş ketonlarla mobilize yağları dikkate alan bir sınıflandırması vardır. Bu tür bir sınıflandırma üretim ketozisi olarak da bilinen primer ketozis (rasyonun, ineğin ihtiyacı olan enerjiyi karşılayamaması sonucunda ortaya çıkan durum), sekonder ketozis (ineğin başka hastalıklara bağlı olarak yem tüketiminin azalması nedeniyle oluşan durum), alimenter ketozis (ketojenik etkili maddelerin ineğe verilen yemin içerisinde fazla miktarda bulunması nedeniyle ortaya çıkan durum), açlık ketozisi ve spontanöz ketozis (besin maddelerince dengeli bir rasyonla yeteri kadar beslenilmesine rağmen kanda keton cisimlerinin düzeyi artmasıyla ortaya çıkan durum) olarak dört farklı kategoride de açıklanmaktadır.

Son zamanlarda yapılan sınıflandırmada ise tip-1 ve tip-2 ketozis isimleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflandırmada kullanılan tiplendirmenin hastalık yapıcı nedenlerin farklı olmasından dolayı önem arz etmektedir. Sağmal ineklerde bu iki tipin beraber bulunmasıyla da hastalık şekillenebilmektedir (Batmaz, 2020;

Smith, 2009; Constable ve ark., 2017; McArt ve ark., 2018). Beslenme ve hastalıkların etkisi sonrası oluşan ketozisin bu formları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

3.2.1.1. Subklinik Ketozis

Sığırlarda ketozisin klinik belirtileri olmadan keton cisimlerin kandaki miktarının yükselmesi şeklinde tanımlanan subklinik ketozis; süt veriminde azalma, klinik ketozis oluşturma riskinin artması, metritis, piyometra, kistik ovaryum, reproduktif performansın düşmesi gibi hastalık ve bozukluklar ile ilişkili olması nedeniyle ekonomik kayıplara sebep olan metabolik bir hastalıktır (Tunç, 2017; Duffield, 2000; Youssef ve El-Ashker, 2017a). Dohoo ve Martin (1984) subklinik ketozisin süt üretimini %4.4 ile %6 arasına düşürdüğünü tespit etmiştir.

Klinik belirtilerin yokluğunda keton cisimciklerinin konsantrasyonundaki artışa sebep olan subklinik ketozisin üretkenlik üzerinde olumsuz etkileri olsa da semptomlar fark edilmeden ve tedaviye de gerek kalmaksızın geçebilen bir durum olduğu bildirilmektedir (Garro ve ark., 2014). Subklinik ketoziste klinik belirtiler görülene kadar fark edilmediğinden laktasyonun geri kalan döneminde daha düşük süt üretimine yol açması nedeni ile ekonomik kaybının önemli olduğu belirtilmektedir. Daha yüksek verimli ineklerin tipik olarak daha düşük verimli ineklere göre daha yüksek kan keton seviyelerine sahip olduğunun unutulmaması gerekmektedir. Yüksek verimli inekler daha fazla vücut yağını harekete geçirdiklerinden subklinik ketozis görülme riski daha yüksek olmaktadır (Constable ve ark., 2017; McArt ve ark., 2018; Smith, 2009).

3.2.1.2. Klinik Ketozis

Özellikle klinik ketoziste ani iştah azalması ve süt verimi düşmesi görülmekte, hayvanlar kısa süre içinde zayıflamakta, agresif hareketler, dış gıcırdatma, boş çiğneme ve yürüyüş bozuklukları gibi sinirsel semptomlar sergilemektedirler. Laktasyonun ilk iki haftasında BHBA konsantrasyonunun 1.4 mmol/L (15 mg/dL) seviyesinden yukarıda olması, klinik ketozis ve abomazum deplasmanının görülme riskini arttırmaktadır (Tunç, 2017).

3.2.1.3. Primer Ketozis

Rasyonda karbonhidrat miktarının azlığına bağlı olarak şekillenir. Verilen yemlerdeki karbonhidrat miktarının azlığı nedeni ile ön midelerde glikoz metabolizması azalırken karaciğerde yağ metabolizması artmaktadır (Alaçam ve Şahal, 2002). Bu durumda doğumdan sonraki iki ay içerisinde görülen primer ketoziste tipik olarak iştahsızlık, süt veriminde azalma, canlı ağırlık kaybı, hipoglisemi ve hiperketonemi gibi klinik belirtilerle karakterizedir. Laktasyonun başında iştahın sınırlı olmasının yanı sıra meme bezlerinin özellikle glikoza olan gereksinimlerinin artması ketozisin temel nedenlerinden biridir (Baird, 1982; Garro ve ark., 2014; Gordon ve ark., 2013).

Hastalığa işaret eden klinik belirtilerin varlığına bağlı olan primer ketozis aynı zamanda klinik ketozis olarak da bilinir (Gebreyesus ve ark., 2020; Gordon ve ark., 2013). Birçok sürüde karşılaşılabilen primer ketozis yüksek laktasyon potansiyeline sahip kaliteli rasyonlarla beslenen ancak enerji dengesi negatif olan, iyi veya aşırı vücut kondisyonuna sahip ineklerde meydana gelir. İnekler arasındaki sindirim kapasitesi veya metabolik verimlilikteki farklılıkların bir

yansıması olduğundan tekrarlama eğilimindedir. Bazı primer ketozis vakaları klinik ketozis olarak değerlendirilirken yüksek süt verimli ineklerde görülmesi ve belirgin iştahsızlık belirtileri göstermesi nedeniyle dolaşımdaki keton cisimlerinin artan konsantrasyonlarına rağmen belirgin klinik belirtilerin olmadığı subklinik ketozisle de bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Constable ve ark., 2017; Karapınar ve ark., 2007; Smith, 2009).

3.2.1.4. Sekonder Ketozis

Rasyonla ilgili olmayan bu durum, doğum sonrası meydana gelen diğer hastalıkların gıda alımında azalmaya neden olmasından kaynaklanır. Genellikle abomazumun yer değiştirmesi, RPT, metritis, mastitis veya doğum sonrası döneme özgü diğer hastalıkların sonucu oluşabildiği bildirilmektedir (Alaçam ve Şahal, 2002; Constable ve ark., 2017).

3.2.1.5. Alimenter Ketozis

Bu form ketojenik silajda aşırı miktarda bulunan bütirat veya yüksek bütirat içeren silajın lezzetinin düşüklüğü nedeniyle azalan yiyecek alımından kaynaklanır. Olgunlaşmamış ürünlerden yapılan silaj, diğer silaj türlerine göre daha yüksek oranda bütirik asit içerdiği için daha yüksek düzeyde ketojenik olabilir. Bozulmuş silajda bir neden olabilir ve silajda toksik biyojenik aminler, putresin gibi maddeler bu tür ketozise katkıda bulunabilir. Bu tip ketozis genellikle primer ketozisin gelişimine yatkınlık oluşturabilir (Constable ve ark., 2017).

3.2.1.6. Açlık Ketozisi

Kötü vücut kondisyonuna sahip olan ve düşük kaliteli yemlerle beslenen sığırlarda meydana gelir. Diyetten propiyonat ve protein eksikliği ile vücut depolarından glukoneogenezin sınırlı kapasitesi bulunmaktadır. Etkilenen sığırlar, uygun beslenme ile iyileşirler (Constable ve ark., 2017).

3.2.1.7. Spontan Ketozis

Lipojenik özellikteki yağlı tohum küspeleri ve protein değeri yüksek selüloz miktarı düşük olan rasyonların verilmesiyle özellikle laktasyonun ilk üç ayında yüksek süt verimli ineklere yedirildiğinde ortaya çıkabilir. Bu tür yemlerle beslenen hayvanlarda vücuttaki glikojenin elimine edilmesine ve karaciğer yağlanmasına neden olabilir. Başlangıçta subklinik olarak seyreden spontan ketozis böyle devam edebilir veya klinik ketozise dönüşebilir (Alaçam ve Şahal, 2002).

3.2.1.8. Tip-1 Ketozis

Doğum sonrası 3-6 haftalık dönemlerde ortaya çıkan tip-1 ketozis kendiliğinden, herhangi bir dış etki olmaksızın görülürken bazı durumlarda ise beslenmedeki eksiklikler sonucu ortaya çıkan ketozis olarak bilinmektedir. Tip-1 ketozis olarak isimlendirilmesindeki neden tip-1 diabetes mellitus hastalığına benzemesinden kaynaklanmaktadır. Bu iki hastalığın oluşum mekanizmaları ve sebepleri değişiklik gösterse de kan insülin miktarlarındaki düşüklük benzerdir (Zhang ve Ametaj, 2020).

Tip-1 ketozisde glikoz yapımı için kullanılan propiyonat ve amino asitlerden çok az miktarda glikoz sentezi olmasından dolayı keton cisimcikleri miktarı fazla olurken glikoz yoğunluğu ise düşük miktarda olmaktadır. Hastalığın tedavisi genellikle başarılıdır. Hastalıktan korunmak içinde süt veriminin ilk dönemi içerisinde konsantre yem miktarını iyi ayarlamak gerekmektedir (Oetzel, 2007).

3.2.1.9. Tip-2 Ketozis

Metabolik oluşum açısından tip-2 diabetes mellitus hastalığına benzediği için bu şekilde adlandırılmaktadır. Her iki hastalıkta da kan insülin ve glikoz yoğunlukları fazla ve insüline karşı direnç oluşmaktadır. İnsülin direnci özellikle süt veriminin en yüksek olduğu dönemde önemli derecede enerji eksikliğine sebep olmaktadır (Constable ve ark., 2017).

Kuru dönem boyunca aşırı derecede kuru madde verilmiş ve yağlanan sığırlarda görülmektedir. Zayıf yapılı ineklerde beslenme problemlerine bağlı olarak şekillenmektedir. Ayrıca aşırı kilolu olan ineklerin negatif enerji dengesine girmesinden dolayı depo yağların mobilize olması, karaciğerde yağ birikmesi, keton cisimlerinin artması ve iştahın deprese olmasıyla oluşmaktadır. Bu şekildeki aşırı yağlı ineklerin doğum sonrasında metabolik durumları kötüleşerek, ölüm oranının yükselmesine neden olabilmektedir. Düvelerde aşırı kilo kaybı ve tip-2 ketozis oluşumu sonucunda eski sağlık durumlarına dönmeleri daha fazla güçleşeceği gibi metritis, retensio sekundinarum ve güç doğum gelişme ihtimali yaşlı ineklere göre fazla olup mortalite oranı da fazla olduğu bildirilmiştir (Oetzel, 2007).

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 (Zhang ve Ametaj, 2020).

3.2.2. Etiyoloji

Modern hayvancılığın bir üretim hastalığı olan ketozis negatif enerji dengesi (NED) bulunan yüksek verimli süt ineklerinde meydana gelir (Smith, 2009). Ketozisin ortaya çıkışında hazırlayıcı ve yapıcı olmak üzere birçok faktör rol oynarken asıl neden yüksek süt verimli ineklerde laktasyonun ilk aylarında artan karbonhidrat gereksiniminin karşılanamamasıdır. Bununla birlikte rasyonların çeşitliliği, akut ve kronik seyirli hastalıkların etkisi sonrası oluşmaktadır. Süt ineklerinin üretkenliği genellikle süt üretimi düzeyine, doğum sonrası iyileşmeye, üreme verimliliğine ve patolojinin olmamasına bağlı olduğundan dolayı kuru dönem bakım ve besleme hataları bu hastalığın oluşumunda etkili olmaktadır (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Churakov 2021; Lean ve ark., 1991).

Birincil olarak uygun yemlerin yetersiz alımından veya ikincil olarak retensiyon, sekundinarum, metritis, mastitis, travmatik retiküloperitonit ve abomazum deplasmanı gibi diğer hastalıklar nedeniyle yem alımının engellenmesinden de kaynaklanmaktadır (Constable ve ark., 2017; İssi ve ark., 2016).

İneklerin aşırı miktarda bütirat içeren kötü kaliteli silajlardan oluşan rasyonlarla beslenmesinin hastalığın gelişme hızını arttırdığı bildirilmiştir. Meralarda hızlı büyüyen ve su oranı yüksek otlarla beslenen ineklerde, rasyondaki su bileşiminin yüksek düzeyde olması besin maddelerinin alımını etkileyerek nadir de olsa ketozise neden olduğu öne sürülmüştür. Laktasyon stresinin glukoneogenetik aktiviteyi olumsuz yönde etkileyerek, ketozis oluşumunda predispozisyon meydana getirdiği belirtilmiştir (Churakov ve ark., 2021).

Kuru dönem boyunca sığırların kaba yemden zengin ve düşük enerji içerikli yemlerle beslenmesi, ardından laktasyonun başlaması ile birlikte konsantre yem miktarının artırılmaması nedeniyle süt sığırları hızlı bir metabolik değişimle karşı karşıya kalmaktadır. Buzağılama zamanında süt ineklerinin karaciğerinde oksitlenen yağ dokusu keton cisimlerinin artışıyla uzun zincirli yağ asitlerinin mobilizasyonuna neden olarak NED durumuna girmektedir. Bu nedenle doğumdan hemen sonra, vücuda yem olarak giren enerji ile vücuttan süt şeklinde salınan enerji arasında bir dengesizlik oluşmaktadır. Bununla birlikte, kan, idrar ve sütteki yüksek keton cisimleri konsantrasyonları, yem alımının azalması ve diğer perinatal hastalıklara karşı duyarlılığın artması ile ilişkilendirilmiştir (Zhang ve Ametaj, 2020).

Mera beslenmesinde nisbeten az görülen ketozisin ahır beslenmesinde olan kış sonu ve ilkbahar başlarında, gebeliğin son aylarında hareketsiz tutulan hayvanlarda, aşırı derecede yüksek enerjili yemlerle beslenerek semirtilenlerde, rasyonda protein / enerji dengesinin bozuk olması durumunda, karbonhidrat bakımından fakir yemlerle beslenenlerde, kaba yem yetersizliğinde, açlık, ani yem değişikliklerinde, doğumdan sonra ortaya çıkan çeşitli stres hallerinde laktasyon stresi, düzensiz besleme ve hareketsizlik gibi faktörler glikoneogenetik hormon aktivitelerini olumsuz şekilde etkileyerek hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Aytuğ ve ark., 1991).

3.2.3. Patogenez

Geçiş dönemi süt inekleri hem metabolik hem de bağışıklık fonksiyonlarında ani değişiklikler yaşamaktadırlar. Bu değişikliklerin bazıları hem fetal ihtiyaçlar hem de laktogenez tarafından yönlendirilen enerji gereksinimlerindeki artışlarla ilgili olmaktadır. Aynı zamanda süt ineklerinde doğum sırasındaki fiziksel, davranışsal, metabolik ve hormonal değişikliklerle ilişkili olarak DMI belirgin bir azalma görülmektedir (Contreras ve Sordillo, 2011).

Rasyonlardaki karbonhidratlar ön midelerde fauna ile fermentatif olarak parçalanır. Glikoz sentezlenir ve süratle sindirim kanalından emilir. Ergin hayvanlarda normal rasyonun yedirilmesiyle, günde 50-100 g kadar glikoz sentezlenmektedir. Gebe ve laktasyondaki ineklerde günlük glikoz gereksinimi daha fazladır. Özellikle bu ihtiyaç, gebeliğin son 3 ayında %20-50 oranında artar, ileri gebelik ve süt veriminin yüksek olduğu laktasyon döneminde gereksinim

karşılanmadığı için, vücuttaki glikoz dengesi süratle bozulur. Hayvan vücut için gerekli enerjiyi yağ dokularından ve daha sonrada vücut proteinlerinden glikoz sentezleme mekanizmasını harekete geçirerek karşılamak zorunda kalır (glikoneogenesis). Bu mekanizma böbreküstü bezinin salgıladığı glukokortikoid hormonu tarafından düzenlenir. Yağ hücrelerinde trigliserid biçiminde depo edilen yağ asitleri, vücudun enerji ihtiyacının arttığı durumlarda hidrolize edilir ve yağ asitleri kan dolaşımına katılır. Hidroliz sonucu açığa çıkan gliserol ise direkt olarak kan dolaşımına verilir. Kan dolaşımından karaciğere gelerek glikoz sentezinde kullanılır. Yağ asitleri suda çözünmediklerinden dolayı albüminlere bağlanarak kan dolaşımında taşınır ve karaciğere gelerek Asetil koenzim A'lara çevrilirler ve enerji elde edilmesinde kullanılırlar. Asetil koenzim A trikarboksilik asit siklisuna girerek enerji sağlanmasında yer alır, yada oksaloasetat basamağı üzerinden glikoza dönüşür. Glikoz sentezinde kilit madde oksaloasetik asittir. Bununca kaynağı mide florasında açığa çıkarılan propiyonik asittir. Hayvan rasyonunda yeterince karbonhidrat bulunmazsa veya hayvanın yem yemesini ve sindirim fonksiyonlarını engelleyen, enerji sarfını artıran başka bir hastalık söz konusu ise, yeterli miktarda oksaloasetik asit oluşmayacaktır. Keton cisimcikleri dediğimiz aseton, asetoasetik asit, BHBA ve isopropanal gibi toksik maddeler açığa çıkar (Ağaoğlu ve Akgül, 2023).

Metabolik hastalıkların seyri sırasında keton cisimcikleri ve serbest yağ asitlerinde artış olurken kolesterol ve glikoz düzeylerinde de azalma görülmektedir. Bu keton cisimcikleri enerji talepleri ile enerji rezervleri arasındaki ilişki ve NEFA ile BHBA arasındaki metabolik ilişki nedeniyle NED belirteçleri

olarak kullanılmaktadır (Compton ve ark., 2013; Ospina ve ark., 2013; Puppel ve ark., 2021).

3.2.4. Klinik Belirtiler

Klinik semptomların şiddeti hipogliseminin derecesine, karaciğerin fonksiyonel yetersizliklerinin derecesine ve kan serumundaki keton cisimlerinin miktarına göre değişmektedir (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Aytuğ ve ark., 1991). Geçiş döneminde görülmeye başlayan ketozis hastalığının klinik semptomları arasında kilo kaybı, iştah kaybı ve süt veriminde azalma ile kan ve sütte keton cisimciklerinin artması yer almaktadır (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Constable ve ark., 2017).

Anamnez de hayvanların ilk önce konsantre yemi, daha sonra silajları yemeyi reddettiği fakat ot yemeye devam edebildikleri belirtilmiştir. Genellikle iştah azalmasına bağlı olarak beklenenden daha fazla ve hızlı bir şekilde zayıfladıkları görülmüştür. Deri altı yağ dokusunun eksilmesine bağlı olarak deri elastikiyetinin azalması sonucu ineklerin derilerinin odunsu bir görünümde olduğu gözlenmiştir. İneklerin çoğunlukla depresif göründükleri hareket etmek istemedikleri, kılların kaba, gözlerin donuk görünüşte olduğu saptanmıştır (Churakov ve ark., 2021).

Ketozis de en önemli bulgulardan birisinin süt veriminin 2-4 gün içerisinde azalması olduğu belirtilmiştir. Klinik ketozis formunda genel olarak sindirim ve sinir sistemiyle ilgili klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Sindirim sisteminde oluşan belirtiler; iştahsızlık, yemi seçerek yeme, geviş getirme ve rumen hareketlerinde yavaşlama, süt veriminde azalma, ilerleyen dönemde ise sallantılı

yürüyüş, hızlı gelişen zayıflama görülür. Hayvanlarda vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekanslarının genellikle normal sınırlar içerisinde kaldığı bildirilmiştir. Dışkının genellikle sert ve kuru olduğu fakat önemli bir konstipasyon tablosunun oluşmadığı gözlenmiştir (Zhu ve ark., 2019).

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 (Aytuğ ve ark., 1991; Constable ve ark., 2017; İssi ve ark., 2016).

Ketozisin subklinik formunda süt veriminde azalma ve kondüsyon kaybının şekillendiği bildirilmiş olup yüksek verimli ineklerin doğumdan sonraki ilk haftada belirgin olarak zayıfladığını saptamıştır. Ketozisli ineklerde uterus involusyonunun uzadığını belirtmektedirler (Harastzi, 1990). Hastalığın klinik formunda semptomların genellikle sindirim daha az oranda ise sinirsel formda ortaya çıktığı bildirilmiştir (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Aytuğ ve ark., 1991; Constable ve ark., 2017).

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 şekillenmektedir. Bu semptomların haricinde boşa çiğneme, diş gıcırdatma, salivasyon ve yem niteliğinde olmayan maddeleri yediği

görülmektedir. Sinirsel belirtilerin artmasıyla hastanın zaptı raptı zorlaşır ve ilerleyen zamanla birlikte yerden kalkamayarak koma sonucu ölüm görüldüğü bildirilmiştir (Batmaz, 2020). Ayrıca, orta derecede tetani ve tremorların oluştuğu ve hayvanların yürürken sendelediği gözlenmiştir. Sinirsel bulguların genellikle 2 saat sürdüğü ve yaklaşık 8-12 saat aralıklarla tekrarlayabildiği ileri sürülmüşse de Andersson (1984) ketozisli hayvanlarda sinirsel bulguların gelişmesinin bireysel duyarlılıkla ilişkili olduğunu saptamıştır.

3.2.5. Klinik Patoloji ve Laboratuvar Bulguları

Hiperketonemi, ketonuri, ketolakti, hipoglisemi ve kanda NEFA artışının klinik patolojik bulgular olabileceği bildirilmektedir (Anderson ve Rings, 2009; Lean ve ark., 1992; Smith, 2009). Kan serumundaki keton cisimciklerinin miktarı 40 mg/dL'nin altında olduğunda subklinik olarak seyretmesine rağmen klinik semptomların görülmediği bildirilmektedir (Aytuğ ve ark., 1991). Plazma glikoz düzeylerinin 20-40 mg/dL arasında olabileceği, keton cisimciklerinin kanda 30 mg/dL'den, idrarda 84 mg/dL'den ve sütte 10 mg/dL'den (Smith, 2009) ve NEFA konsantrasyonları 1000 μ Eq/dL'den daha yüksek olduklarında genellikle klinik bulguların meydana gelebileceği bildirilmektedir (Anderson ve Rings, 2009). Subklinik ketozis sürülerde NEFA düzeyleri 0.5 mEq/L'den yüksek olabilir (Smith, 2009).

Klinik ketoz vakaları genellikle total keton cisimcikleri (aseton, asetoasetat ve BHBA) konsantrasyonlarının 30 mg/dL'den yüksek olmasıyla ilişkilidir. BHBA konsantrasyonları genellikle 25 mg/dL'den yüksektir. Serum veya plazma konsantrasyonlarının kantitatif belirlenmesi için BHBA örneklerde stabil

olduğundan asetoasetat veya asetona tercih edilir. Bununla birlikte, yaygın olarak kullanılan yarı niceliksel yöntemlerin (örneğin, test çubukları) sıklıkla yalnızca asetoasetat veya asetoasetat ile asetonu ölçtüğü kabul edilmelidir. Asetoasetat ve asetonun konsantrasyonu genellikle toplam keton vücut konsantrasyonunun yalnızca %10 ila %20'sini oluşturur. Bu oran klinik ketozda artar. İdrar keton vücut konsantrasyonları genellikle kan konsantrasyonlarından iki ila dört kat daha yüksektir, oysa süt keton vücut konsantrasyonları genellikle kan konsantrasyonlarının %40 ila %50'sidir (Anderson ve Rings, 2009).

Karaciğerde glikojen düzeyi düşüktür. Kandaki ve rumendeki uçucu yağ asitleri normal hayvanlara oranla yükselir. Rumende butirik asit miktarı, asetik asit ve propiyonik asit miktarlarına paralel olarak yükselme gösterir. Bununla birlikte hastalığın derecesi ve klinik semptomların ortaya çıkması; kandaki aseton, asetoasetikasit ve uçucu yağ asitleri düzeyinden daha çok kandaki şeker miktarıyla ilgilidir. Kanda oluşan asidozisin dengelenmesi için alkali iyonların idrarla atılması artar ve bu nedenle de kan serumunda kalsiyum miktarı düşer (Ağaoğlu ve Akgül, 2023). Serum kalsiyum ve magnezyum miktarındaki hafif derecede düşüşler anorektik hayvanlarda olabilir (Smith, 2009). Ketozisin karakteristik bulguları; hipoglisemi, ketonemi ve ketonüridir. Glikoneogenesis nedeniyle, kan plazmasında uçucu yağ asitleri miktarı artmıştır. Sığırlardaki diğer hastalıkların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan sekonder ketozide ise kan şekeri normal veya normalin üzerinde bulunur (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Lean ve ark., 1992). Şiddetli olaylarda serum AST, GGT ve SDH düzeylerinde artış meydana gelir (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; McArt ve ark., 2018). Kortizol düzeyleri

genellikle normal sınırlardadır. Plazma insülin düzeyleri başlangıçta yükselir ancak yem alımı azaldıkça azalır (Smith, 2009).

Kan tablosunda nötrofil sayısında azalmaya (%10'a kadar) karşın lenfositlerde (%60-80'e kadar) ve eozinofillerde (%35-40'a kadar) artışlar (Alaçam ve Şahal, 2002) ve total lökosit sayısının değişebileceği bildirilmektedir (Aytuğ ve ark., 1991).

Du ve ark., (2024) tarafından yapılan bir çalışmada 90 sağlıklı süt ineği geçiş döneminde takip edilmiş ve buzağılamadan 7 gün önce serum enerjisine bağlı indekslerde önemli bir farklılık gözlenmediği, ketozis grubunun dışkıdaki başlıca safra asitlerinin konjuge olmayan ikincil safra asidi olduğu, dışkıda bulunan potansiyel ketozis uyarı metabolitinin izodeoksikolik asit olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ketozis grubunda *Rikenellaceae-RC9-bağırsak grubunun* bolluğu artarken, *Oscillospiraceae* UCG-010 bakterisinin bolluğu önemli ölçüde azaldığı, dışkıdaki *Lactobacillus* ve *Prevotella-9*'un ketozis için potansiyel uyarı biyobelirteci olduğu ve plazmada ise litokolik asidin doğumdan 7 gün önce potansiyel bir ketozis uyarı metaboliti olduğu ifade edilmiştir.

3.2.6. Prognoz

Prognoz ve tedaviye cevap ketozisin tipine bağlıdır (Anderson ve Rings, 2009). Klinik ketozisin subakut ve kronik seyrettiği, sinirsel form gelişmediği sürece prognozun iyi olduğu fakat etkilenen hayvanların laktasyondan sonra eski süt verimine ulaşamadığı bildirilmiştir (Anderson ve Rings, 2009; Aytuğ ve ark., 1991). Sinirsel form gelişenlerde prognozun kötü olduğu ve karaciğer koması gelişerek öldükleri belirtilmiştir. Etkilenen hayvanlarda serum AST ve GLDH

konsantrasyonlarının artması, idrar keton cisimciklerinin azalmaması, biyopsi sonucunda karaciğer yağ düzeyinin fazla olması prognozun kötü olduğunu belgelemektedir. Sekonder ketozisin, primer hastalığın sağaltılmasıyla kendiliğinden düzelebileceği bildirilmektedir (Aytuğ ve ark., 1991; Churakov, 2021).

3.2.7. Nekropsi Bulguları

Primer ketozisin mortalite oranı önemli derecede düşük olmakla birlikte karaciğer yağlanması, hipofiz bezi ve adrenal korteksteki sekonder değişiklikler nedeni ile ölüm görülebilir (Alaçam ve Şahal, 2002; Smith, 2009).

3.2.8. Tanı

Ekonomik sonuçlarından dolayı özellikle erken laktasyon sırasında ketozisin önceden tedavi edilmesi ve daha fazla kaybın önlenmesi için teşhis edilmesi zorunludur (Biswal ve ark., 2016).

Anamnez bilgileri, solunum havası ve derideki aseton kokusu hastalıktan şüphelendirir. Klinik bulgularla birlikte idrar ve sütteki keton cisimcikleri konsantrasyonunun semikantitatif olarak belirlenmesinin yanı sıra pratikte kalitatif veya yarı kalitatif belirlenmesinde kullanılan başlıca üç metodun Rothera testi, aseton test tabletleri ve legal metodu olduğunu bildirmektedir. Kanda BHBA artışı ve idrarda ketonüriyi tespit eden test striplerinin kullanılmasıyla hastalığın tanısı yapılabilir (Ağaoğlu ve Akgül, 2023).

Son yıllarda serum veya plazma BHBA miktarının ölçümünün ketozisi teşhis etmek ve ayırt etmek için altın standart testi olduğu bildirilmiştir. Serum

BHBA düzeyi 1000 $\mu\text{mol/L}$ 'den az ise sağlıklı, 1000 ile 1400 $\mu\text{mol/L}$ arasında ise subklinik ketozis ve 2500 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek ise klinik ketozis teşhisi konulabileceği de bildirilmektedir (Constable ve ark., 2017; İssi ve ark., 2016).

Serum BHBA ölçümü inekleri tek tek incelemek, sürü sağlığını değerlendirmek ve yemleme yönetimi uygulamalarını izlemek için yararlı olmaktadır. Bununla birlikte, BHBA'nın kantitatif tayini, özel laboratuvar ekipmanına bağlıdır ve kan örnekleme, santrifüjleme, plazma veya serum örneklerinin dondurulması ve donmuş malzemelerin laboratuvara gönderilmesini gerektirir (Iwersen ve ark., 2009).

3.2.9. Sağaltım

Ketoziste tedavinin amacı dokulardan glikoz oluşumu ihtiyacını ortadan kaldırmak ve keton-vücut kullanımının normal şekilde devam etmesini sağlamak olmaktadır (Constable ve ark., 2017). Yani sağaltımın temel ilkeleri dokular için gerekli olan glikozu karşılayarak glukoneogenezise olan gereksinimi ortadan kaldırmak ya da en aza indirmek, karaciğerde aksayan trigliserid konsantrasyonu basamaklarını düzenleyerek yağ depolarından mobilize olan yağ asitlerinin tamamıyla oksidasyonunu sağlayıp keton cisimcikleri oluşumunu azaltmak ve keton cisimciklerinin normal düzeyde kullanımını sağlamaktır (Churakov 2021; Anderson ve Rings, 2009). Subklinik ketozis için özel tedavi genellikle bireysel bazda uygulanmaz, erken laktasyondaki ineklerin büyük bir kısmına subklinik ketozis teşhisi konduğunda beslenme ve yönetim konuları araştırılmalıdır (Constable ve ark., 2017).

Ketozis tanısı konan sığırların tedavisinde karbonhidratın peros ve parenteral yollarla sağlanması için glikoz uygulamaları, glikoneogenezi kamçulamak amacıyla hormon tedavisi ve destekleyici tedavi seçeneklerinin uygulanması gerekmektedir (Alaçam ve Şahal, 2002).

Dokuların glikoz gereksinimini karşılamak, karbonhidratın peros ve parenteral yollarla sağlanması için geleneksel olarak 100-500 mL dozunda %50'lik dekstrozun damar içi uygulanması belirgin klinik iyileşme sağlayabilir. Geçici oluşan hiperglisemi enjeksiyon öncesi seviyelere 2 saat içerisinde döner. Kan keton cisimcikleri hemen düşer, klinik belirtiler kaybolur ve en az bir saım için süt üretimi 5 ila 10 L artar. Sinirsel belirtiler 12 ila 24 saat içinde yeniden ortaya çıkabilir ve süt üretimi 2 ila 3 gün içinde tekrar düşebilir. Glikoz enjeksiyonları sık sık tekrarlanırsa nükslerin daha az tekrarladığı görülür. Hiperglisemik etkiyi uzatmak amacıyla %25 dekstroz ve %25 fruktoz karışımı içeren solüsyonlar kullanılabilir. İdeal olarak 24 saat boyunca 20 L %2.5 glikozun sürekli intravenöz glikoz infüzyonu klinik yanıtı iyileştirir. İdrar örnekleri günde birkaç kez negatif glikoz ve azalan keton cisimleri seviyeleri açısından test stripleri ile izlenir. Günde bir ve iki kez günlük kan şekeri takibi dekstroz uygulamasının yeterliliğini değerlendirmek için ölçülebilir. Bu durum saha şartları için pratik olmayabilir ancak ekonomik değeri olan hayvanlar için klinik ortamda faydalı olabilir (Smith, 2009).

Tedavide damar içi glikoz uygulamalarına ilaveten peros yolla gliserin (500 mL günde iki kez 5 gün süre ile) veya propilen glikol (225 mL günde iki kez 2 gün veya 3. ve 4. günlerde 100 mL) verilebilir. Ayrıca etkisi yavaş olmakla birlikte sodyum propiyonat (110-225 mL günde 2-3 kez peros), sodyum asetat

(125-250 mL günde iki kez, 3-4 gün peros) (Abbasova, 2023; Alaçam ve Şahal, 2002; Smith, 2009) veya amonyum laktat (110 g günde günde iki kez peros) verilebilir (Smith, 2009). Uygulanan propilen glikolün bir kısmı iştakemede propiyonat olmak üzere metabolize edilir ve emilir. Bir kısmı doğrudan rumen epitelinden emilir ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Yem ile propilen glikol (günde 200 ila 700 g) veya propiyonat tuzları uygulanabilir ve iyi sonuçlar elde edildiği de bildirilmiştir (Constable ve ark., 2017).

Sığır ketozisinin tedavisinde glukokortikoidlerin etkinliği hem deneysel hem de saha vakalarında gösterilmiştir. Hiperglisemi, glukokortikoid uygulamasından sonraki 24 saat içinde ortaya çıkar (Constable ve ark., 2017). Glukokortikoidlerin yağ asitlerinin oksidasyonundan kaynaklanan asetil koenzim A'nın fazla kullanılması sonucunda keton cisimcikleri oluşumunun yavaşlamasına, karaciğerde glikoz prekürsörlerinin kullanımlarını arttırarak kan glikoz konsantrasyonunun yükselmesine ve süt veriminin de geçici olarak azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte immunosupresyona neden olduklarından uzun süre kullanılmamaları ve eğer kullanılacaksa enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla geniş spektrumlu bir antibiyotik ile birlikte uygulanmaları önerilmektedir (Anderson ve Rings, 2009; Smith, 2009). Glukokortikoidlerle tedavi edilen ketotik ineklerde nüksetme riski, tek başına damar içi glikoz tedavisiyle tedavi edilenlere göre daha az görülür, ancak yine de nüksetmeler meydana gelebilir (Anderson ve Rings, 2009).

Ketozis tedavisinde dexametazon (10-30 mg), prednizolon (günde 125-200 mg 3 gün), hidrokortizon (100 mg), flumetazon (2 mg), depo-medrol (80-200 mg 3 gün) ve betametason (20 mg) kullanılabilir (Alaçam ve Şahal, 2002).

İnsülin, glikozun hücresele alımını kolaylaştırır, yağ asidi metabolizmasını baskılar ve hepatik glukoneogenezi uyarır (Constable ve ark., 2017). Güçlü bir antiketojenik ajan olup aynı zamanda NEFA mobilizasyonunu da baskılayan insülinin hipoglisemik etkilerini ortadan kaldırmak için bir glukokortikoidlerle veya başka bir glikojenik madde ile uygulanmalıdır. İnsülinin uzun etkili bir formu 0.5 ünite/kg'a deri altı ve kas içi olarak kullanılabilir. Genellikle 24 ila 48 saatlik aralıklarla ihtiyaç duyuldukça tekrarlanır. Bu tedavi tip II veya doğum öncesi ketozis vakalarında genellikle başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hayvanlara uygulanır (Alaçam ve Şahal, 2002; Anderson ve Rings, 2009; Constable ve ark., 2017).

Aşırı yağlı, strese maruz kalmış veya ikiz fetüsü olan geç gebe ineklerde deneysel olarak anabolik steroidlerin (60 mg ve 120 mg trenbolon asetat) tek enjeksiyonunun etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak kapsamlı saha denemeleri yapılmamış olup çoğu ülkede ilacın gıda hayvanlarında kullanımı yasaklanmıştır (Constable ve ark., 2017).

Serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu azaltıcı etkisinden dolayı nikotik asit (niasin) ve nikotinamidin sağaltım ve profilakside başarı ile kullanılabileceği belirtilmektedir. Nikotik asit destekleyici tedavi amacıyla doğumdan sonra 10 haftaya kadar günde bir kez 6 g dozunda oral olarak kullanılabilir. Niasin kan glikoz miktarını artırırken kan keton cisimciklerini ve uçucu yağ asitlerini azaltır. Ayrıca propilen glikol veya monensinle birlikte kullanılabilir (Smith, 2009).

Glikoneogeneziste koenzim olan biotin peripartum periotta kullanıldığında NEFA ve hepatic trigliserid düzeyleri daha düşük olmasına rağmen biyotin BHBA'yı azaltmadığı saptanmıştır (Smith, 2009).

Sağaltımda vitamin B₁₂ ve kobaltın bazen tek başına, bazen de diğer ilaçlara birlikte kullanıldığı ayrıca vitamin E ve selenyum uygulamalarından da olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Keton cisimciklerinin kullanılmasını sağlamak amacıyla hayvanların gezdirilmesinin sağaltımda önemli olduğu bilinmektedir (Churakov 2021; Smith, 2009).

Sinirsel belirti gösteren hayvanlara kloralhidrat, B kompleks vitaminleri ve propilen glikol gibi maddeler verilebilir. Kloralhidrat ilk gün 30 g, sonraki günler 7'şer g olacak şekilde oral yolla verilebilir. Kloralhidratın nişastanın ön midelerde hidrolitik sindirimin artması ve rumende emilmesinde etkili olduğu, fermentasyonu hızlandırarak propiyonat üretimini artırdığı ileri sürülmektedir (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Alaçam ve Şahal, 2002; Smith, 2009).

3.2.10. Profilaksi

Klinik ketozun kontrolü ineğin kuru ve laktasyon dönemlerinde yeterli beslenmesi ile bütünleşiktir. Özellikle kuru madde alımı, lif sindirilebilirliği, parçacık boyutu dağılımı, enerji yoğunluğu, erken laktasyon rasyonlarına yağ katılması, protein içeriği, besleme sistemleri ve işkembe boyutu gibi nedenlerle ilişkili olabilir (Constable ve ark., 2017). Profilaksisinde en önemli nokta ineklerin laktasyon döneminde enerji açığı oluşmayacak şekilde yeterli ve dengeli beslenmeleridir. Bu dönemde optimum verim sağlamaları için rasyonların kalite açısından yeterli ve dengeli olması gerektiğinin ve doğuma 3-4 hafta kala

beslenmeye özen gösterilmesinin önemli olduğu bildirilmektedir. Sağlık ve üreme üzerindeki potansiyel olumsuz sonuçları önlemek için doğum öncesi beslemek doğum anında ineğin optimal vücut kondisyonunu sağlayacaktır (Churakov ve ark., 2021; Pappritz ve ark., 2011).

Ketozisin meydana gelmesinde birçok koşul, çoklu etiyoloji ve bileşenleri ayrı ayrı besleyenlerden toplam karma rasyonlarla besleyenlere kadar değişen besleme sistemleri etkili olduğundan ketozisin kontrolü için genel önerilerde bulunmak zordur. Besleme sıklığının çok düşük olması ve konsantre yemlerin toplam karma rasyon yerine kaba yemden ayrı olarak beslenmesi ketozis oranlarının artmasına neden olabilir (Constable ve ark., 2017).

Hayvanlar doğuma iki ay kala kuruya alınmalı, doğum öncesi bir ay kala rasyon yavaş yavaş artırılarak dengeli beslenmelidir. Ne aşırı zayıflatılmalı ne de aşırı yağlanmaya izin verilmelidir (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Constable ve ark., 2017).

Laktasyonun başında özellikle fazla miktarda bütirik asit içeren kalitesiz silajların verilmemesi eğer verilecekse postpartum ketozis riskini önlemek amacı ile laktasyonun ortasında veya sonunda verilmesi önerilmektedir. Laktasyonun ilk dönemlerinde rasyondaki konsantre yem/kaba yem oranının 55/45 veya 65/35 olmalıdır. Rasyondaki protein oranının yüksek olması üre sentezi için enerji gereksinimini arttırdığından %16-18 oranında protein olması, yeterince kobalt, fosfor, iyot, niasin ve vitaminleri içermesi gerektiği ketozis riskini azalttığı gözlenmiştir (Ağaoğlu ve Akgül, 2023; Drackley ve ark., 2005, Grummer ve ark., 2004).

Kapalı ahırlarda bakılan ineklerin hareket ettirilmelerinin ve ketozisin problem olduğu sürülerde bahar aylarında olabildiğince çabuk meraya çıkartılmalarının profilakside etkili olduğu belirtilmiştir (Lucey ve ark., 1986).

3.3. Nörotrofinler

Sinir hücresi “nöron” ve beslenme anlamına gelen “trophe” kelimelerinin birleşimi olan nörotrofin; nöronların büyümesini, sağ kalımını, çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyen, nörotransmitterlerin salınımını ve sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik yanıtı kontrol eden, akson ve dentrit dallanmalarını düzenleyen, dimerik polipeptid yapılı nörobiyolojik süreçlerde önemli rollü olan biyomoleküllerdir (Kazak ve Yarım, 2014).

Memelilerde sinir büyüme faktörü (NGF), BDNF, nörotrofin-3, nörotrofin-4/5, nörotrofin-6 ve nörotrofin-7 olmak üzere yedi nörotrofin salgılanmaktadır (Malenka ve ark., 2009). İnsanlarda ve rat, domuz, kuş, balık, kurbağa, yılan gibi hayvanlarda çoğunlukla NGF, BDNF, nörotrofin-3 ve nörotrofin 4/5 sentezlenirken nörotrofin-6 ve nörotrofin-7’nin balık hücrelerinden eksprese edildiği bildirilmiştir (Özsoy, 2018).

3.3.1. Sinir Büyüme Faktörü

Nörotrofin ailesinin ilk keşfedilen üyelerinden biri olan NGF, Levi-Montalcini, Cohen ve Hamburger’in 1950’li yılların başında sinir sisteminde gelişen nöronların morfolojik yapılarını korumalarını ve büyümelerini araştıran çalışmalarında duyu ve sempatik nöronların sağ kalmasını ve farklılaşmasını

teşvik eden bir molekül olarak belirtilmektedir (Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951). Hemen hemen tüm organ sistemlerinde olduğu gibi sinir sisteminde de gelişim esnasında bir kısmı ölür ve kaybolur. NGF'nin hayvanlara uygulanması ile normal nöron ölümünün önlendiği, bu nedenle sempatik gangliyonlarda ve duyu nöronlarında hücre sayısının korunduğu görülmektedir (Alp, 1993). NGF'nin hem sinir hücresi tümörlerinde hem de diğer tümör hücrelerinin büyümesini artırırken akciğer kanserinde küçük hücreli kanser yayılımını azalttığı gözlenmiştir (Okada ve ark., 2004; Zhu ve ark., 2001).

3.3.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BDNF nörotrofin büyüme faktör ailesinin NGF'den sonra tanımlanan ikinci üyesi olup, ilk kez domuz beyin dokusundan izole edilmiştir. Çoğunlukla MSS nöronlarında sentezlenen bir nörotrofik faktördür. Nöronların canlı kalmasını, nöronal gelişim ve farklılaşmasını, iskemi gibi durumlara bağlı olarak oluşan nöron ölümlerini önleyerek hücre canlılığının devamını ve onarımını sağlayan nörojenezden sorumlu bir büyüme mediatörüdür (Hofer ve ark., 1990). Fetal gelişim sırasında nöronal hayatta kalma için çok önemlidir. Nöronal farklılaşmayı düzenlemek için perinatal dönemde ve doğum sonrası dönemde BDNF, kortikal sinapsların aktiviteye bağlı sinaptik yanıtını düzenler (Huber ve ark., 1990).

MSS'de nöron harici hücrelerden, periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden, lökositlerden, monositlerden, T ve B hücrelerden sentezlendiği belirlenmiştir. Akciğer dokusunda, kalpte, büyük damarlarda, dalakta, düz kas hücrelerinde, böbrek, mesane ve visseral epitelyal

hücrelerinde de BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir. Ayrıca beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişim sürecinde gerçekleşen nöronal migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi gibi pek çok aşamada görev almaktadır. BDNF'nin bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Glikoz ve kolesterol metabolizmasını etkilediği saptanmış kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu uyardığı rapor edilmiştir ( zsoy, 2018). BDNF ayrıca retina, böbrekler, prostat, motor nöronlar ve iskelet kasında ifade edilir ve ayrıca tükürükte bulunmaktadır (Tezcen ve ark., 2018).

3.3.2.1. BDNF'nin Fonksiyonları

Başlıca fonksiyonları merkezi ve periferel sinir sisteminin belirli nöronları üzerine etki ederek, mevcut nöronların hayatta kalmasına yardımcı olur (Huber ve ark., 1998). Bu protein, hücrelerin büyümesinde ve korunmasında rol oynayarak nöronların hayatta kalmasını desteklemekte ve hücreden hücreye iletişimin gerçekleştiği sinir hücreleri arasındaki sinaptik bağlantılarda aktif olabilmektedir (Brennan, 2020).

Glikoz ve kolesterol mekanizmasında düzenleyici rolü (Hofer ve ark., 1990; Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951) saptanan BDNF'nin bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu uyardığı da rapor edilmiştir (Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951).

Noradrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik, glutamaterjik ve kolinerjik sinyal yollarını etkileyen BDNF ek olarak beyin bölgeleri, özellikle

paraventriküler ve ventromedial çekirdekler de beslenme davranışının, besin alımının, enerji tüketiminin, enerji homeostazının, glikoz homeostazının ve kilo kontrolünün düzenlenmesinde rol oynar. Yüksek konsantrasyonlarda BDNF sıklıkla periferik kanda bulunur. BDNF ayrıca kardiyovasküler hastalık, demans, tip 2 diabetes mellitus ve duygudurum bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli bozukluklar üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceği belirtilmektedir. BDNF insülin, leptin, gliserin, nörotransmitterler ve enerji homeostazı ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu ve aktivitelerini modüle ettiği için obezite ve tip 2 diabetes mellitusun patogenezi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve insülin duyarlılığını iyileştirerek gıda tüketimini azaltır (Wang ve ark., 2012).

3.3.2.2. BDNF'nin Klinik Önemi

BDNF kan-beyin bariyerini iki yönlü olarak geçer, bu da periferik BDNF beyin için bir rezerv görevi görmektedir. Hayvanlarda periferik ve merkezi BDNF konsantrasyonları ile insanlarda periferik BDNF konsantrasyonları ve kortikal bütünlük arasındaki pozitif korelasyonlar vardır. Bu bağlantı sayesinde periferik seviyelerin merkezindeki BDNF işlevinin iyi derecede bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir (Collins ve Koven, 2014).

Fiziksel egzersizler beyin BDNF düzeylerini artırdığından depresyondaki bireyleri iyileştirdiği bilinmektedir. Hipokampusta BDNF'nin aşırı ekspresyonunun spontan nöbetlerde ortaya çıkmasıyla temporal lob epilepsisine yol açtığı bulunmuştur. Tavşan bağırsak düz kas hücrelerinde sentezlenip hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid ile birlikte madde-P'yi aktive ettiği saptanmış, dolayısıyla iltihablı bağırsak sendromu ve fonksiyonel dispepsi gibi hastalıkların

tedavisinde terapötik potansiyele sahip olabileceği öngörülmüştür. BDNF'nin; obezite, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromdaki rolünü açıklayan enerji homeostazında önemli bir role sahip olmasının yeni bir terapötik yaklaşım oluşturup oluşturmayacağı tartışılmaktadır (Bathina ve Das, 2015).

BDNF'nin en erken tanımlanan in vivo işlevlerinden biri, beynin gelişimi sırasında periferik duyu nöronlarının hayatta kalmasını teşvik etme rolüdür (Bus ve ark., 2011). Spontan elektriksel aktivitenin, sinaptik iletimin veya L-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu, ekzojen BDNF'nin neden olduğu dendritik büyümedeki artışı önlemekte, bu da nöronlarda büyümeyi teşvik edici etkisine yanıt verecek kadar aktif olması gerektiğini gösterir (Bathina ve Das, 2015).

BDNF, sinaptik iletimi kolaylaştırır ve sinaptik yanıtın korunmasına yardımcı olan sinapsin I ve cAMP yanıt elementi bağlayıcı proteininin salınım seviyelerini artırarak gen ekspresyonunu düzenler (Bathina ve Das, 2015).

BDNF eksikliği, endotelial hücreden hücreye bağlantıyı azaltarak intraventriküler duvar kanamasına ve kardiyak kontraktilitenin azalmasına yol açar. Bu durum BDNF'nin arterioller üzerinde etkisinin olmadığını düşündürmektedir (Caporali ve Emanuelli, 2009).

BDNF asetil kolin salınımını ve plazma ekstrasvazasyonunu kolaylaştırarak solunum yolu düz kas kasılmasını ve aşırı mukus salgılanmasını artırarak alerjik astımın indüksiyonu sırasında meydana gelen solunum yolu enflamatuar olayları ve nöronal değişiklikler arasında bir aracı görevi görebilir. Öte yandan, multipl skleroz gibi nöro-inflamatuar hastalıklarda, immünomodülatör etkisi nedeniyle nöro-koruyucu aktivite gösterebilen BDNF üretimi artabilir. Bu nedenle BDNF

nörolojik inflamatuvar bozuklukların saptanması ve önlenmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (Bathina ve Das, 2015).

BDNF'nin intraserebroventriküler uygulamayı takiben enerji metabolizmasını etkilediği, bu durumun sıçanlarda enerji alımının azalmasına ve vücut ağırlığı kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Golden ve ark., 2010). BDNF'nin düşük yoğunluklu lipid kolesterol, toplam kolesterol ve trigliseridlerle pozitif bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Diyabetik hayvanların BDNF ile tedavisi plazma glikozu, esterleşmemiş yağ ve fosfolipidlerin karaciğer yükünde bir azalmaya, aynı zamanda β -oksidasyonunda, peroksizom proliferatör aktivatör reseptör aktivasyonunda ve fibroblast büyüme faktörü seviyesinde de artışa neden olduğu bildirilmiştir (Tsuchida ve ark., 2002). Uzun süreli açlık (8+ saat), katı kalori kısıtlaması veya ketojenik diyetin (yüksek protein, yağ ve düşük karbonhidratlı gıdaların alımının kısıtlanması) karaciğerin yağları ketonlara dönüştürdüğü ve BDNF ile bağlantılı olan ketozise neden olduğu belirtilmiştir (Walsh ve ark., 2020).

BDNF'nin normal kan glikoz seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığından gerçek etkisini açlık ve tokluk kan glikoz seviyeleriyle insülin duyarlılığını artırarak gösterdiği ifade edilmiştir. Ayrıca fosfatidilinositol-3 kinaz gibi insülin tarafından aktive edilen birkaç sinyal yolunu da uyardığı bilinmektedir. İnsanlarda tip 2 diyabet, öğrenme, hafıza ve işlem hızı dahil olmak üzere bilişsel işlevde bozulma ile ilişkili olup plazma serum seviyelerinin tip 2 diyabetli hastalarda azaldığı belirtilmiştir (Krabbe ve ark., 2007).

BDNF'nin hem deney hayvanlarında hem de insanlarda gıda alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. BDNF'nin sistemik

uygulanması insüline bağımlı olmayan obez diyabetik farelerde açlık kan şekerini düşürdüğü vücut ağırlığında bir azalma meydana getirdiği gözlemlenmiştir. Tokluk kan şekeri düzeyi üzerindeki etkisi, gıda alımının azalmasına neden olmadan BDNF tedavisinin kesilmesiyle haftalarca devam eden kan glikoz kontrolündeki iyileşmeye bağlı bir etki olduğu bildirilmiştir. Bu durum sadece kan glikoz konsantrasyonlarını düşürmediği gibi, aynı zamanda sistemik glikoz dengesini de düzenlediğini gösterir. BDNF'nin tedavide haftada bir kez kullanılması yeni bir hipoglisemik ajan olabileceği olasılığını düşündürmektedir (Rosas-Vargas ve ark., 2011).

Farelerde BDNF'nin kan şekeri ve plazma insülin konsantrasyonları üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Yamanaka ve ark., 2006) obez diyabetik farelere 4 hafta boyunca deri altından BDNF uygulanmış ve kan şekeri ile plazma insülin konsantrasyonları ölçülmüştür. BDNF'nin hiperfajik hayvanlarda gıda alımını azalttığı belirlenmiştir. BDNF ile tedavi edilen fareler arasında beslenmeyi hassas bir şekilde senkronize etmek için bir pelet çift besleme aparatı kullanılmıştır. Çift besleme koşulları altında, BDNF ile tedavi edilen farelerdeki kan şekeri konsantrasyonu, ad libitum beslenme koşullarında tedavi edilen farelerdekinden daha düşük kaldığı ve BDNF'nin başlamasından 14 gün sonra 2 grup arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur.

BDNF'nin nörogenezi artırma ve sinaptik yanıtı iyileştirme yeteneği alzheimer hastalığı, demans ve otizm gibi bazı nörolojik hastalıklarda rolü olabileceği anlamına gelmektedir. BDNF düzeylerinin kontrollere göre daha düşük bilişsel puanları olan şizofreni hastalarında önemli ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2012).

BDNF'nin hipotalamustaki tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) artırdığı ve T₃'ün nöronlarda BDNF gen ekspresyonunu bastırdığı gösterilmiş olmakla birlikte obezite gelişiminde iki yol arasında bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Hipotalamus içindeki bu etkileşimi desteklemek için daha önce tokluk ile ilgili olduğu gösterilen bir alan olan hipotalamik ventromedial çekirdekte yüksek oranda BDNF'nin eksprese edildiği bildirilmiştir. T₃ uygulamasının da bu çekirdekteki nöronları aktiveettiği, ek olarak, morbid obez ötiroid insanlarda orta derecede yüksek T₃ seviyeleri gözlenmiştir. Bu nedenle, orta derecede artan T₃düzeyi, BDNF gen ekspresyonunu baskılayarak artan yağlanmaya katkıda bulunabilir (Michalaki ve ark., 2006).

Psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde nörotrofik büyüme faktörlerinin rol oynadığı bildirilmiştir. Özellikle BDNF'nin psikiyatrik bozukluklarda rolü olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Kazak ve Yarım, 2015). Akut veya kronik stresin duygusal bozukluklarında başlatıcı rolü bilinmektedir. Stres ile ilgili değişikliklerde NT'lerin rolünü ve stresin hipokampusta piramidal hücre tabakasında ve dentat girus granüllü hücre tabakasında BDNF gen açılımını azalttığı gösterilmiştir. Hipokampus ve amigdaladaki BDNF seviyelerinin akut stres altında azaldığı görülmüştür (Ghasemzadeh ve ark., 2021). Depresyonlu hastalarda pro-inflamatuar sitokinlerde artış ve BDNF seviyelerinde ise azalmanın olduğu gösterilmiştir (Taniguti ve ark., 2019). Bu maddelerin seviyelerinde görülen değişimler diyabet varlığından kaynaklanabilir. Örneğin; stres, inflamasyon, hiperglisemi ve hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin aktivasyonu gibi diyabetle ilişkili biyokimyasal değişikliklerin sonucunda depresif belirtiler ortaya çıkmasının nedeni hiperglisemi ve hiperinsülineminin neden olduğu

hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin aktivitesinin artırmasıdır. Bunun yanında kötü beslenme ve fiziksel hareketsizlik gibi kötü yaşam tarzından veya diyabetle başa çıkarken yaşanan psikolojik stresten de kaynaklanmaktadır (Wang ve ark., 2012). Şizofreninin patofizyolojisinde de bununla ilişkili bilişsel bozulmada da, özellikle anlık bellekte BDNF'nin rol oynayabileceğini düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2012).

Depresyon ve tip 2 diabetes mellitus arasındaki bağlantının BDNF ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (Bathina ve Das, 2015). Depresyon, serotonin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin ve c-aminobütirik asit dahil olmak üzere birçok nörotransmitterin aktivitesini etkilemektedir. Depresyon ve hiperglisemi arasında da bir ilişki bulunmuş olup depresif semptomlar ayrıca artmış inflamasyon ile de ilişkilidir (Wang ve ark., 2012).

Egzersiz nöronejenez üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada (Cotman ve ark., 2007), özellikle orta şiddette yapılan aerobik egzersizin BDNF'yi etkileyerek ve antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyerek nöronejenez arttırdığı, öğrenme ve ikna etme performansında ilerleme sağladığı gösterilmiştir. BDNF'nin ergenlik döneminde egzersiz yoğunluğuyla beyin bellek gelişimi üzerinde sinerjistik etkisi mevcut olduğu bilinmektedir (Eriksson ve ark., 1998). Akut egzersizin periferik BDNF'yi arttırdığı (Hwang ve ark., 2016), orta derecede egzersizin insülin direncinde bir azalma sebebiyle BDNF düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (Bathina ve Das, 2015). Şiddetli egzersizde de BDNF düzeyinde artış görülmüştür. Bu durumun prefrontal alan ilişkili bilişsel performanstaki iyileşmenin, BDNF düzeyindeki artışa bağlanabileceğini göstermektedir (Hwang ve ark., 2016). Sağlıklı kişilerde yapılan bir başka çalışmada (Gökçe ve ark.,

2019), yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz öncesinde ve sonrasında BDNF düzeyi ve yürütücü işlevler “Wisconsin Kart Eşleştirme Testi” ile değerlendirilmiş, plazma serum düzeyinde bir değişiklik görülmezken, serum BDNF düzeyinde artış izlenmiştir. Wisconsin kart eşleştirme testi sonuçlarında ise, tamamlanan kategori sayısı ve doğru sayısı artmış, toplam hata ve tekrarlayan hata sayısı azalmıştır.

3.3.3. Nörotrofin-3

Nörotrofin ailesinin üçüncü tanımlanmış üyesi olan nörotrofin-3 mRNA ekspresyonu ilk defa fare hipokampusunda bildirilmiştir (Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951).

Nörotrofin -3 hem MSS’de (beyin koku alma soğanı, serebellum, septum, hipokampus) hem de PSS’de (timus, kas, karaciğer, diyafram) bol miktarda bulunur (Yin ve ark., 1998). Ekspresyonu merkezi sinir sistemi (MSS) hücrelerinde, kalpte, akciğerde, karaciğerde, dalakta, timusta, böbrekte, deride, bağırsakta ve iskelet kasında bildirilmiştir. MSS’de başlıca serebellum, serebral korteks ve hipokampusta eksprese olmaktadır. Bunun yanında, sempatik nöronların kolinerjik hedef dokularında, sempatik gangliyonlarda ve kan damarlarında da nörotrofin-3 varlığı saptanmıştır (Özsoy, 2018; Tezcan ve ark., 2017). Bağırsak hareketlerinin kontrolünde görev alan enterik nöronların fonksiyonları için de nörotrofin-3’ün gerekli olduğu belirtilmiştir (Levi-Montalcini ve Hamburger 1951).

3.3.4. Nörotrofin-4/5

Nörotrofin-4/5 nöronların yaşamaları için kullanılan nörotrofin ailesinin bir üyesi olup bir protein kodlama genidir. İlk kez bir kurbağa ovaryumundan ve engerek yılanından izole edilmiştir. Ayrıca kurbağada nörotrofin-4 ve nörotrofin-5'in görevleri aynı iken dokularda yayılımı farklı olup memelilerde ise dördüncü olarak sadece nörotrofin-4 tanımlanmıştır (Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951).

3.3.5. Nörotrofin-6

Nörotrofin-6 ekspresyonu ilk kez balıklarda bildirilmiştir. Balıklarda NGF'nin bir alt ailesi ya da farklılaşmış formu olduğu varsayılmaktadır. Nörotrofin-6'nın balıkların derisinde, solungaçlarında, gözünde, karaciğer, dalak, kalp ve kaslarında da ekspresyonu bildirilmiştir (Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951).

3.3.6. Nörotrofin-7

Nörotrofin-7 zebra ve sazan balığından izole edilmiş olup hem yapısal hem de işlevsel olarak NGF ve nörotrofin-6 ile ilişkilidir (Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951).

3.3.7. Glial Hücre Türevli Nörotrofik Faktör

Glial hücreden türetilen nörotrofik faktör 1993 yılında tanımlanmış olup dopaminerjik nöronlar için en etkili nörotrofik faktördür (Gu ve ark, 2020). Amfibiler, balıklar ve hatta böcekler dahil olmak üzere çeşitli organizma sınıflarında bulunmuştur (Saarenpaa ve ark., 2017). Sertoli hücreleri, tip 1

astrositler, Schwann hücreleri, nöronlar, pinealositler ve iskelet kası hücrelerinde salgılandığı bildirilmiştir (Sidarova ve Saarma, 2016).

Bu araştırma ile bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu bilinen, glikoz ve kolesterol metabolizmasını etkilediği saptanan BDNF'nin dengesiz beslenmeye bağlı olarak postpartum dönemde günlük olarak artan süt verimi ile birlikte artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu oluşan BHBA yükselmesi ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmada, yüksek verimli süt ineklerinde özellikle geçiş döneminde yetersiz beslenme nedeniyle artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu oluşan negatif enerji dengesine bağlı olarak doğumdan sonraki üçüncü ve dördüncü haftalar içerisinde yaygın olarak görülen ketozis ve geçiş dönemindeki sığırlarda glikoz ve BHBA düzeyi ile BDNF arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 16/06/2021 tarih ve 2021/10 sayılı karar numarası ile deneysel olmayan klinik veteriner hekimlik uygulamaları kapsamında değerlendirildiğinden Etik Kurul izni alınmasına gerek olmadığı bildirilmiştir (Ek 1).

Çalışma materyalini Fırat Üniversitesi Tarım, Hayvancılık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde bulunan yüksek süt verimli sağlıklı 12 inek (Geçiş Dönemi Grubu) ile Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği ve özel kliniklere muayene, teşhis ve tedavi amacı ile getirilen ketozis tanısı konan 12 inek (Ketozis Grubu) olacak şekilde toplamda 24 süt sığırları oluşturmuştur.

Çalışmaya alınan tüm hayvanların fiziksel klinik muayeneleri yapılmıştır (Gül, 2022). BHBA düzeyleri Geçiş Dönemi Grubu'ndaki sığırlarda 1 mmol/L'den düşük ve Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda ise 1.4 mmol/L'den yüksek olanlar çalışmaya alınmıştır (Constable ve ark., 2017). Mastitis, metritis, retiküloperitonitis travmatika, abomazum deplasmanı, ayak hastalığı, retensiyo sekundinariyum gibi sekonder hastalığı bulunan sığırlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Geçiş Dönemi Grubu'ndaki hayvanlardan doğumdan sonraki 3., 15., 30. ve 45. günlerde, Ketozis Grubu'ndaki hayvanlardan ise bir kez usulüne uygun olarak *Vena jugularis*'ten biyokimyasal analizler için steril cam tüplere yaklaşık 10 mL ve hematolojik muayeneler için etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tüplere 5 mL kan örnekleri alınmıştır.

EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinden hematokrit değeri, total protein ve fibrinojen Tanalp ve Uzalp (1975) tarafından bildirildiği şekilde manuel olarak belirlenmiştir.

BDNF, trigliserid ve NEFA düzeylerinin saptanması için alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj (Sigma, Almanya) edilerek serumları ayrılarak analiz edilinceye kadar -20 °C’de saklanmıştır.

Glikoz ve BHBA düzeyi hasta başında alınan kan örneğinden şeker/keton ölçüm cihazı (Freestyle Optium Neo H, Abbott Diabetes Care, Abingdon, İngiltere) kullanılarak (Şekil 1A ve B), serum NEFA ve trigliserid düzeyleri ise biyokimyasal analizörde (Randox RX Monaco, İngiltere) kit ile (Randox Neva İngiltere) (Şekil 2 ve Şekil 3A ve B), BDNF düzeyleri ise sığırlar için reaktif olan BDNF ELISA kiti (Bovine BDNF PicoKine ELISA, BosterBio, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak ELISA okuyucusunda (Biotek ELx800, Amerika Birleşik Devletleri) (Şekil 4) belirlenmiştir.

Çalışmada örneklem sayısı, etki büyüklüğü 0.52 ile alfa hata 0.05 ve %85 güçte G*Power paket programı (Versiyon 3.1.9.2) yardımı ile belirlenmiştir (Faul ve ark., 2007). Verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik paket programı (IBM SPSS Versiyon 22.0) kullanılmıştır (IBM SPSS, 2013).

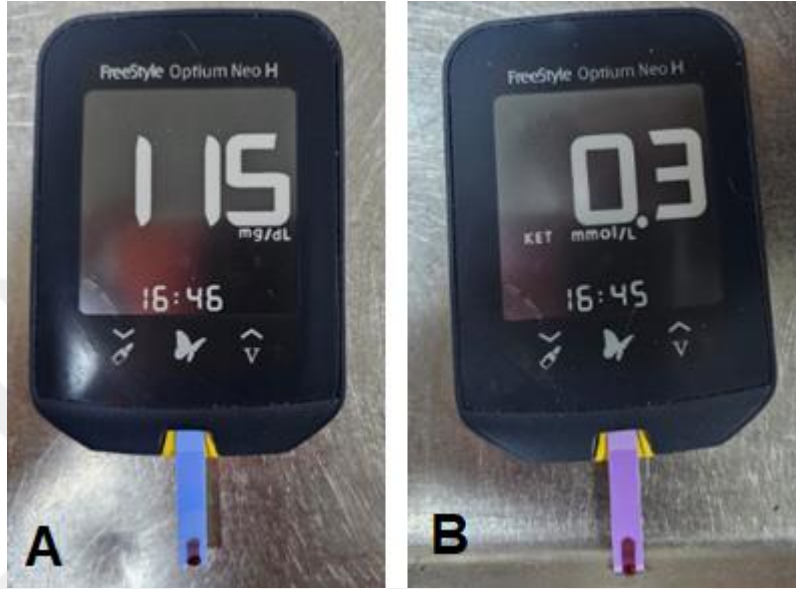
Çalışmada, veriler için parametrik testlerin ön şartlarından normallik varsayımına uygunluk “Shapiro-Wilk” testi ile varyansların homojenliği ise “Levene” testi ile kontrol edilmiştir.

Parametrik test varsayımları karşılandığında, gruplar arası farklılıkları belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve homojen grupların ikili karşılaştırmalarında post-hoc analizi olarak “Tukey” testi, homojen olmayan

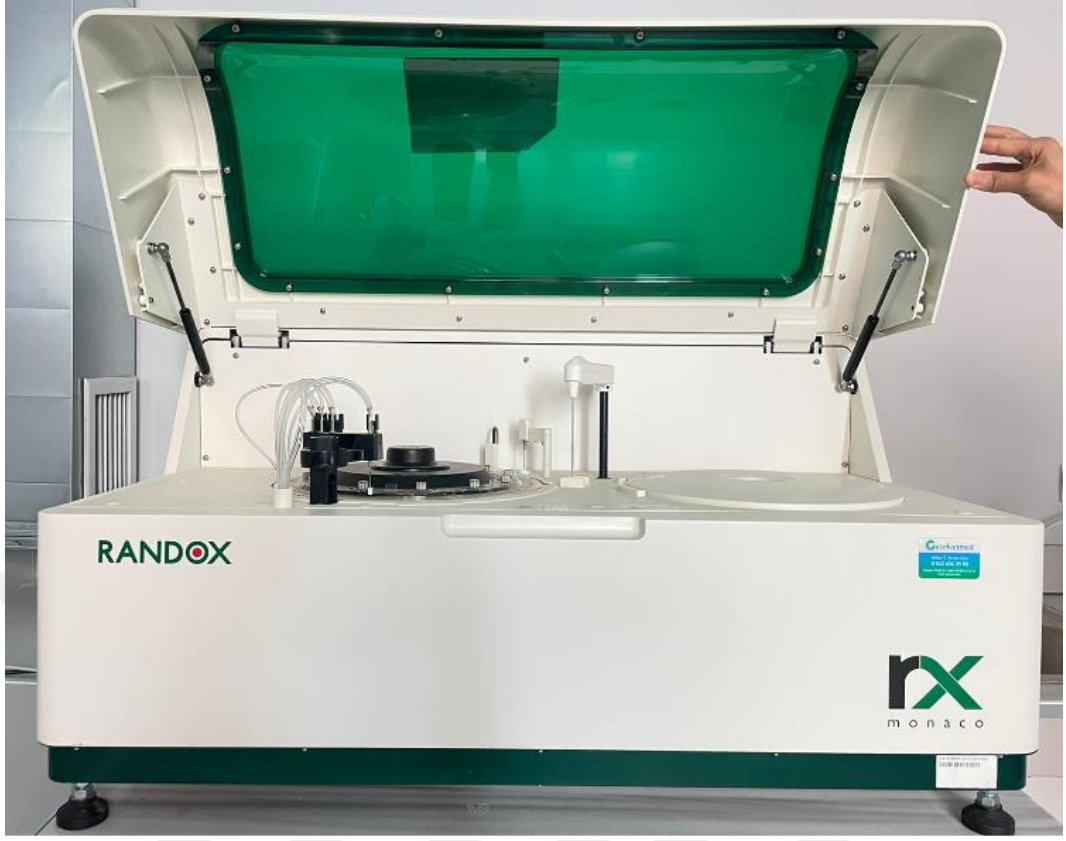
grupların karşılaştırılmasın da ise post-hoc analizi olarak “Tamhane T2” testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı sağlanamayan grupların varyans analizi için “Kruskall Wallis” testi kullanılırken, grupların ikili karşılaştırmaları ise “Mann Whitney U” testi ile değerlendirilmiştir.

Tekrarlı ölçümlerde zamana göre değişimi belirlemek için parametrik verilerde Tekrarlı verilerde Varyans (Repeated Measures ANOVA) analizi, nonparametrik verilerde ise Friedman testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin ikili karşılaştırmasında parametrik verilerde bağımlı t-testi kullanılırken, nonparametrik verilerde Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Veriler, parametrik test kullanımında gruplar için ortalama ve standart sapma olarak, nonparametrik testlerin kullanımında ise medyan (ortanca değer), en yüksek (maksimum) ve en düşük (minimum) değer şeklinde sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



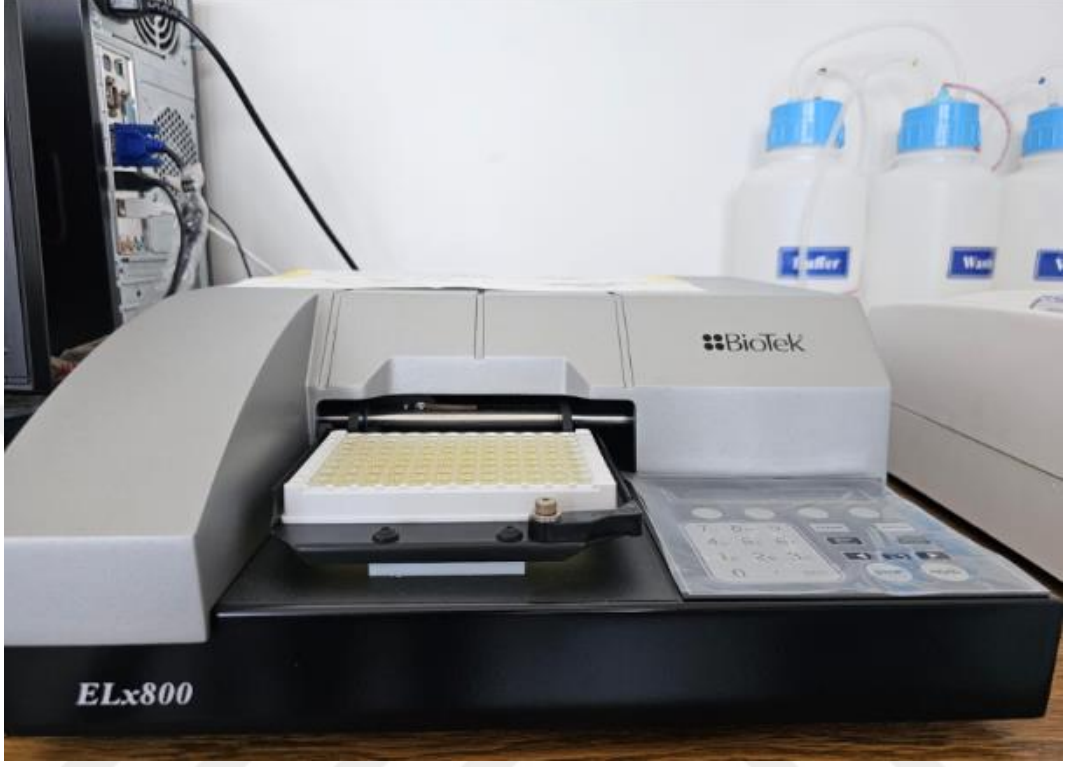
Şekil 1.A. Kan şeker/keton ölçüm cihazı ve stribi ile **A.** Glikoz **B.** BHBA düzeylerinin ölçümü



Şekil 2. Biyokimyasal analizör



Şekil 3. A. Trigliserid kiti B. NEFA kiti



Şekil 4. Serum BDNF ölçümlerinin yapıldığı ELİSA cihazı

5. BULGULAR

5.1. Klinik Bulgular

Geçiş Dönemi ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların anamnez ve özel klinik muayene bulguları Tablo 1'de, genel klinik muayene sonuçları (vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı ile rumen hareketi sayısı) Tablo 2'de verilmiştir. Her iki gruptaki hayvanların klinik muayene bulgularının aritmetik ortalamaları, minimum – maksimum değerler ile gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel önemi Tablo 3'de ve aritmetik ortalamaların grafiksel karşılaştırılması da Şekil 5-8'de gösterilmiştir.

Geçiş Dönemi Grubundaki sığırların 3 – 6 yaş aralığında 4'ünün ilk, 7'sinin ikinci ve 1'inin ise ilk doğumu olan Holştayn (1 baş), Simental (1 baş) ve Montafon (10 baş) ırkı olduğu belirlenmiştir.

Ketozis Grubundaki sığırların dağılımının görüldüğü Tablo 1 incelendiğinde 3 – 8 yaş aralığında 5'inin ilk doğumu, 5'inin ikinci doğumu, 1'inin üçüncü ve 1'inin ise dördüncü doğumu olan Holştayn (1 baş), Simental (1 baş) ve Montafon (10 baş) ırkı sığırdan oluştuğu belirlenmiştir. Aynı tablodan tüm hayvanların 2 – 5 hafta önce doğum yaptığı, iştahsızlık, süt veriminde azalma oluşu, saman ve süt yemi ile beslendiği 7 hayvanın rasyonuna kuru ot ilave edildiği, 3 hayvanın yemi seçerek yediği ve 3 hayvanda ise huzursuzluk belirtileri gösterdiği anamnezden öğrenilmiştir. Aynı tablodan tüm hayvanların rumen hareketlerinin zayıf ve dışkılarının katı olduğu belirlenirken 8 hayvanda dışkılarının muhatlı olduğu görülmüştür. Dört hayvanın solunum havasında aseton kokusu alınmıştır.

Tablo 2’den Ketozis ve Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde vücut sıcaklığı düzeyinin sırası ile 37.8-39.9, 37.7-39.4, 37.8-39.1, 37.7-39.5 ve 37.7-39.6 °C arasında; kalp frekansının 62-74, 68-82, 68-80, 74-80 ve 74-80 adet/dakika arasında; solunum frekansının 18-30, 21-31, 28-32, 29-32 ve 29-32 adet/dakika arasında ve rumen hareketlerinin frekansının 0-4, 8-12, 8-12, 9-12 ve 9-12 adet/dakika arasında değiştii görölmektedir.

Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu’ndaki hayvanların genel klinik muayene bulgularının aritmetik ortalamaları, medyan, minimum – maksimum değerlerinin karşılaştırıldığı ve gruplar arasındaki farklılıkların öneminin verildiği Tablo 3 incelendiğinde Ketozis ve Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde vücut sıcaklığı ortalama değerlerinin sırası ile 39.04 ± 0.71 , 38.50 ± 0.60 , 38.36 ± 0.44 , 38.38 ± 0.51 ve 38.53 ± 0.64 °C olduğu; kalp frekansı ortalama değerlerinin sırası ile 67.67 ± 4.06 , 76.50 ± 4.44 , 74.83 ± 3.76 , 76.67 ± 2.31 ve 77.17 ± 1.80 adet/dk olduğu; solunum frekansı ortalama değerlerinin sırası ile 22.83 ± 4.69 , 26.92 ± 3.61 , 30.25 ± 1.36 , 30.50 ± 1.00 ve 30.42 ± 1.08 adet/dk olduğu; rumen hareketi ortalama değerlerinin sırası ile 1.67 ± 1.56 , 9.67 ± 1.67 , 10.00 ± 1.28 , 10.17 ± 0.94 ve 10.83 ± 1.12 ad/5 dk olduğu saptanmıştır.

Aynı tablodan Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Grupları arasında vücut sıcaklığında istatistiksel farkın olmadığı, rumen hareketinin tüm gruplarda, kalp frekansının 3., 30. ve 45. günlerinde, solunum frekansının ise 15., 30. ve 45. günlerinde $p < 0.0001$ düzeyinde istatistiksel olarak farkın olduğu görölmektedir.

5.2. Laboratuvar Bulguları

Geçiş Dönemi ve Ketozis Grubundaki hayvanların laboratuvar muayene sonuçları Tablo 4 – 6’de verilmiştir. Her iki gruptaki hayvanların laboratuvar bulgularının aritmetik ortalamaları, minimum – maksimum değerler ile gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel önemi Tablo 7’de, korelasyon değerlendirmesi Tablo 8’de ve aritmetik ortalamaların grafiksel karşılaştırılması da Şekil 9-16’de gösterilmiştir.

Tablo 4, 5 ve 6’dan Ketozis ve Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde BHBA düzeyinin sırası ile 1.5-3.9; 0.2-0.9, 0.2-0.7, 0.1-0.7 ve 0.1-1.0 mmol/L arasında; glikoz düzeylerinin 20-53, 36-70, 40-63, 41-63 ve 25-68 mg/dL arasında; NEFA düzeyinin 0.20-1.68, 0.34-1.60, 0.36-1.43, 0.24-1.64 ve 0.14-1.69 mg/dL arasında; trigliserid düzeylerinin 5.16-9.22, 9.01-36.25, 10.15-34.64, 15.51-43.51 ve 2.88-37.16 mg/dL arasında; total protein düzeylerinin 6.4-11.8, 6.2-7.8, 5.2-8.8, 6.6-8.8 ve 6.2-8.8 g/dL arasında; fibrinojen düzeylerinin 0.4-0.8, 0.4-1.0, 0.2-0.8, 0.2-0.8 ve 0.2-0.8 mg/dL arasında; hematokrit değer 25-40, 30-38, 28-39, 28-35 ve 27-37 % arasında ve BDNF düzeylerinin 0.082-0.332, 0.106-0.280, 0.143-0.339, 0.187-0.318 ve 0.097-0.242 ng/mL arasında değiştiği görülmektedir.

Tablo 7 incelendiğinde Ketozis ve Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde BHBA düzeylerinin ortalama değerlerinin sırası ile 2.6 ± 0.88 , 0.56 ± 0.18 , 0.41 ± 0.14 , 0.33 ± 0.19 ve 0.34 ± 0.24 mmol/L olduğu; glikoz ortalama değerlerinin sırası ile 36.17 ± 13.40 , 50.33 ± 11.61 , 53.75 ± 7.01 , 49.58 ± 6.61 ve 46.00 ± 11.54 mg/dL olduğu; NEFA ortalama değerlerinin sırası ile 0.84 ± 0.46 , 0.95 ± 0.47 , 0.75 ± 0.35 , 0.62 ± 0.39 ve 0.63 ± 0.53 olduğu; trigliserid ortalama

değerlerinin sırası ile 7.21 ± 1.40 , 13.87 ± 7.74 , 17.16 ± 6.30 , 22.43 ± 7.16 ve 24.25 ± 11.02 mg/dL olduğu; total protein ortalama değerlerinin sırası ile 7.82 ± 1.39 , 6.97 ± 0.50 , 7.17 ± 1.09 , 7.53 ± 0.54 ve 7.45 ± 0.70 g/dL olduğu; fibrinojen ortalama değerlerinin sırası ile 0.65 ± 0.12 , 0.68 ± 0.18 , 0.55 ± 0.17 , 0.58 ± 0.18 ve 0.50 ± 0.22 mg/dL olduğu; hematokrit değer ortalama değerlerinin sırası ile 30.25 ± 5.10 , 33.50 ± 3.21 , 32.83 ± 3.24 , 30.58 ± 2.19 ve 30.00 ± 2.76 % olduğu ve BDNF düzeylerinin ortalama değerlerinin sırası ile 0.22 ± 0.09 , 0.21 ± 0.05 , 0.21 ± 0.05 , 0.24 ± 0.04 ve 0.19 ± 0.05 ng/mL olduğu görülmektedir.

Aynı tablodan Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde total protein, fibrinojen, NEFA ve BDNF düzeylerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmezken, BHBA düzeylerinin Ketozis grubunda diğer gruplarda $p < 0.0001$ düzeyinde istatistiksel olarak farkın yüksek olduğu ve trigliserid düzeylerinin ise $p < 0.0001$ düzeyinde düşük olduğu görülmektedir. Kan glikoz düzeyinin ise Ketozis Grubunda tüm gruplardan düşük ve istatistiksel olarak farkın Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15. ve 30. günlerinde $p < 0.001$ düzeyinde önemli, 45. günü ortalama değerlerinden ise düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır.

Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametreler ve klinik muayene sonuçlarının korelasyonu Tablo 8'de görülmektedir. Glikoz ve BHBA arasında ($p < 0.001$, $r = -0.577$) orta düzey negatif korelasyon saptanmıştır. Glikozun kalp frekansı ile zayıf pozitif ($p = 0.042$, $r = 0.263$), rumen hareketi ile orta düzey pozitif ($p < 0.001$, $r = 0.462$) korelasyonu tespit edilmiştir. BHBA'nın trigliserid ($p < 0.001$, $r = -0.487$), kalp frekansı ($p < 0.001$, $r = -0.603$) ve solunum frekansı ile ($p < 0.001$, $r = -0.528$) orta düzeyde, rumen hareketi ile ise ($p < 0.001$, $r = -0.847$) güçlü negatif

korelasyonu saptanmıştır. BHBA'nın vücut sıcaklığı ile orta düzeyde pozitif korelasyonu ($p=0.010$, $r=0.330$) görülmüştür. NEFA ve total protein arasında zayıf negatif korelasyon ($p=0.025$, $r=-0.290$) tespit edilmiştir. Trigliserid ile kalp frekansı ($p<0.001$, $r=0.496$), solunum frekansı ($p<0.001$, $r=0.541$) ve rumen hareketi ($p<0.001$, $r=0.487$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görülmüştür. Trigliserid ile vücut sıcaklığı ($p=0.004$, $r=-0.366$) arasında orta düzey negatif korelasyon saptanmıştır. Total protein ve hematokrit değeri arasında ($p=0.024$, $r=-0.291$) arasında zayıf negatif korelasyon tespit edilmiştir. Vücut sıcaklığı ile kalp frekansı ($p<0.001$, $r=-0.487$), solunum frekansı ($p<0.001$, $r=-0.439$) ve rumen hareketi ($p=0.015$, $r=-0.312$) arasında orta düzey negatif korelasyon görülmüştür. Kalp frekansı ile solunum frekansı ($p<0.001$, $r=0.586$) ve rumen hareketi ($p<0.001$, $r=0.667$) arasında orta düzey pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Solunum frekansı ve rumen hareketi arasında ($p<0.001$, $r=0.641$) orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmada klinik muayene bulguları ile biyokimyasal parametrelerin BDNF arasında herhangi bir düzeyde korelasyonu saptanmamıştır.

Tablo 1. Ketozis Grubu’ndaki hayvanların anamnez ve özel klinik muayene bulguları

No	Anamnez	Klinik Bulgular
1	4 yaşında Simmental ırkı ikinci doğumunu yapan ineğin saman ve süt yemi ile beslendiği, iki hafta önce doğum yaptığı, 3-4 günden beri iştahsız ve durgun olduğu ve süt veriminde azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Kıl yapısının karışık görünümde, konjunktivaların hiperemik olduğu, dışkısının normalden biraz daha katı ve üzerinde muhat bulunduğu gözlenmiştir. Rumen hareketlerinin zayıf olduğu belirlenmiştir.
2	5 yaşında Hoştayn ırkı ikinci doğumunu yapan ineğin üç hafta önce doğum yaptığı, bir hafta boyunca yem yemede isteksiz ve birkaç gündür durgun olduğu, kuru ot, kaba yem ve süt yemi ile beslendiği, süt veriminin azaldığı anamnezden öğrenilmiştir.	Kılların karışık olduğu, konjunktivalarda hafif derecede hiperemi, dışkının katı ve muhatlı olduğu gözlenmiştir. Rumen hareketi olmayan hayvanın kalp ve akciğer bölgesinin öskütasyonunda normal sesler alınmıştır. Solunum havasında aseton kokusu tespit edilmiştir.
3	6 yaşında Montafon ırkı üçüncü doğumunu yapan ineğin dört hafta önce doğum yaptığı, saman ve süt yemi ile beslendiği, yemi seçerek yediği, hafif halsizlik olduğu, süt veriminde azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketleri zayıf olan hayvanın konjunktivalarının hafif derecede hiperemik ve dışkısının da katı olduğu gözlenmiştir.
4	5 yaşında Montafon ırkı ikinci doğumunu yapan ineğin üç hafta önce doğum yaptığı, hafif iştahsızlık ve halsizliğin olduğu, kaba yem, kuru ot ve süt yemi ile beslendiği, süt veriminin azaldığı anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketlerinin alınmadığı hayvanın konjunktivalarının hiperemik ve dışkısının katı olduğu gözlenmiştir.
5	3 yaşında Montafon ırkı ilk doğumunu yapan ineğin üç hafta önce doğum yaptığı, buzağıyı kabul etmediği ve huzursuz davranışlar gösterdiği, kuru ot, saman ve süt yemi ile beslenen hayvanın yemi seçerek yediği, süt veriminde hafif derecede azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketleri zayıf olan hayvanın konjunktivalarının hafif derecede hiperemik, dışkının katı ve muhatlı olduğu gözlenmiştir.
6	3 yaşında Montafon ırkı ilk doğumunu yapan ineğin iki hafta önce doğum yaptığı, kuru ot, saman ve süt yemi ile beslenen hayvanın yemi seçerek yediği ve durgunluğun olduğu, süt veriminde belirgin bir azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketleri zayıf olan hayvanın konjunktivalarının hafif derecede hiperemik, dışkının katı ve muhatlı olduğu gözlemlendi. Solunum havasında aseton kokusu alınmıştır.

7	5 yaşında Montafon ırkı ikinci doğumunu yapan ineğin üç hafta önce doğum yaptığı, kuru ot, saman ve süt yemi ile beslenen hayvanda hafif derecede iştahsızlık ve durgunluk olduğu, süt veriminde azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketleri zayıf olan hayvanın konjunktivalarının hafif derecede hiperemik, dışkının katı ve muhatlı olduğu gözlenmiştir.
8	8 yaşında Montafon ırkı dördüncü doğumunu yapan ineğin dört hafta önce doğum yaptığı, saman ve süt yemi ile beslenen hayvanda iki günden beri iştahsızlık ve durgunluk olduğu, süt veriminde azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketlerinin alınmadığı hayvanın kıllarının karışık, konjunktivalarının hafif derecede hiperemik, dışkının katı ve muhatlı olduğu gözlemlendi. Solunum havasında aseton kokusu alınmıştır.
9	3 yaşında Montafon ırkı ilk doğumunu yapan ineğin üç hafta önce doğum yaptığı, kuru ot, saman ve süt yemi ile beslenen hayvanda hafif derecede iştahsızlık ve durgunluk olduğu, süt veriminde azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketleri zayıf olan hayvanın konjunktivalarının hafif derecede hiperemik, dışkının katı ve muhatlı olduğu görülmüştür.
10	3 yaşında Montafon ırkı ilk doğumunu yapan ineğin üç hafta önce doğum yaptığı, kuru ot, saman ve süt yemi ile beslenen hayvanda hafif derecede iştahsızlık ve huzursuzluk semptomları gösterdiği, süt veriminde hafif derece azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketleri zayıf olan hayvanın konjunktivalarının hafif derecede hiperemik, dışkının katı olduğu gözlenmiştir.
11	3 yaşında Montafon ırkı ilk doğumunu yapan ineğin beş hafta önce doğum yaptığı, kuru ot, saman ve süt yemi ile beslenen hayvanda üç günden beri iştahsızlık ve durgunluk olduğu, süt veriminde azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketlerinin alınmadığı zayıf olan hayvanın konjunktivalarının hafif derecede hiperemik, dışkının katı olduğu gözlemlendi. Solunum havasında aseton kokusu alınmıştır.
12	5 yaşında Montafon ırkı ikinci doğumunu yapan ineğin dört hafta önce doğum yaptığı, kuru ot, saman ve süt yemi ile beslenen hayvanda iki günden beri iştahsızlık ve huzursuzluk semptomları gösterdiği, süt veriminde azalma olduğu anamnezden öğrenilmiştir.	Rumen hareketleri zayıf olan hayvanın konjunktivalarının hafif derecede solgun, dışkının katı ve muhatlı olduğu gözlenmiştir.

Tablo 2. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların genel klinik muayene sonuçları

No	Vücut Sıcaklığı (°C)					Kalp Frekansı (adet/dk)					Solunum Frekansı (adet/dk)					Rumen Hareketi (adet/5 dk)				
	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu
	3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	
1	37.9	38.0	37.8	38.5	38.9	78	80	78	76	64	30	32	31	32	24	8	9	10	12	4
2	38.1	37.9	38.2	39.6	38.6	80	76	74	76	66	29	30	32	31	25	8	10	9	11	0
3	38.4	38.2	37.7	38.1	39.3	76	74	78	78	68	28	31	32	31	20	10	8	11	12	2
4	37.7	38.0	38.1	38.9	39.8	82	78	80	74	72	31	30	29	30	18	12	11	12	10	0
5	38.2	37.8	37.9	37.9	39.5	68	70	74	78	62	25	32	30	31	27	8	10	9	11	3
6	39.3	38.1	38.3	38.6	38.8	70	78	76	80	74	24	29	30	29	30	12	8	10	9	4
7	39.0	38.9	38.6	38.8	37.9	74	68	78	76	68	28	29	31	30	14	8	11	10	9	1
8	38.7	38.9	39.0	37.7	39.6	78	70	74	78	62	21	28	30	32	21	10	9	11	10	0
9	37.9	38.2	38.5	38.8	39.9	80	74	80	76	66	30	32	29	31	19	8	10	9	11	3
10	38.2	39.1	38.6	38.0	39.7	82	76	78	76	68	28	31	30	29	23	10	11	10	12	1
11	39.2	38.7	39.5	37.9	38.7	76	78	74	80	74	29	30	31	30	29	10	12	11	12	0
12	39.4	38.5	38.3	39.6	37.8	74	76	76	78	68	20	29	31	29	24	12	11	10	11	2

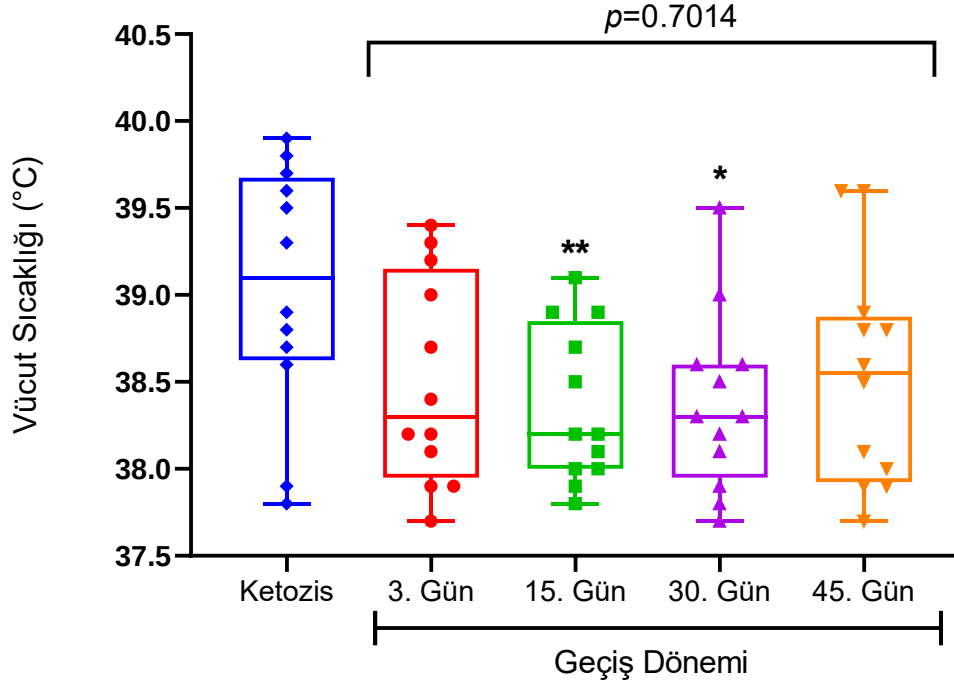
Tablo 3. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların genel klinik muayene bulgularının aritmetik ortalamaları, medyan, minimum – maksimum değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farklılıkların önemi (n=12)

Parametre	Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				p- değeri ¹
		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	
Vücut Sıcaklığı (°C)	39.04±0.71	38.50±0.60	38.36±0.44	38.38±0.51	38.53±0.64	0.7014
	39.1 (37.8-39.9)	38.3 (37.7-39.4)	38.2 (37.8-39.1)	38.3 (37.7-39.5)	38.6 (37.7-39.6)	
	p- değeri²	0.0559	0.0099	0.0152	0.0796	
Kalp Frekansı (adet/dk)	67.67±4.06	76.50±4.44	74.83±3.76	76.67±2.31	77.17±1.80	0.4713
	68 (62-74)	77 (68-82)	76 (68-80)	77 (74-80)	77 (74-80)	
	p- değeri²	<0.0001	0.0002	<0.0001	<0.0001	
Solunum Frekansı (adet/dk)	22.83±4.69	26.92±3.61	30.25±1.36	30.50±1.00	30.42±1.08	0.0029
	23.5 (14.0-30.0)	28.0 (20.0-31.0)	30.0 (28.0-31.0)	30.5 (29.0-32.0)	30.5 (29.0-32.0)	
	p- değeri²	0.0257	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Rumen Hareketi (adet/5 dk)	1.67±1.56	9.67±1.67	10.00±1.28	10.17±0.94	10.83±1.12	0.1583
	1.5 (0.0-4.0)	10.0 (8.0-12.0)	10.0 (8.0-12.0)	10.0 (9.0-12.0)	11.0 (9.0-12.0)	
	p- değeri²	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

Veriler ortalama ve standart sapma ile ortanca değer (medyan) ve minimum-maksimum değer olarak sunulmuştur.

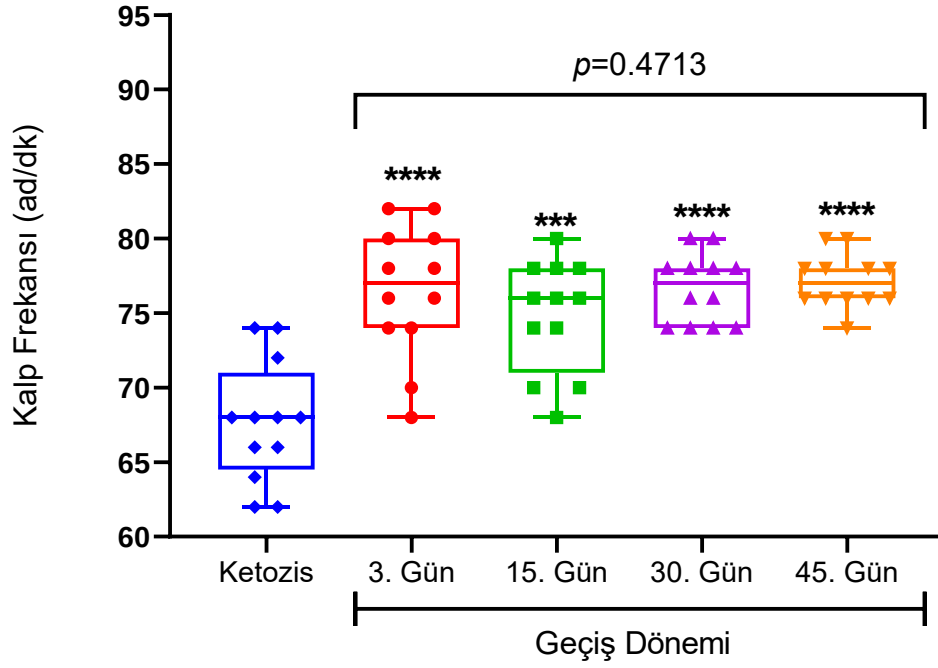
¹ Geçiş dönemi grupları için zamana göre farklılık tekrarlı verilerde Varyans analizi (repeat measured ANOVA) veya Friedman testi ile karşılaştırılırken zamanların ikili karşılaştırılmasında bağımlı t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p<0.05$). ^{a, b, c} Aynı satırda farklı harfi taşıyan geçiş dönemi grupları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır.

² Ketozis grubu ile karşılatırmalarda t-testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı ($p<0.05$).



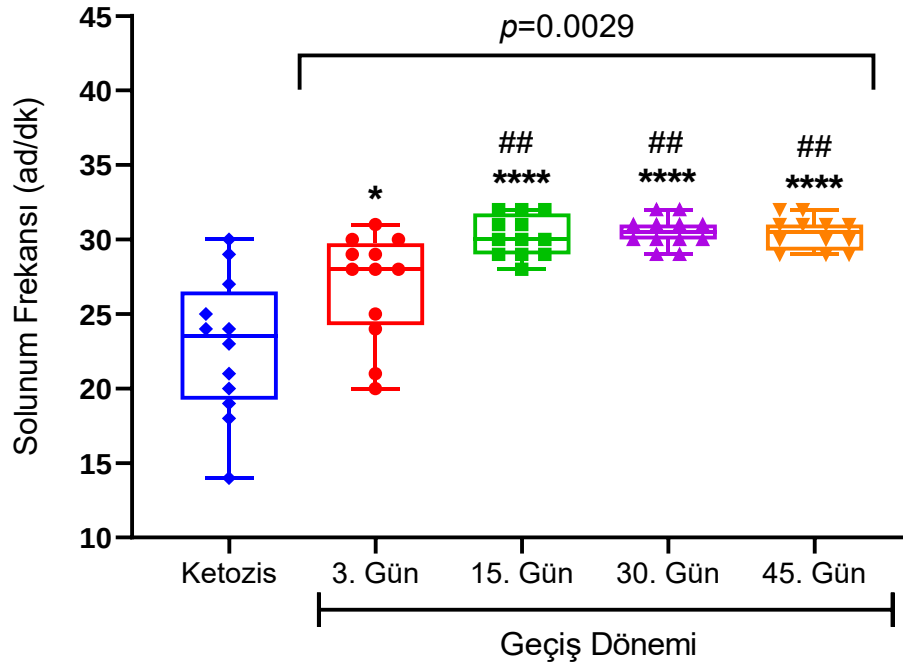
Şekil 5. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda vücut sıcaklığının karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedmann testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p < 0.05$).

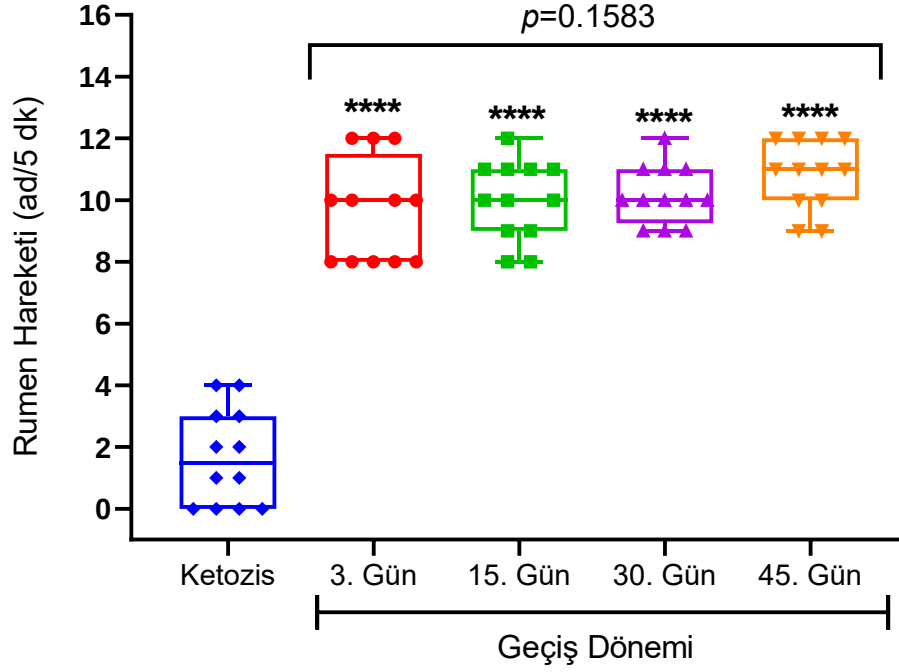


Şekil 6. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda kalp frekansının karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı (*** $p < 0.0001$, **** $p < 0.0001$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedmann testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-test veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p < 0.05$).



Şekil 7. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda solunum frekansının karşılaştırılması (n=12). Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı (* $p < 0.05$, **** $p < 0.0001$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedman testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-test veya Wilcoxon testi kullanıldı (## $p < 0.01$ Geçiş Dönemi 3. gün Grubu ile karşılaştırma).



Şekil 8. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda rumen hareketinin karşılaştırılması (n=12). Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı (**** $p<0.0001$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedman testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p<0.05$).

Tablo 4. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların BHBA, glikoz, NEFA ve trigliserid düzeyleri

No	BHBA (mmol/L)					Glikoz (mg/dL)					NEFA (mg/dL)					Trigliserid (mg/dL)				
	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu
	3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	
1	0.6	0.4	0.4	0.2	2.2	36	51	49	58	50	0.52	0.47	1.64	0.24	0.31	9.8480	14.946	43.511	29.194	6.205
2	0.6	0.4	0.4	1.0	3.4	37	54	45	32	44	1.60	0.92	0.65	0.14	1.21	36.248	17.460	20.883	24.235	8.089
3	0.6	0.3	0.6	0.3	2.6	57	59	50	25	21	1.25	0.36	0.36	0.30	0.80	14.946	17.181	17.879	33.803	5.837
4	0.5	0.7	0.7	0.5	1.7	51	55	42	48	52	1.30	1.33	1.00	1.01	0.93	20.456	22.349	25.121	27.087	5.499
5	0.2	0.3	0.3	0.3	1.6	51	51	45	45	52	0.51	0.56	0.68	0.31	0.93	12.362	15.575	20.883	30.381	5.161
6	0.4	0.4	0.1	0.1	3.9	37	45	49	39	27	1.55	0.88	0.58	0.36	1.68	11.105	18.298	18.089	31.010	8.122
7	0.6	0.5	0.1	0.1	1.5	39	40	46	38	53	1.30	0.89	0.40	0.44	0.20	9.289	13.549	15.505	29.962	7.191
8	0.4	0.3	0.2	0.2	3.9	58	55	58	50	27	1.17	0.61	0.56	1.69	1.31	9.010	13.060	20.533	37.156	9.222
9	0.5	0.6	0.4	0.3	2.4	65	61	51	68	32	0.55	0.56	0.29	0.22	0.42	11.594	10.152	19.206	26.889	6.345
10	0.8	0.4	0.4	0.3	2.1	45	62	56	46	36	0.96	0.44	0.77	1.59	0.29	10.756	14.108	23.257	2.876	7.235
11	0.6	0.2	0.1	0.4	3.4	70	63	63	50	20	0.39	0.57	0.24	0.64	1.08	11.803	14.597	20.603	11.675	9.152
12	0.9	0.4	0.3	0.4	3.2	58	49	41	53	20	0.34	1.43	0.29	0.66	0.96	9.010	34.641	23.676	6.683	8.425

Tablo 5. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu’ndaki hayvanların total protein, fibrinojen ve hematokrit değerleri

No	Total Protein (g/dL)					Fibrinojen (mg/dL)					Hematokrit Değer (%)				
	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu
	3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	
1	7.8	6.4	6.6	7.4	7.6	0.4	0.6	0.4	0.4	0.6	32	30	29	28	27
2	6.6	7.6	7.6	7.4	8.2	0.6	0.6	0.6	0.4	0.8	30	28	29	27	25
3	6.8	6.8	7.2	7.0	7.8	0.8	0.4	0.4	0.2	0.4	31	32	35	29	37
4	6.6	7.8	7.6	7.2	6.4	0.6	0.4	0.6	0.2	0.6	37	33	30	30	34
5	6.2	7.0	7.0	7.0	7.0	0.6	0.6	0.6	0.4	0.6	31	32	28	31	40
6	7.4	8.4	8.8	8.8	7.8	0.4	0.4	0.6	0.8	0.8	35	35	32	30	27
7	6.6	7.8	8.0	8.6	7.6	0.6	0.2	0.2	0.6	0.6	34	38	32	33	30
8	7.2	7.6	7.8	7.2	7.2	1.0	0.6	0.6	0.8	0.8	30	31	30	37	30
9	7.8	8.8	7.6	7.8	8.4	0.8	0.6	0.8	0.4	0.6	38	34	29	29	25
10	6.8	5.2	7.4	6.2	11.8	0.8	0.6	0.8	0.4	0.8	38	39	30	27	25
11	6.8	7.2	7.4	7.6	7.4	0.8	0.8	0.6	0.8	0.6	36	30	29	29	28
12	7.2	5.4	7.4	7.2	6.6	0.8	0.8	0.8	0.6	0.6	30	32	34	30	35

Tablo 6. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki hayvanların serum BDNF (ng/mL) değerleri

No	Geçiş Dönemi Grubu				Ketozis Grubu
	3. gün	15. gün	30. gün	45. gün	
1	0.106	0.199	0.271	0.242	0.082
2	0.230	0.229	0.187	0.230	0.102
3	0.205	0.218	0.254	0.232	0.115
4	0.187	0.195	0.194	0.097	0.260
5	0.258	0.339	0.248	0.227	0.271
6	0.259	0.246	0.318	0.117	0.323
7	0.235	0.143	0.200	0.192	0.286
8	0.280	0.219	0.205	0.108	0.241
9	0.185	0.165	0.272	0.214	0.306
10	0.199	0.209	0.202	0.198	0.332
11	0.170	0.187	0.227	0.222	0.230
12	0.201	0.192	0.274	0.190	0.105

Tablo 7. Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu'ndaki sığırların laboratuvar bulgularının aritmetik ortalamaları, minimum – maksimum değerlerinin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farklılıkların önemi (n=12)

Parametre	Ketozis Grubu	Geçiş Dönemi Grubu				p- değeri ¹
		3. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	
BHBA (mmol/L)	2.66±0.88	0.56±0.18 ^a	0.41±0.14 ^b	0.33±0.19 ^b	0.34±0.24 ^b	0.0200
	2.50 (1.5-3.9)	0.60 (0.2-0.9)	0.40 (0.2-0.7)	0.35 (0.1-0.7)	0.30 (0.1-1.0)	
	p- değeri ²	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Glikoz (mg/dL)	36.17±13.40	50.33±11.61	53.75±7.01	49.58±6.61	46.00±11.54	0.1415
	34.0 (20-53)	51.0 (36-70)	54.5 (40-63)	49.0 (41-63)	47.0 (25-68)	
	p- değeri ²	0.0112	0.0006	0.0051	0.0671	
NEFA (mg/dL)	0.84±0.46	0.95±0.47	0.75±0.35	0.62±0.39	0.63±0.53	0.0757
	0.93 (0.20-1.68)	1.07 (0.34-1.60)	0.59 (0.36-1.43)	0.57 (0.24-1.64)	0.40 (0.14-1.69)	
	p- değeri ²	0.5664	0.5864	0.1921	0.2717	
Trigliserid (mg/dL)	7.21±1.40	13.87±7.74 ^c	17.16±6.30 ^b	22.43±7.16 ^a	24.25±11.02 ^{ab}	0.0097
	7.21 (5.16-9.22)	11.35 (9.01-36.25)	15.26 (10.15-34.64)	20.74 (15.51-43.51)	28.14 (2.88-37.16)	
	p- değeri ²	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0014	
Total Protein (g/dL)	7.82±1.39	6.97±0.50	7.17±1.09	7.53±0.54	7.45±0.70	0.1257
	7.6 (6.4-11.8)	6.8 (6.2-7.8)	7.4 (5.2-8.8)	7.5 (6.6-8.8)	7.3 (6.2-8.8)	
	p- değeri ²	0.0485	0.4342	0.7869	0.5206	
Fibrinojen (mg/dL)	0.65±0.12	0.68±0.18	0.55±0.17	0.58±0.18	0.50±0.22	0.0704
	0.6 (0.4-0.8)	0.7 (0.4-1.0)	0.6 (0.2-0.8)	0.6 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.8)	
	p- değeri ²	0.6223	0.1825	0.4880	0.0830	
Hematokrit Değer (%)	30.25±5.10	33.50±3.21 ^a	32.83±3.24 ^a	30.58±2.19 ^b	30.00±2.76 ^b	0.0035
	29 (25-40)	33 (30-38)	32 (28-39)	30 (28-35)	29.5 (27-37)	
	p- değeri ²	0.0750	0.1529	0.8372	0.6992	
BDNF (ng/mL)	0.22±0.09	0.21±0.05	0.21±0.05	0.24±0.04	0.19±0.05	0.1435
	(0.082-0.332)	(0.106-0.280)	(0.143-0.339)	(0.187-0.318)	(0.097-0.242)	
	p- değeri ²	0.7080	0.7626	0.5809	0.1645	

BHBA: β-hidroksi bütirik asit; ;NEFA: Esterleşmemiş yağ asidi; BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

Veriler ortalama ve standart sapma ile ortanca değer (medyan) ve minimum-maksimum değer olarak sunulmuştur.

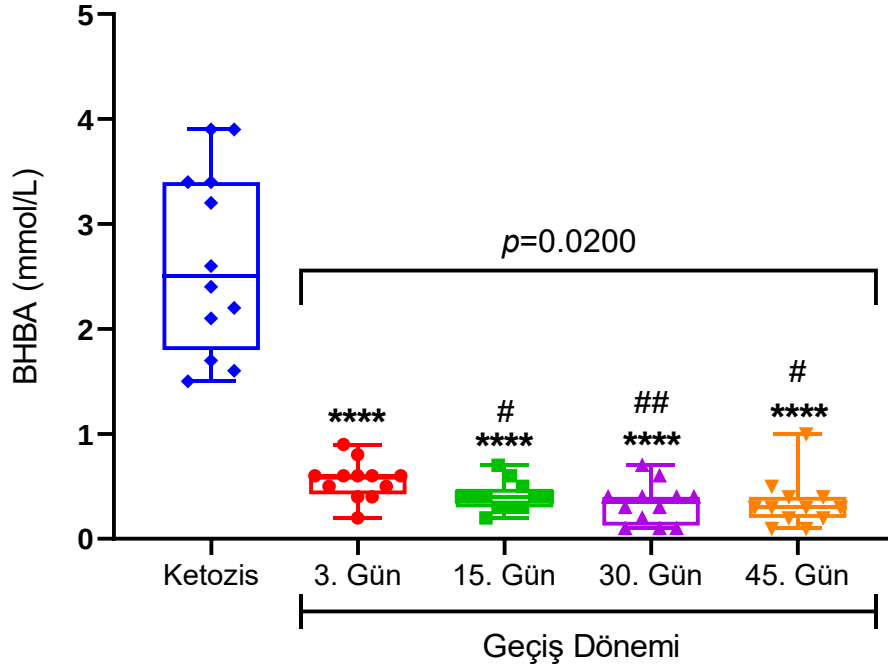
¹ Geçiş dönemi grupları için zamana göre farklılık tekrarlı verilerde Varyans analizi (repeat measured ANOVA) veya Friedman testi ile karşılaştırılırken zamanların ikili karşılaştırılmasında bağımlı t testi veya Wilcoxon testi kullanıldı (p<0.05). ^{a, b, c} Aynı satırda farklı harfi taşıyan geçiş dönemi grupları arasındaki fark istatistikî olarak anlamlıdır.

² Ketozis grubu ile karşılatırmalarda t-testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı (p<0.05).

Tablo 8. Biyokimyasal parametreler ve klinik muayene sonuçlarının korelasyon tablosu

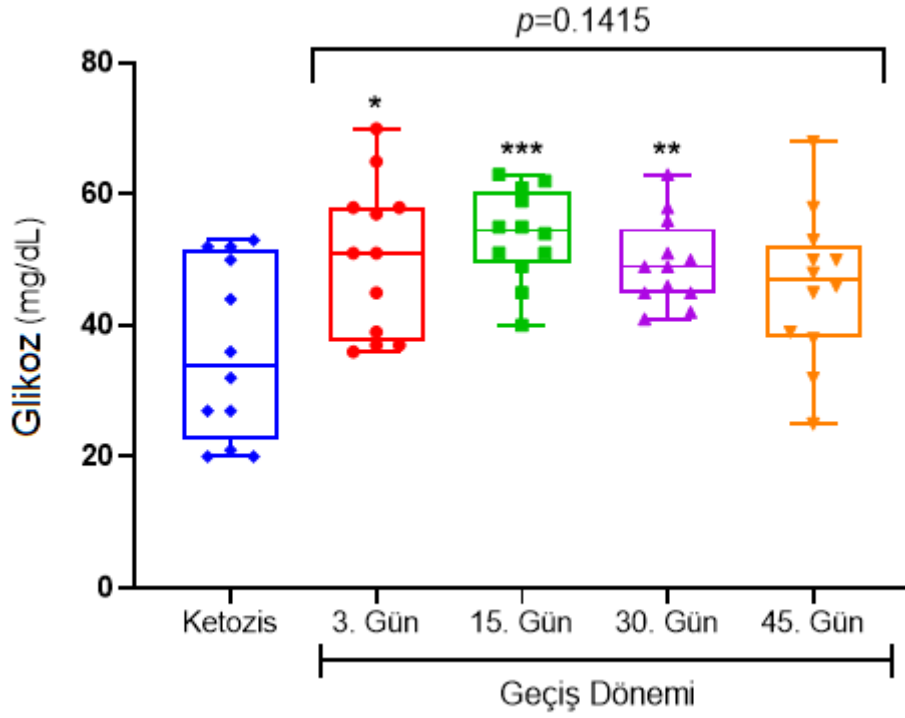
	Glikoz	BHBA	NEFA	Trigliserid	Trigliserid	Fibrinojen	Hematokrit Değer	Vücut Sıcaklığı	Kalp Ferakansı	Solunum Ferakansı	Rumen Hareketi
BDNF	0.005	-0.013	-0.070	-0.059	0.110	0.123	-0.199	0.107	-0.057	-0.115	-0.054
Glikoz		-0.577**	-0.243	0.057	-0.170	0.187	0.145	-0.081	0.263*	0.223	0.462**
BHBA			0.240	-0.487**	0.165	0.198	-0.199	0.330*	-0.603**	-0.528**	-0.847**
NEFA				0.059	-0.290*	0.113	0.127	-0.150	0.018	-0.036	-0.088
Trigliserid					-0.119	-0.198	-0.059	-0.366**	0.496**	0.541**	0.487**
Total Protein						0.051	-0.291*	0.198	-0.156	-0.113	-0.247
Fibrinojen							-0.072	0.090	0.035	-0.230	-0.190
Hematokrit Değer								-0.112	0.082	0.094	0.128
Vücut Sıcaklığı									-0.478**	-0.439**	-0.312*
Kalp Ferakansı										0.586**	0.667**
Solunum Ferakansı											0.641**

Pearson korelasyon * $p<0.05$ ve ** $p<0.01$



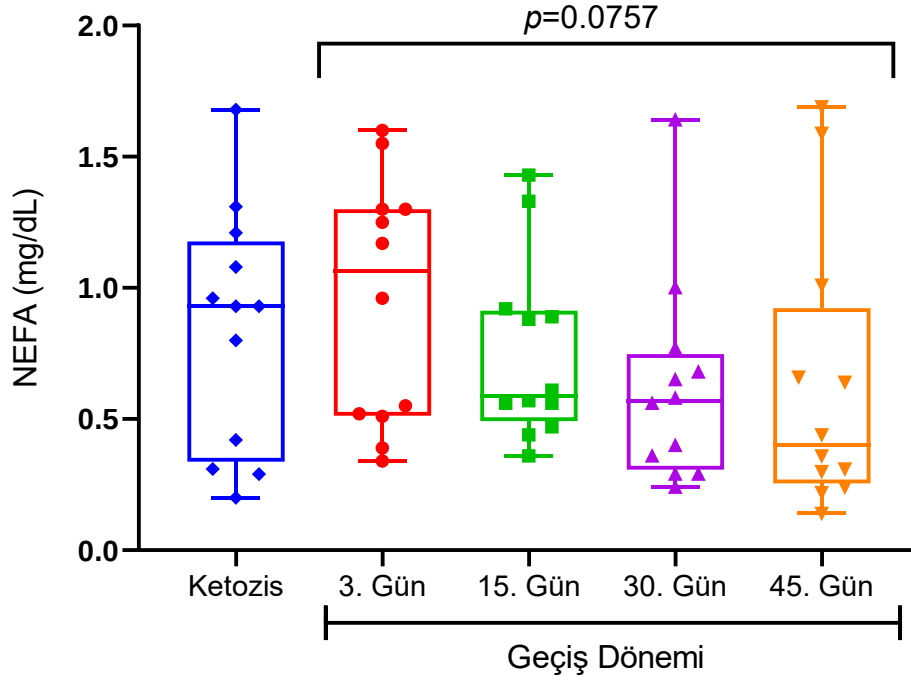
Şekil 9. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda BHBA düzeyinin karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı (**** $p < 0.0001$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedman testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı (# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ Geçiş Dönemi 3. gün Grubu ile karşılaştırma).



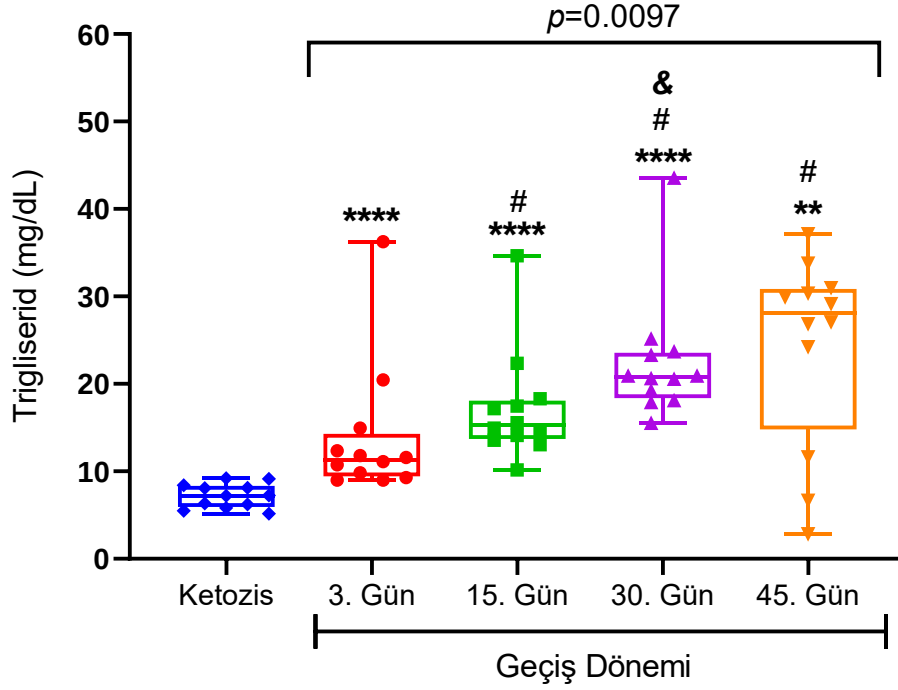
Şekil 10. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda glikoz değerinin karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedman testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p < 0.05$).



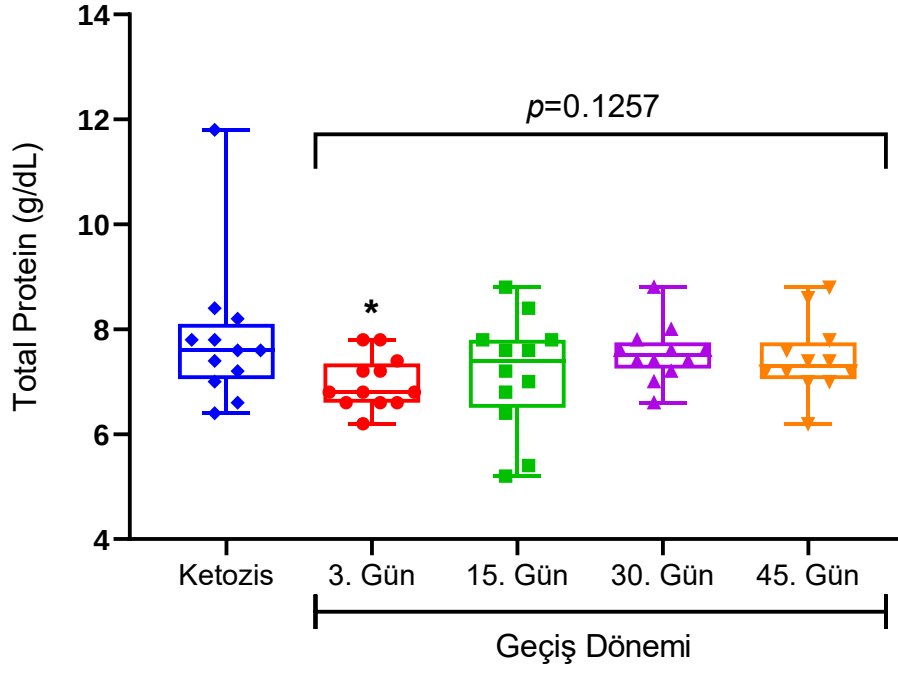
Şekil 11. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda NEFA değerinin karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı ($p < 0.05$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedmann testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p < 0.05$).



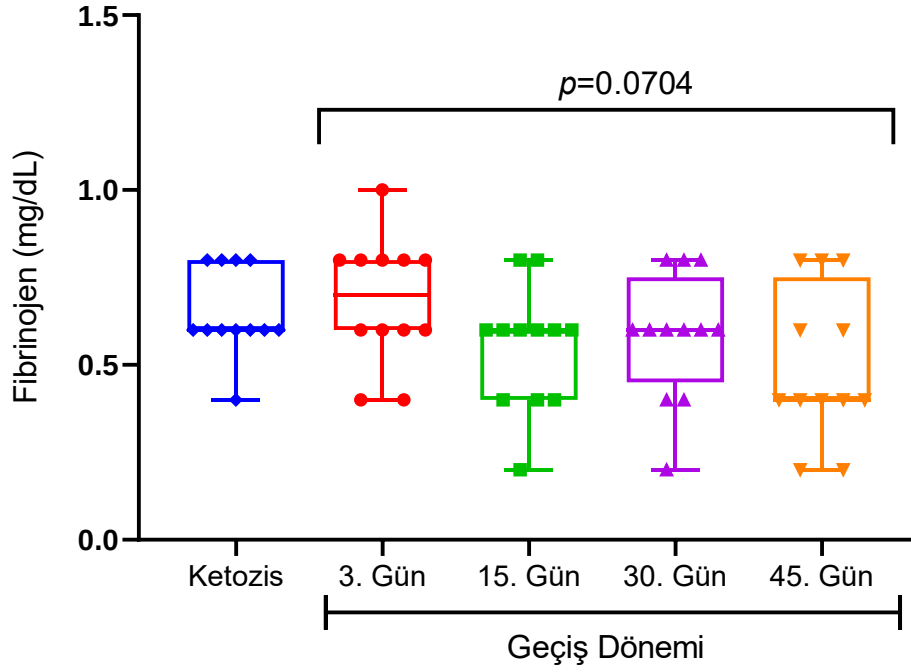
Şekil 12. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda trigliserid değerinin karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı (** $p<0.01$, **** $p<0.0001$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedman testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı (# $p<0.05$, Geçiş Dönemi 3. gün Grubu ile karşılaştırma; & $p<0.05$ Geçiş Dönemi 15. gün Grubu ile karşılaştırma).



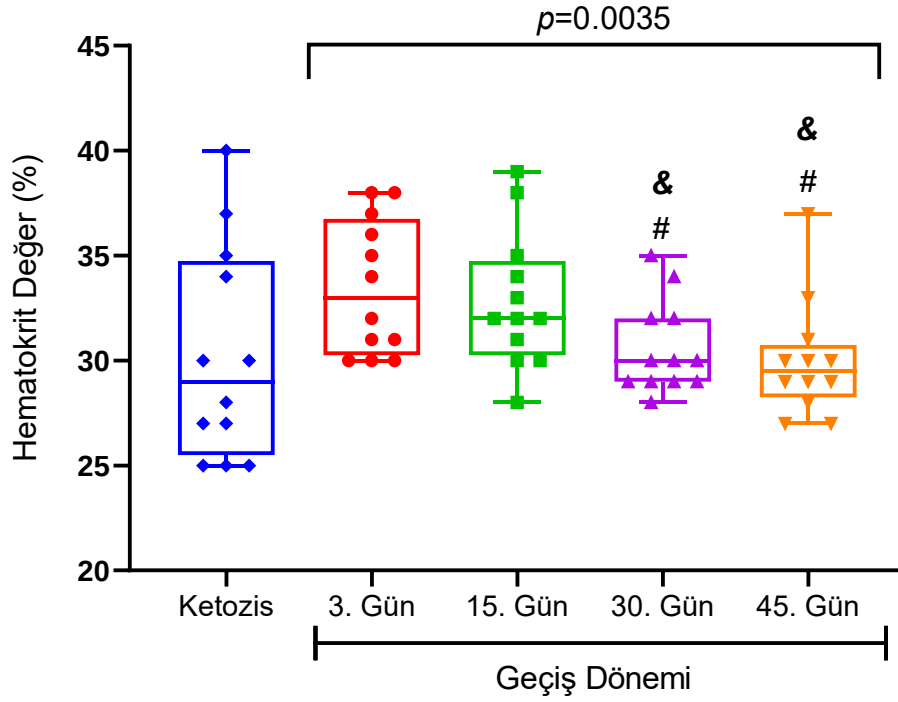
Şekil 13. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda total protein düzeyinin karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı (* $p < 0.05$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedmann testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p < 0.05$).



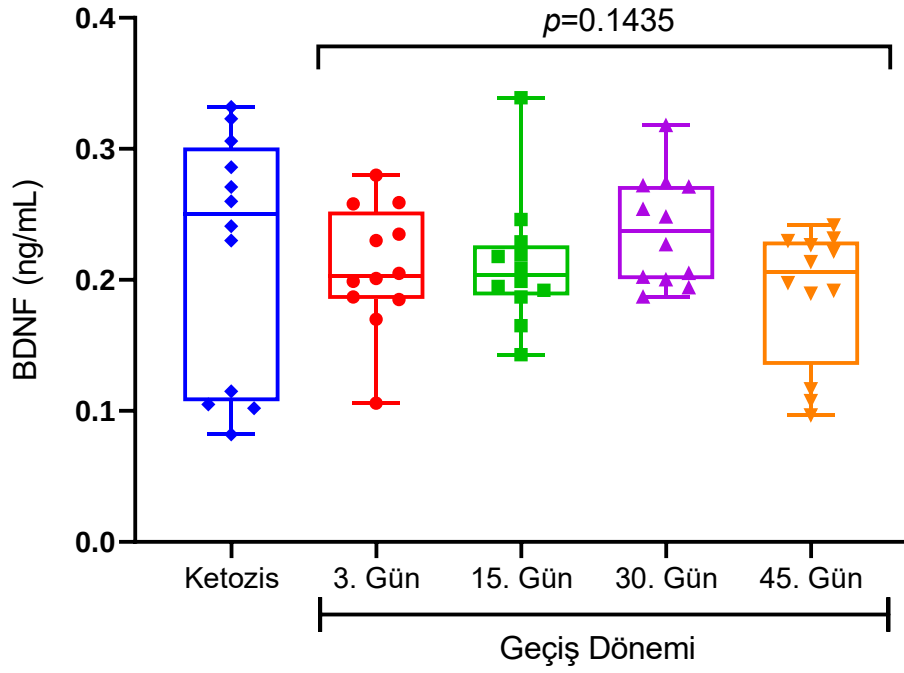
Şekil 14. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda fibrinojen değerinin karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı ($p < 0.05$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedman testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p < 0.05$).



Şekil 15. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda hematokrit değerinin karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı ($p < 0.05$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedman testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı (# $p < 0.05$ Geçiş Dönemi 3. gün Grubu ile karşılaştırma; & $p < 0.05$ Geçiş Dönemi 15. gün Grubu ile karşılaştırma).



Şekil 16. Sağlıklı sığırlarda Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. günler) ile Ketozis Grubu'ndaki sığırlarda BDNF değerinin karşılaştırılması (n=12).

Veriler Whisker-Plot grafiğinde sunuldu ve her bir ölçüm noktasal simgeler ile gösterildi. Ketozis grubu ile karşılaştırmalar t-test veya Mann Whitney U testi ile yapıldı ($p < 0.05$). Geçiş dönemi için zamana göre değişimler tekrarlı verilerde varyans analizi (Repeated measure ANOVA) veya Friedman testi ile yapıldı (p değeri grafikte belirtildi). Geçiş dönemi için ikili karşılaştırmalarda bağımlı örneklerde t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı ($p < 0.05$).

6. TARTIŞMA

Süt sığırlarında doğumdan 3 hafta öncesi ile 3 hafta sonrası arasındaki dönem, birçok açıdan kritik öneme sahip olup, metabolik ve enfeksiyon hastalıklarının çoğunun bu dönemde ortaya çıkması nedeniyle en kritik fizyolojik dönemlerden biri olan geçiş dönemi olarak adlandırılmaktadır (Drackley, 1999; Van Saun, 2016). Geçiş dönemi sağlığı, süt hayvanlarının sonraki üretim ve üreme performansının önemli bir belirleyicisidir. Bu dönemde sağlık sorunlarının ortaya çıkması, daha sonraki üretkenlik ve üreme performansı için önemli bir risk faktörüdür (Ferguson, 2001). Süt verimi ve kalitesinin artırılması, metabolik hastalıkların önlenmesi, bağışıklık sisteminin desteklenmesi ve vücut kondisyonu yönetimi için hayvanların bu dönemde iyi bakım beslenmesinin yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, süt sığırlarında doğumdan önce ve sonra geçiş dönemi yönetimi, süt verimi, sağlık ve üreme performansını maksimize etmek için hayati öneme sahiptir. Beslenme, sağlık kontrolü, çevresel faktörler ve yönetim stratejilerinin dikkatle planlanması ve uygulanması gerekmektedir (Constable ve ark., 2017; Smith, 2009). Yüksek verimli süt ineklerinde yaygın olarak görülen, süt veriminde düşme, abomazumun yer değiştirmesi, metritis, ilk kızgınlık görülme süresinin uzaması, gebelik başına tohumlama sayısının artışı, mastitis gibi hastalıkların ketozis nedeni ile görülme sıklığının arttığı literatürlerde bildirilmektedir (Cambaz, 2023; Constable ve ark., 2017; Duiffeld, 2000; Hammon ve ark., 2006; Mellado ve ark., 2018; Raboisson ve ark., 2014). Bu bilgiler ışığında geçiş döneminin önemi nedeni ile çalışmada bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu bilinen glikoz ve kolesterol metabolizmasını etkilediği saptanan BDNF'nin dengesiz beslenmeye bağlı olarak postpartum dönemde günlük olarak artan süt verimi ile birlikte artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu oluşan BHBA düzeyi ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi

amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda hem geçiş döneminde BHBA düzeyi değişiklikleri hem de önemli ekonomik kayıplara neden olabilen klinik ketozis vakalarında BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir.

Ketoneminin analizi için en yaygın olarak kan, plazma veya serum BHBA düzeyinin kullanılabileceği ve altın test olduğu bildirilmektedir (Constable ve ark., 2017; İssi ve ark., 2016). Ayrıca klinik bulgular ile rothera testi veya test stripleri ile idrarda ve ross testiyle de sütte keton cisimciklerini aranması ve ketozisin tanısının konulacağı belirtilmektedir (Constable ve ark., 2017). Hem geçiş dönemindeki sığırlarda BHBA düzeyinin belirlenmesinde hem de Ketozis Grubundaki hayvanların tanısının konulmasında kan BHBA düzeyi belirlenmiştir.

Geçiş Dönemi Grubundaki hayvanların klinik muayenelerinden elde edilen tüm bulguların (vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı ile rumen hareketi sayısı) araştırmacıların (Aytuğ ve ark., 1991; İmren, 1997; Rosenberger, 1990) sağlıklı sığırlardaki bildirimleri ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür (Tablo 2 ve 3).

Ketozis Grubundaki sığırların klinik muayenelerinden literatürde bildirimleri (Constable ve ark., 2017; İssi ve ark., 2016; Smith, 2009) ile uyumlu olarak tüm hayvanların doğumdan sonraki iki hafta ile iki ay arasındaki dönemde olduğu, iştahsızlık, süt veriminde azalma, rumen hareketlerinin zayıf ve dışkılarının katı olduğu belirlenmiştir. Bazı hayvanların yemi seçerek yediği (3 hayvan) ve bazılarında ise huzursuzluk belirtileri (3 hayvanın) gösterdiği anamnezden öğrenilmiştir. Yine klinik muayenede 8 hayvanın dışkılarının muhatlı olduğunun belirlenmesi ve 4 hayvanın solunum havasında aseton kokusunun alınması literatür bildirimleri (Alaçam ve Şahal, 2002) ile uyumludur. Ayrıca Ayvazoğlu (2020) tarafından yapılan bir çalışmada klinik ve subklinik ketozise en duyarlı ırkın Montafon ırkı olduğu bildirimi ile uyumlu olarak çalışmaya alınan Ketozis Grubundaki 12 sığırından 10'unun Montafon ırkı olduğu

görülmektedir. Bu gruptaki hayvanların klinik muayene bulgularında belirlenen vücut sıcaklığı (39.04 ± 0.71 °C), kalp (67.67 ± 4.06 adet/dk) ve solunum (22.83 ± 4.69 adet/dk) frekansı sağlıklı sığırlarda bildirilenlerle (Aytuğ ve ark., 1991; İmren, 1997; Rosenberger, 1990) uyumlu olduğu, rumen hareketi sayılarının ortalama değerlerin (1.67 ± 1.56 adet/5 dk) çok düşük kaldığı Tablo 3’den anlaşılmaktadır.

Geçiş Dönemi (3., 15., 30. ve 45. gün) ve Ketozis Grubu’ndaki hayvanların genel klinik muayene bulgularının aritmetik ortalamaları, medyan, minimum – maksimum değerlerinin karşılaştırıldığı ve gruplar arasındaki farklılıkların öneminin gösterildiği Tablo 3 incelendiğinde Ketozis ve Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde vücut sıcaklığı ortalama değerlerinin sırası ile 39.04 ± 0.71 , 38.50 ± 0.60 , 38.36 ± 0.44 , 38.38 ± 0.51 ve 38.53 ± 0.64 °C olduğu; kalp frekansı ortalama değerlerinin sırası ile 67.67 ± 4.06 , 76.50 ± 4.44 , 74.83 ± 3.76 , 76.67 ± 2.31 ve 77.17 ± 1.80 adet/dk olduğu; solunum frekansı ortalama değerlerinin sırası ile 22.83 ± 4.69 , 26.92 ± 3.61 , 30.25 ± 1.36 , 30.50 ± 1.00 ve 30.42 ± 1.08 adet/dk olduğu; rumen hareketi ortalama değerlerinin sırası ile 1.67 ± 1.56 , 9.67 ± 1.67 , 10.00 ± 1.28 , 10.17 ± 0.94 ve 10.83 ± 1.12 adet/5 dk olduğu saptanmıştır. Aynı tablodan Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Grupları arasında vücut sıcaklığında istatistiksel farkın olmadığı, rumen hareketinin tüm gruplarda, kalp frekansının 3., 30. ve 45. günlerinde, solunum frekansının ise 15., 30. ve 45. günlerinde istatistiksel farkın $p < 0.0001$ düzeyinde olduğu görülmektedir.

Hem ketoziste hem de geçiş döneminde yaygın görülen NED’in değerlendirilmesinde kan BHBA, glikoz konsantrasyonları ile esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) kullanıldığı bildirildiğinden (Constable ve ark., 2017; Suthar ve ark., 2013; Trevisi ve Minuti, 2018) bu çalışmada da bu parametreler analiz edilmiştir.

BHBA sığırlarda kantitatif olarak dolaşımdaki en yüksek keton olduğu belirtilmektedir. Plazma konsantrasyonlarının asetoasetatın plazma konsantrasyonları ile

önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilirken asetoasetatın kan örneklerinde değişken olduğu ifade edilmektedir. Örnekler soğutulduğunda veya dondurulduğunda dahi BHBA düzeylerinin stabil olduğu bildirilmiştir (Constable ve ark., 2017). Kan BHBA düzeylerinin sağlıklı sığırlarda 1 mmol/L'nin altında, subklinik ketozis tanısı konan sığırlarda 1-1.4 mmol/L arasında ve klinik ketozis tanısı konan sığırlarda 1400 µmol/L'in üzerinde olduğu kaynaklarda (Constable ve ark., 2017; İssi ve ark., 2016; Smith, 2009) bildirilmektedir. Çalışmaya alınan ketozis tanısı konan sığırların 2.6 ± 0.88 mmol/L olarak belirlenen kan BHBA düzeylerinin ortalama değerlerinin literatür bildirimleri (Constable ve ark., 2017; İssi ve ark., 2016; Smith, 2009) ile uyumlu olduğu görülürken Geçiş Dönemi Grubunun 3., 15, 30. ve 45. günlerinde sırası ile 0.56 ± 0.18 , 0.41 ± 0.14 , 0.33 ± 0.19 ve 0.34 ± 0.24 mmol/L belirlenen BHBA düzeylerinin ortalama değerlerinin de sağlıklı hayvanlar için bildirilen düzeylerde olduğu saptanmıştır.

NED ile hiperketoneminin ilişkili olduğu (İssi ve ark. 2016; Uztimür ve ark., 2023) ve doğru bakım beslenme yönetimi ile en aza indirilebileceği bilinmektedir (Baird, 1982). Hiperketoneminin doğumdan sonraki ilk bir aylık dönemde sık görüldüğü ifade edilse de sebebi bilinmemekle beraber ilk iki haftalık periyotta daha yaygın olduğu saptanmıştır (Duffield, 2003; Geishauser ve ark., 2001). Bu çalışmada Geçiş Dönemi Grubundaki sığırlarda BHBA konsantrasyonlarında istatistiksel farklılığın gözlenmemesi ($p=0.0200$) laktasyon periyoduna göre beslenme programının yürütüldüğü bir işletmeden olması ve doğru beslenme stratejilerinin uygulanması NED oluşmadığının bir göstergesi olabilir.

Ruminantlarda yaşam için önemli bir enerji kaynağı olan glikozun kuru dönemden laktasyona geçişte süt üretimi ve gebelik sırasında fetüs için önemli enerji kaynağı olduğu bilinmektedir (Constable ve ark., 2017; Uztimür ve Ünal, 2024). Sağlıklı sığırlarda kan glikoz seviyelerinin 40–70 mg/dL arasında olduğu

bildirilmektedir (Rosenberger, 1994). Bu çalışmada kan glikoz düzeyinin ise Ketozis Grubunda tüm gruplardan düşük ve istatistiksel olarak farkın Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15. ve 30. günlerinde $p<0.001$ düzeyinde önemli, 45. günü ortalama değerlerinden ise düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır. Geçiş Dönem Grubunun 3., 15, 30. ve 45. günlerinde 50.33 ± 11.61 , 53.75 ± 7.01 , 49.58 ± 6.61 ve 46.00 ± 11.54 mg/dL olarak belirlenen kan glikoz ortalama değerlerinin sağlıklı sığırlar için bildirilen değerler arasında olması ve gruplar arasında istatistiksel önemin olmaması ($p=0.1415$) bu grupta bulunan sığırlarda NED bozukluğunun meydana gelmediği ve düzenli beslenme programının uygulanması nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

Klinik ketozis vakalarının genellikle 35 mg/dL'nin altındaki plazma glikoz konsantrasyonları ve 1000 $\mu\text{Eq/L}$ 'nin üzerindeki NEFA konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Anderson ve Rings, 2009). Bu çalışmada Ketozis Grubunda 36.17 ± 13.40 mg/dL belirlenen kan glikoz ortalama değerlerinin de araştırmacıların bildirim (Constable ve ark., 2017) ile uyumlu olarak sağlıklı sığırlardan ve Geçiş Dönemi Grubundaki sığırlardan istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) düzeyde düşük çıkmıştır.

Yüksek verimli süt ineklerinde laktasyonun ilk birkaç haftasında her zaman negatif bir enerji dengesi vardır. Negatif enerji dengesi ve düşük serum glikoz konsantrasyonlarına (ve dolayısıyla düşük serum insülin konsantrasyonlarına) yanıt olarak, inekler yağ dokusunu mobilize edecektir (Constable ve ark., 2017). Laktasyonun başlangıcında kan dolaşımında yağ dokusundan mobilize olan NEFA çok miktarda bulunur (Invartsen, 2006; Oetzel, 2007). Bunun sonucunda NEFA serum konsantrasyonlarında artışlar ve ardından serum BHBA, asetoasetik asit ve aseton konsantrasyonlarında da yükseklik meydana gelecektir. Yağ asitlerinin hepatic

mitokondriyal metabolizması hem glukoneogenezi hem de ketogenezi destekler (Constable ve ark., 2017). Kuru dönemde bulunan sağlıklı sığırlarda serum NEFA düzeyinin 0.3 mmol/L'nin, laktasyon döneminde ise 0.6 mmol/L'nin altında olduğu bildirilmektedir (Constable ve ark., 2017). Yenilmez (2022) serum NEFA düzeyini sağlıklı sığırlarda 0.98 ± 0.78 mmol/L ve Ketozis tanısı konan sığırlarda ise 0.88 ± 0.25 mmol/L olarak belirlemiş ve gruplar arası istatistiksel farkın önemli olmadığını bildirmiştir. Yine literatürde (Chapinal ve ark., 2011; LeBlanc, 2010; Ospina ve ark., 2010) postpartum dönemde bulunan NEFA düzeylerinin 0.7–1.0 mEq/L arasında bulunabileceği ketozisli ineklerde genellikle 0.7 mEq/L'nin üzerinde bulunmasına rağmen daha düşük düzeylerde olabileceği bildirilmiştir. Sunulan çalışmada NEFA ortalama değerlerinin Ketozis Grubunda 0.84 ± 0.46 mg/dL, Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerindeki değerlerin sırası ile 0.95 ± 0.47 , 0.75 ± 0.35 , 0.62 ± 0.39 ve 0.63 ± 0.53 mg/dL olduğu görülmektedir. Tablo 7'den de görüleceği üzere Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15, 30. ve 45. günlerinde NEFA düzeylerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir. Ketozisde plazma NEFA konsantrasyonlarının yükseldiği, doğumdan 3 gün önce 0.3 mmol/L'nin üzerine çıkarak süte 0 ila 9 gün arasında yaklaşık 0.7 mmol/L'ye yükseldiği, daha sonra plazma NEFA konsantrasyonu giderek azaldığı belirtilmektedir (Constable ve ark., 2017). Bu bildirimle (Constable ve ark., 2017) uyumlu olarak Geçiş Dönemi Gruplarının 3. günde yüksek olan NEFA ortalama değerlerinin giderek azaldığı görülmektedir (Tablo 7, Şekil 11).

Trigliseridler hem rasyonla alınan yağların gastrointestinal sistemde sindirilmesi ve hem de karaciğerde sentezlenir. NED bulunan ineklerde kan dolaşımındaki serbest yağ asitleri ve karaciğer trigliserid düzeylerinin artışı görülür. Bu trigliseridler sentezlenenden fazla ise karaciğer yağlamasına neden olur (Kennerman, 2011).

Yenilmez (2022) serum trigliserid düzeyini sağlıklı sığırlarda 12.10 ± 7.63 mg/dL ve Ketozis tanısı konan sığırlarda ise 11.50 ± 5.21 mg/dL olarak belirlemiş ve gruplar arası istatistiksel farkın önemli olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada da trigliserid ortalama değerlerinin Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde sırası ile 7.21 ± 1.40 , 13.87 ± 7.74 , 17.16 ± 6.30 , 22.43 ± 7.16 ve 24.25 ± 11.02 mg/dL olarak saptanmıştır. Tablo 7'den Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde trigliserid düzeylerinin Ketozis grubunda diğer gruplarda $p < 0.001$ düzeyinde istatistiksel olarak farkın düşük olduğu görülmektedir. Kessler ve ark. (2014) trigliserid düzeylerinin doğumu takip eden birinci haftada önemli derecede düştüğünü, sonraki haftalarda yükseldiği bildirmişlerdir. Ayvazoğlu (2020) tarafından yapılan bir çalışmada da postpartum birinci haftada artan serum trigliserid düzeyinin ikinci haftada azaldığı belirlenmiştir. Sunulan çalışmada da bu bildirimlerle (Kessler ve ark. 2014, Ayvazoğlu 2020) uyumlu olarak Geçiş Dönemi Gruplarının 3. gününde 13.87 ± 7.74 mg/dL olan serum düzeyi 45. günde 24.25 ± 11.02 mg/dL'ye yükseldiği görülmektedir.

Birçok fizyolojik mekanizmada ve vücudun yapı taşı olan proteinlerin önemli görevleri bulunur. Postpartum dönemde yağ infiltrasyonu nedeni ile ketozis tanısı konan sığırlarda ise karaciğer hasarı ve protein anabolizmasındaki azalmaya bağlı olarak düşebileceği bildirilmektedir (Elitok ve ark., 2006). Yenilmez (2022) tarafından yapılan bir çalışmada serum total protein düzeyini sağlıklı sığırlarda 6.87 ± 0.50 g/dL ve Ketozis tanısı konan sığırlarda ise 5.68 ± 0.75 g/dL olarak belirlemiş ve Ketozis grubunda bu azalmanın istatistiksel olarak önemli ($p < 0.001$) olduğu bildirmiştir. Bu çalışmada da total protein ortalama değerleri Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Grupları (3., 15., 30. ve 45. günleri)'nda sırası ile 7.82 ± 1.39 , 6.97 ± 0.50 , 7.17 ± 1.09 , 7.53 ± 0.54 ve 7.45 ± 0.70 g/dL olarak belirlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir.

Fibrinojen, akut faz proteini olarak inflamasyonun tanısında kullanılır. İnflamasyon ve enfeksiyon durumunda konsantrasyonu 2 ila 10 kat artabilen fibrinojendir (Ali ve ark., 2018). Plazma fibrinojen seviyelerinin ölçümü, diğer akut faz proteinlerine göre günlük uygulamada daha kolay ve dolayısıyla daha yararlı olabilir. Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde sırası ile 0.65 ± 0.12 , 0.68 ± 0.18 , 0.55 ± 0.17 , 0.58 ± 0.18 ve 0.50 ± 0.22 mg/dL olarak belirlenen fibrinojen düzeylerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiş olmasının hayvanlarda gelişen bir enfeksiyon hastalık oluşmadığını düşündürmektedir.

Nörotrofin ailesinden olan BDNF'nin laktasyondaki sığırlarda deri altı yağ dokusundaki varlığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiş ve enerji ve yağ metabolizmasıyla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Bunun yanı sıra BDNF'nin hayvan davranışlarının şekillenmesinde rol oynadığı (Zielke ve ark., 2011) ve insanlarda glikoz ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği, enerji dengesini ve beslenme davranışını kontrol ettiği bildirilmektedir (Noble ve ark., 2011). Bu çalışmada BDNF düzeylerinin ortalama değerlerinin Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde sırası ile 0.22 ± 0.09 , 0.21 ± 0.05 , 0.21 ± 0.05 , 0.24 ± 0.04 ve 0.19 ± 0.05 ng/mL olduğu görülmektedir. Ketozis Grubu ile Geçiş Dönemi Gruplarının 3., 15., 30. ve 45. günlerinde BDNF düzeylerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir (Tablo 7). Bunun nedeni olarak çalışmaya alınan geçiş dönemindeki ineklerde NED'in oluşmaması ve buna bağlı olarak zararlı etkilerinin gözlenmemesi, NEFA, glikoz, trigliserid gibi metabolik profil parametrelerinin referans aralıkta bulunmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametreler ve klinik muayene bulgularından glikoz ve BHBA arasında ($p < 0.001$, $r = -0.577$) orta düzey negatif

korelasyon saptanmıştır. Glikozun kalp frekansı ile zayıf pozitif ($p=0.042$, $r=0.263$), rumen hareketi ile orta düzey pozitif ($p<0.001$, $r=0.462$) korelasyonu tespit edilmiştir. BHBA'nın trigliserid ($p<0.001$, $r=-0.487$), kalp frekansı ($p<0.001$, $r=-0.603$) ve solunum frekansı ile ($p<0.001$, $r=-0.528$) orta düzeyde, rumen hareketi ile ise ($p<0.001$, $r=-0.847$) güçlü negatif korelasyonu saptanmıştır. BHBA'nın vücut sıcaklığı ile orta düzeyde pozitif korelasyonu ($p=0.010$, $r=0.330$) görülmüştür. NEFA ve total protein arasında zayıf negatif korelasyon ($p=0.025$, $r=-0.290$) tespit edilmiştir. Trigliserid ile kalp frekansı ($p<0.001$, $r=0.496$), solunum frekansı ($p<0.001$, $r=0.541$) ve rumen hareketi ($p<0.001$, $r=0.487$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görülmüştür. Trigliserid ile vücut sıcaklığı ($p=0.004$, $r=-0.366$) arasında orta düzey negatif korelasyon saptanmıştır. Total protein ve hematokrit değerleri arasında ($p=0.024$, $r=-0.291$) arasında zayıf negatif korelasyon tespit edilmiştir. Vücut sıcaklığı ile kalp frekansı ($p<0.001$, $r=-0.487$), solunum frekansı ($p<0.001$, $r=-0.439$) ve rumen hareketi ($p=0.015$, $r=-0.312$) arasında orta düzey negatif korelasyon görülmüştür. Kalp frekansı ile solunum frekansı ($p<0.001$, $r=0.586$) ve rumen hareketi ($p<0.001$, $r=0.667$) arasında orta düzey pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Solunum frekansı ve rumen hareketi arasında ($p<0.001$, $r=0.641$) orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmada klinik muayene bulguları ve biyokimyasal parametrelerle BDNF arasında herhangi bir korelasyon saptanamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada geçiş döneminde bulunan ve ketozis tanısı konan sığırlarda biyokimyasal parametreler ve BDNF konsantrasyonları araştırılmış ve klinik muayene bulguları, biyokimyasal parametreler ile BDNF arasında herhangi bir düzeyde korelasyonu saptanamamıştır.

7. KAYNAKLAR

- Abbasova, N. (2023). *Primer Subklinik Ketozisli Süt Sığırlarında Propilen Glikolün Seçilen Serum Metabolik Parametreler Üzerine Etkiler*. [Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı].
- Ağaoğlu, Z., & Akgül, Y. (2023). Metabolizma hastalıkları. In Y. Gül (Ed.), *Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi)*. (Dördüncü baskı, pp. 487-523), Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti.
- Akgül, G. (2014). *Subklinik ve Klinik Ketozisli İneklerde Adiponektin Düzeyinin Ölçülmesi, NEFA, BHBA ve Adiponektin Düzeyleri Aralarındaki İlişkilerin Belirlenmesi*. [Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı].
- Alacam, E., & Şahal, M. (2002). *Sığır Hastalıkları*. (İkinci baskı), Medisan Yayınevi.
- Alaçam, E. (2011). Sütçü ineklerde geçiş dönemi ve önemli sorunları. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, 2(2), 85-95.
- Ali, R., Chattopadhyay, S., Batabyal, S., Maity, A., Guha, C., Kesh, S.S., Banerjee, D., Barui, A., & Tudu, R. (2018). Bovine plasma fibrinogen as marker in clinical and sub-clinical mastitis. *Exploratory Animal and Medical Research*, 8, 20-25.
- Alp H. (1993). *Sinir Büyüme Faktörünün Periferik Sinir Anastomozları Üzerine Olan Etkilerinin Işık ve Elektron Mikroskopu Düzeyinde İncelenmesi*. [Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı, Ankara].
- Anderson, D.E., & Rings D.M. (2009). *Current Veterinary Therapy Food Animal Practicice*. (5th ed.). Saunders Elsevier.
- Andersson L. (1984). Concentrations of blood and milk ketone bodies, blood isopropanol and plasma glucose in dairy cows in relation to the degree of hyperketonaemia and clinical signs. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*, 31(9), 683–693. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1984.tb01327.x>
- Asl, A. N., Nazifi, S., Ghasrodashti, A. R., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.02.013>
- Avcı, C., & Kızıl, O. (2013). The effects of injectable trace elements on metabolic parameters in transition cow. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 19 (Suppl-A): A73-A78.
- Aytuğ, C.N., Alaçam, E., Görgül, S., Gökçen, H., Tuncer, Ş.D., & Yılmaz, K. (1991). *Sığır Hastalıkları*. (İkinci baskı), TümVet Hayvancılık ve Veteriner Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.
- Ayvazoglu, C. (2020). *Ardahan Yöresindeki İneklerde Ketozis Yaygınlığının Araştırılması*. [Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı].

- Ayvazoğlu, C., & Gökçe, E. (2020). Investigation of the prevalence of ketosis in cows in Ardahan region. *Kocatepe Veterinary Journal* 13(4), 406-412.
- Baird G. D. (1982). Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. *Journal of dairy science*, 65(1), 1–10. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(82\)82146-2](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(82)82146-2)
- Bansod, A. P., Jadhao, A. D., & Surjagade, R. S. (2022). *Ketosis in dairy animals*. Department of Animal Nutrition Indian Veterinary Research Institute.
- Başbuğ, O., Akar, Y., & Ercan, N. (2014). The investigation of the prevalence of subclinical ketosis in Sivas region dairy cows. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 30(3), 123-128.
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of medical science: AMS*, 11(6), 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- Batmaz, H. (2020). *Sığırların İç Hastalıkları Semptomdan Tanıya Tanıdan Sağaltıma*. (Dördüncü Baskı), Nobel Kitabevi.
- Bilal, T. (2004). *Sığır İç Hastalıkları*. İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü.
- Biswal, S., Nayak, D. C., & Sardar, K. K. (2016). Prevalence of ketosis in dairy cows in milk shed areas of Odisha state, India. *Veterinary world*, 9(11), 1242–1247. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.1242-1247>
- Brennan, F.P. (2020). Brain derived neurotrophic factor gene, *National Library of Medicine*, 1-2.
- Brunner, N., Groeger, S., Canelas Raposo, J., Bruckmaier, R. M., & Gross, J. J. (2018). Prevalence of subclinical ketosis and production diseases in dairy cows in Central and South America, Africa, Asia, Australia, New Zealand, and Eastern Europe. *Translational animal science*, 3(1), 84–92. <https://doi.org/10.1093/tas/txy102>
- Bus, B. A., Molendijk, M. L., Penninx, B. J., Buitelaar, J. K., Kenis, G., Prickaerts, J., Elzinga, B. M., & Voshaar, R. C. (2011). Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36(2), 228–239. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.07.013>
- Cainzos, J. M., Andreu-Vazquez, C., Guadagnini, M., Rijpert-Duvivier, A., & Duffield, T. (2022). A systematic review of the cost of ketosis in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 105(7), 6175–6195. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21539>
- Cambaz, A. Ö. (2023). *Ketozisli İneklerde Tümör Nekrosis Faktör-alfa, Kolesterol, BHBA, NEFA ve Asetilkolinesteraz Düzeylerinin Değerlendirilmesi*. [Yüksek Lisans Tezi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı].
- Caporali, A., & Emanuelli, C. (2009). Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiological reviews*, 89(1), 279–308. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2008>
- Chapinal, N., Carson, M., Duffield, T. F., Capel, M., Godden, S., Overton, M., Santos, J. E., & LeBlanc, S. J. (2011). The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of dairy science*, 94(10), 4897–4903. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-4075>

- Churakov, M., Karlsson, J., Edvardsson Rasmussen, A., & Holtenius, K. (2021). Milk fatty acids as indicators of negative energy balance of dairy cows in early lactation. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 15(7), 100253. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100253>
- Collins, L. R., & Koven, N. S. (2014). Urinary BDNF-to-creatinine ratio is associated with aerobic fitness. *Neuroscience letters*, 559, 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.004>
- Compton, C. W., McDougall, S., Young, L., & Bryan, M. A. (2014). Prevalence of subclinical ketosis in mainly pasture-grazed dairy cows in New Zealand in early lactation. *New Zealand veterinary journal*, 62(1), 30–37. <https://doi.org/10.1080/00480169.2013.823829>
- Constable, P. D., Hinchcliff, K. W., Done, S. H., & Grünberg, W. (2017). Ketosis and subclinical ketosis (hyperketonemia) in cattle. In P. D. Constable, K. W. Hinchcliff, S. H. Done, & Grünberg W (Eds.), *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats*, (11th ed., pp. 1708–1716), Elsevier, Saunders Ltd.
- Contreras, G. A., & Sordillo, L. M. (2011). Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 34(3), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2011.01.004>
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences*, 30(9), 464–472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
- Çiçek, D. (2019). *Mardin yöresindeki süt sığırlarında klinik ve subklinik ketozisin prevalansının belirlenmesi*. [Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı].
- Daros, R. R., Weary, D. M., & von Keyserlingk, M. A. G. (2022). Invited review: Risk factors for transition period disease in intensive grazing and housed dairy cattle. *Journal of dairy science*, 105(6), 4734–4748. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20649>
- Dohoo, I. R., & Martin, S. W. (1984). Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Canadian journal of comparative medicine: Revue canadienne de medecine comparee*, 48(1), 1–5.
- Dohoo, I. R., Martin, S. W., Meek, A. H., & Sandals, W. C. D. (1983). Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows. I. The data. *Preventive Veterinary Medicine*, 1, 321–334. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(83\)90003-X](https://doi.org/10.1016/0167-5877(83)90003-X)
- Drackley J. K. (1999). ADSA Foundation Scholar Award. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? *Journal of dairy science*, 82(11), 2259–2273. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(99\)75474-3](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(99)75474-3)
- Drackley, J. K., Dann, H. M., Douglas, N., Guretzky, N. A. J., Litherland, N. B., Underwood, J. P., & Looor, J. J. (2005). Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Italian journal of animal science*, 4(4), 323–344. <https://doi.org/10.4081/ijas.2005.323>

- Du, Z., Luo, Z., Huang, Y., Zhou, T., Ma, L., Wu, D., Yao, X., Shen, L., Yu, S., Yong, K., Yan, Z., & Cao, S. (2024). Screening for potential warning biomarkers in cows with ketosis based on host-microbiota co-metabolism analysis. *Frontiers in microbiology*, 15, 1373402. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1373402>
- Duffield T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 16(2), 231–v. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30103-1](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30103-1)
- Duffield, T. (2003). Minimizing subclinical metabolic diseases. Tri-State Dairy Nutrition Conference, April-2003, Fort Wayne.
- Duffield, T. F., Lissemore, K. D., McBride, B. W., & Leslie, K. E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of dairy science*, 92(2), 571–580. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1507>
- Duffield, T. F., Sandals, D., Leslie, K. E., Lissemore, K., McBride, B. W., Lumsden, J. H., Dick, P., & Bagg, R. (1998). Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 81(11), 2866–2873. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75846-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75846-1)
- Elitok, B., Kabu, M., & Elitok O. M. (2006). Evaluation of liver function test in cows during periparturient period. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20, 205- 209.
- Emery, R. S, Bell, J. W., & Thomas, J. W. (1968). Benefits derived from routine testing form ilk ketones, *Journal dairy Research*, 51(8), 1308-1309.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine*, 4(11), 1313–1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Ferguson, J.D. (2001). *Nutrition and reproduction in dairy herds*. Proceedings of Intermountain Nutrition Conference, Salt Lake City, Utah.
- Fleming, S. A. (2009). Ketosis of ruminants (acetonemia). In B. P. Smith (Ed.), *Large Animal Internal Medicine*, (4th ed., pp. 1364-1369). Mosby Elsevier.
- Garro, C. J., Mian, L., & Cobos Roldán, M. (2014). Subclinical ketosis in dairy cows: prevalence and risk factors in grazing production system. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 98(5), 838–844. <https://doi.org/10.1111/jpn.12141>
- Garzón-Audor, A., & Oliver-Espinosa, O. (2019). Incidence and risk factors for ketosis in grazing dairy cattle in the Cundi-Boyacencian Andean plateau, Colombia. *Tropical animal health and production*, 51(6), 1481–1487. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01835-z>
- Gebreyesus, G., Difford, G. F., Buitenhuis, B., Lassen, J., Noel, S. J., Højberg, O., Plichta, D. R., Zhu, Z., Poulsen, N. A., Sundekilde, U. K., Løvendahl, P., & Sahana, G. (2020). Predictive ability of host genetics and rumen microbiome for subclinical ketosis. *Journal of dairy science*, 103(5), 4557–4569. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17824>

- Geishauser, T., Leslie, K., Kelton, D., & Duffield, T. (2001). Monitoring for subclinical ketosis in dairy herds. *Compendium*, 23(8), p65-71. <https://doi.org/10.21423/aabppro20005413>
- Getachew, T. (2019). Ketosis and its economic importance in dairy cattle: A review. *Dairy and veterinary science journal*, 10(5): 555800. <https://doi.org/10.19080/JDVS.2019.10.555800006>
- Ghasemzadeh, Z., Sardari, M., Javadi, P., & Rezayof, A. (2020). Expression analysis of hippocampal and amygdala CREB-BDNF signaling pathway in nicotine-induced reward under stress in rats. *Brain research*, 1741, 146885. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146885>
- Golden, E., Emiliano, A., Maudsley, S., Windham, B. G., Carlson, O. D., Egan, J. M., Driscoll, I., Ferrucci, L., Martin, B., & Mattson, M. P. (2010). Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PloS one*, 5(4), e10099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010099>
- Gordon, J. L., Leblanc, S. J., & Duffield, T. F. (2013). Ketosis treatment in lactating dairy cattle. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 29(2), 433–445. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.03.001>
- Gökçe, E., Güneş, E., & Nalçacı, E. (2019). Egzersizin depresyon ve şizofreni üzerine etkisi: BDNF odaklı bir bakış. *Arch Neuropsychiatry*, 56(4), 1-6.
- Gruber, S., & Mansfeld, R. (2019). Herd health monitoring in dairy farms - discover metabolic diseases. An overview. *Gesundheitsmonitoring in Milchviehherden – Stoffwechselstörungen rechtzeitig erkennen. Ein Überblick. Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 47(4), 246–255. <https://doi.org/10.1055/a-0949-1637>
- Grummer R. R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *Journal of animal science*, 73(9), 2820–2833. <https://doi.org/10.2527/1995.7392820x>
- Grummer, R. R., Mashek, D. G., & Hayirli, A. (2004). Dry matter intake and energy balance in the transition period. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 20(3), 447–470. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.013>
- Gu, X. H., Li, H., Zhang, L., He, T., Chai, X., Wei, H., & Gao, D. S. (2020). Differential expression of glial cell line-derived neurotrophic factor splice variants in the mouse brain. *Neural regeneration research*, 15(2), 270–276. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.265561>
- Gül, Y. (2022). *Veteriner iç hastalıklarında klinik muayene ve tanı yöntemleri*. (Birinci Baskı), Anadolu Nobel Tıp kitabevleri.
- Ha, S., Kang, S., Han, M., Lee, J., Chung, H., Oh, S. I., Kim, S., & Park, J. (2022). Predicting ketosis during the transition period in Holstein Friesian cows using hematological and serum biochemical parameters on the calving date. *Scientific reports*, 12(1), 853. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04893-w>

- Ha, S., Kang, S., Jeong, M., Han, M., Lee, J., Chung, H., & Park, J. (2023). Characteristics of Holstein cows predisposed to ketosis during the post-partum transition period. *Veterinary medicine and science*, 9(1), 307–314. <https://doi.org/10.1002/vms3.1006>
- Haghighat-Jahromi, M., & Nahid, S. (2011). Incidence of subclinical ketosis in dairy cows in Fars province of Iran and Reproductive performance in early lactation period. *Asian Journal of Animal Sciences*, 5, 158-161.
- Hammon, D. S., Evjen, I. M., Dhiman, T. R., Goff, J. P., & Walters, J. L. (2006). Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Veterinary immunology and immunopathology*, 113(1-2), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.03.022>
- Haraszi J. (1990). Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Ketonurie bei den Fruchtbarkeitsstörungen des Rindes [The diagnostic and prognostic significance of ketonuria in fertility disorders of cattle]. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 97(10), 407–411.
- Hofer, M., Pagliusi, S. R., Hohn, A., Leibrock, J., & Barde, Y. A. (1990). Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *The EMBO journal*, 9(8), 2459–2464. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x>
- Huber, K. M., Sawtell, N. B., & Bear, M. F. (1998). Brain-derived neurotrophic factor alters the synaptic modification threshold in visual cortex. *Neuropharmacology*, 37(4-5), 571–579. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00050-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00050-1)
- Hwang, J., Brothers, R. M., Castelli, D. M., Glowacki, E. M., Chen, Y. T., Salinas, M. M., Kim, J., Jung, Y., & Calvert, H. G. (2016). Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults. *Neuroscience letters*, 630, 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.033>
- Ingvarsen, K. L. (2006). Feding 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. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.08.003>
- Iwersen, M., Falkenberg, U., Voigtsberger, R., Forderung, D., & Heuwieser, W. (2009). Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 92(6), 2618–2624. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1795>
- İmren, H. (1997). *Veteriner İç Hastalıklarına Giriş*. (Genişletilmiş 2. Baskı), Medisan Yayınevi.
- İssi, M., Gül, Y., & Başbuğ, O. (2016). Evaluation of renal and hepatic functions in cattle with subclinical and clinical ketosis. *Turkish journal of veterinary & animal sciences*, 40(1), 47-52. <https://doi.org/10.3906/vet-1505-16>
- İssi, M., Gül, Y., Kandemir, F. M., & Başbuğ, O. (2009). The effect of pretreatment subcutaneous insulin on the blood glucose levels of dairy cattle with primary ketosis. *Yüzüncüyıl üniversitesi veteriner fakültesi dergisi*, 20, 13-16.

- Karapınar, T., Kızıl, Ö., & Kırbaş, A. (2007). Primer ketozisli ineklerde serum fosfor düzeyinin araştırılması. *Fırat üniversitesi sağlık bilimleri veteriner dergisi*, 21(6), 277-280.
- Kazak, F., & Yarım, G. F. (2014). Nörotrofinler. *Kocatepe veteriner dergisi*, 7, 47-57.
- Kazak, F., & Yarım, G. F. (2015). Beyin kaynaklı nörotrfik faktör. *Atatürk üniversitesi veteriner bilimleri dergisi*, 10(2), 120-129.
- Kennerman, E. (1995). *Bursa ve çevresinde ineklerde sunklinik ketozisin insidensi, erken tanısı ve karaciğer fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi*. [Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı].
- Kennerman, E. (1999). Incidence, early diagnosis of subclinical ketosis and determinations of liver dysfunctions in Bursa region. *Uludağ üniversitesi veteriner fakültesi dergisi*, 18, 97-107.
- Kennerman, E. (2011). Süt sığırlarında metabolik profil test. *Türkiye Klinikleri Journal Veterinary Science*, 2, 96-101.
- Kessler, E. C., Gross, J. J., Bruckmaier, R. M., & Albrecht, C. (2014). Cholesterol metabolism, transport, and hepatic regulation in dairy cows during transition and early lactation. *Journal of dairy science*, 97(9), 5481–5490. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-7926>
- Krabbe, K. S., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., Fischer, C. P., Lindegaard, B., Petersen, A. M., Taudorf, S., Secher, N. H., Pilegaard, H., Bruunsgaard, H., & Pedersen, B. K. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(2), 431-438. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0537-4>
- Kronfeld D. S. (1982). Major metabolic determinants of milk volume, mammary efficiency, and spontaneous ketosis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 65(11), 2204–2212. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(82\)82483-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(82)82483-1)
- Lean, I. J., Bruss, M. L., Baldwin, R. L., & Troutt, H. F. (1991). Bovine ketosis: A review. I. Epidemiology and pathogenesis. *Veterinary Bulletin*, 61(12), 1209-1218.
- Lean, I. J., Bruss, M. L., Baldwin, R. L., & Troutt, H. F. (1992). Bovine ketosis: A review. II. Biochemistry and prevention. *Veterinary Bulletin*, 62, (1), 1-14.
- Lean, I. J., Bruss, M. L., Troutt, H. F., Galland, J. C., Farver, T. B., Rostami, J., Holmberg, C. A., & Weaver, L. D. (1994). Bovine ketosis and somatotrophin: risk factors for ketosis and effects of ketosis on health and production. *Research in veterinary science*, 57(2), 200–209. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(94\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0034-5288(94)90058-2)
- LeBlanc S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *The Journal of reproduction and development*, 56 Suppl, S29–S35. <https://doi.org/10.1262/jrd.1056s29>
- Lei, M. A. C., Simões, J. (2021). Invited review: Ketosis diagnosis and monitoring in high-producing dairy cows. *Dairy*, 2, 303–325. <https://doi.org/10.3390/dairy2020025>.

- Levi-Montalcini, R., & Hamburger, V. (1951). Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *The Journal of experimental zoology*, 116(2), 321–361. <https://doi.org/10.1002/jez.1401160206>.
- Lindström, U. B., Von-Bonsdorf, M., & Syvajarvi, J. (1984). Factors affecting bovine ketosis and its association with non-return rate. *Journal of the scientific agricultural society of finland*, 55, 497–507.
- Lucey, S., Rowlands, G. J., & Russell, A. M. (1986). Short-term associations between disease and milk yield of dairy cows. *The Journal of dairy research*, 53(1), 7–15. <https://doi.org/10.1017/s0022029900024602>
- Macrae, A. I., Burrough, E., Forrest, J., Corbishley, A., Russell, G., & Shaw, D. J. (2019). Prevalence of excessive negative energy balance in commercial United Kingdom dairy herds. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 248, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.04.001>
- Malenka, R. C., Nestler, E. J., Hyman SE. et. al. (2009). Chapter 8: Atypical Neurotransmitters". In A. Sydor, & Brown, R. Y (Eds.). *Molecular Neuroparmacology: Clinical Neuroscience Foundation* (2nd ed., pp. 199-215). McGraw-Hill Medical.
- McArt, J. A. A., Nydam, D. V., & Oetzel, G. R. (2012). Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of dairy science*, 95(9), 5056–5066. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5443>
- McArt, J. A. A., Peek, S. F., & Divers, T. J. (2018). Metabolic Diseases. In S. F. Peek, & T. J. Divers (Eds.). *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle* (3rd ed., pp. 713-722). Elsevier.
- McArt, J. A., Nydam, D. V., & Oetzel, G. R. (2013). Dry period and parturient predictors of early lactation hyperketonemia in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 96(1), 198–209. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5681>
- McArt, J. A., Nydam, D. V., & Overton, M. W. (2015). Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: a deterministic estimate of component and total cost per case. *Journal of dairy science*, 98(3), 2043–2054. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8740>
- McArt, J. A., Nydam, D. V., Ospina, P. A., & Oetzel, G. R. (2011). A field trial on the effect of propylene glycol on milk yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. *Journal of dairy science*, 94(12), 6011–6020. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4463>
- Mellado, M., Dávila, A., Gaytán, L., Macías-Cruz, U., Avendaño-Reyes, L., & García, E. (2018). Risk factors for clinical ketosis and association with milk production and reproduction variables in dairy cows in a hot environment. *Tropical animal health and production*, 50(7), 1611–1616. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1602-y>
- Michalaki, M. A., Vagenakis, A. G., Leonardou, A. S., Argentou, M. N., Habeos, I. G., Makri, M. G., Psyrogiannis, A. I., Kalfarentzos, F. E., & Kyriazopoulou, V. E. (2006). Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 16(1), 73–78. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.73>

- Mostert, P. F., Bokkers, E. A. M., van Middelaar, C. E., Hogeveen, H., & de Boer, I. J. M. (2018). Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 12(1), 145–154. <https://doi.org/10.1017/S1751731117001306>
- Najm, N. A., Zimmermann, L., Dietrich, O., Rieger, A., Martin, R., & Zerbe, H. (2020). Associations between motion activity, ketosis risk and estrus behavior in dairy cattle. *Preventive veterinary medicine*, 175, 104857. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104857>
- Noble, E. E., Billington, C. J., Kotz, C. M., & Wang, C. (2011). The lighter side of BDNF. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 300(5), R1053–R1069. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>
- Oetzel G. R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 20(3), 651–674. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.006>
- 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.
- Okada, Y., Eibl, G., Guha, S., Duffy, J. P., Reber, H. A., & Hines, O. J. (2004). Nerve growth factor stimulates MMP-2 expression and activity and increases invasion by human pancreatic cancer cells. *Clinical & experimental metastasis*, 21(4), 285–292. <https://doi.org/10.1023/b:clin.0000046131.24625.54>
- Ormancı N. (26.02.2009) *Ketozis*. http://www.veteriner.tv/tr/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=1807.
- Ospina, P. A., McArt, J. A., Overton, T. R., Stokol, T., & Nydam, D. V. (2013). Using nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations during the transition period for herd-level monitoring of increased risk of disease and decreased reproductive and milking performance. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 29(2), 387–412. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.04.003>
- Ospina, P. A., Nydam, D. V., Stokol, T., & Overton, T. R. (2010). Evaluation of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of dairy science*, 93(2), 546–554. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2277>
- Overton, T. R., McArt, J. A. A., & Nydam, D. V. (2017). A 100-Year Review: Metabolic health indicators and management of dairy cattle. *Journal of dairy science*, 100(12), 10398–10417. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13054>
- Öğün, M. (2008). *Kars yöresindeki ineklerde subklinik ketozis prevalansının biyokimyasal yöntemlerle araştırılması*. [PhD thesis, Kafkas University Health Science Institute].
- Özsoy, Ö. D. (2018). *Sıçanlarda Kronik Alkol Uygulamasının Beyin Dokusu Oksidasyonu ve Nörotrofin Düzeyleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması*. [Doktora Tezi, Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü].

- Pappritz, J., Lebzien, P., Meyer, U., Jahreis, G., Kramer, R., Flachowsky, G., & Dänicke, S. (2011a). Duodenal availability of conjugated linoleic acids after supplementation to dairy cow diets. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 113(12), 1443–1455. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201100170>
- Pappritz, J., Meyer, U., Kramer, R., Weber, E. M., Jahreis, G., Rehage, J., Flachowsky, G., & Dänicke, S. (2011). Effects of long-term supplementation of dairy cow diets with rumen-protected conjugated linoleic acids (CLA) on performance, metabolic parameters and fatty acid profile in milk fat. *Archives of animal nutrition*, 65(2), 89–107. <https://doi.org/10.1080/1745039X.2011.552275>
- Puppel, K., Staniszevska, P., Gołębiewski, M., Słószarz, J., Grodkowski, G., Solarczyk, P., Kunowska-Słószarz, M., Kostusiak, P., Kuczyńska, B., & Przysucha, T. (2021). Using the Relationship between Concentrations of Selected Whey Proteins and BHBA to Characterize the Metabolism of Dairy Cows in Early Lactation. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(8), 2298. <https://doi.org/10.3390/ani11082298>
- Raboisson, D., Mounié, M., & Maigné, E. (2014). Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: a meta-analysis and review. *Journal of dairy science*, 97(12), 7547–7563. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8237>
- Raboisson, D., Mounié, M., Khenifar, E., & Maigné, E. (2015). The economic impact of subclinical ketosis at the farm level: Tackling the challenge of over-estimation due to multiple interactions. *Preventive veterinary medicine*, 122(4), 417–425. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.07.010>
- Rajala-Schultz, P. J., Gröhn, Y. T., & 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. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75235-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75235-5)
- Redfern, E. A., Sinclair, L. A., & Robinson, P. A. (2021). Dairy cow health and management in the transition period: The need to understand the human dimension. *Research in veterinary science*, 137, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.04.029>
- Rosas-Vargas, H., Martínez-Ezquerro, J. D., & Bienvenu, T. (2011). Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Archives of medical research*, 42(6), 482–494. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.09.005>
- Roseberger, G. (1990). *Innere Krankheiten der Landwirtschaftlichen Nutztiere*. VEB Gustav Fischer Verlag.
- Rosenberger, G. (1994). *Krankheiten des Rindes*. (3. unveränderte Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- Saarenpää, T., Kogan, K., Sidorova, Y., Mahato, A. K., Tascón, I., Kaljunen, H., Yu, L., Kallijärvi, J., Jurvansuu, J., Saarma, M., & Goldman, A. (2017). Zebrafish GDNF and its co-receptor GFR α 1 activate the human RET receptor and promote the survival of dopaminergic neurons in vitro. *PloS one*, 12(5), e0176166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176166>

- Satoła, A., & Bauer, E. A. (2021). Predicting Subclinical Ketosis in Dairy Cows Using Machine Learning Techniques. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(7), 2131. <https://doi.org/10.3390/ani11072131>
- Schulz, K., Frahm, J., Kersten, S., Meyer, U., Rehage, J., Piechotta, M., Meyerholz, M., Breves, G., Reiche, D., Sauerwein, H., & Dänicke, S. (2015). Effects of Inhibiting Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) in Cows with Subclinical Ketosis. *PloS one*, 10(8), e0136078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136078>
- Serbester, U., Çınar, M., & Hayırlı, A. (2012). Sütçü ineklerde negatif enerji dengesi ve metabolik indikatörleri. *Kafkas üniversitesi veteriner fakltesi dergisi*, 18(4), 705-711.
- Sevinç, M., & Başoğlu, A. (2011). Sütçü sığırlarda ketozis ve karaciğer yağlanması etiyopatogenezi ve abomasum deplasmanları ile ilişkisi. *Türkiye klinikleri journal of veterinary science*, 2(2), 123-130.
- Sidorova, Y. A., & Saarma, M. (2016). Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their therapoitic potential. *Molekuliarnaia biologiya*, 50(4), 589-598. <https://doi.org/10.7868/S0026898416040108>
- Smith, B. P. (2009). Large Animal Internal Medicine. (4th Ed., pp. 1364-1369), Mosby Elsevier.
- Suthar, V. S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A., & Heuwieser, W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of dairy science*, 96(5), 2925-2938. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6035>
- Şentürk, S., Cihan, H., Mecitoğlu, Z., Çatık Akgül, G., Kasap, S., & Topal, O. (2016). Prevalence of ketosis in dairy herds in Marmara, Aegean and Mediterranean regions of Turkey. *Ankara üniversitesi veteriner fakültesi dergisi*, 63(1), 283-288.
- Tanalp, R., & Uzalp, B. (1975). Fizyoloji Pratik Ders Kitabı. Ankara.
- Taniguti, E. H., Ferreira, Y. S., Stupp, I. J. V., Fraga-Junior, E. B., Doneda, D. L., Lopes, L., Rios-Santos, F., Lima, E., Buss, Z. S., Viola, G. G., & Vandresen-Filho, S. (2019). Atorvastatin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in mice. *Brain research bulletin*, 146, 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.01.018>
- Tezcan, B., Hacıoğlu, G., AydınAbidin S., & Abidin, İ. (2017). Azaltılmış beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF), fare karaciğer ve böbrek dokusuna apoptotik etkileri. *Dicle tıp dergisi*, 44(4), 315-324.
- Tharwat, M., Takamizawa, A., Hosaka, Y. Z., Endoh, D., & Oikawa, S. (2012). Hepatocyte apoptosis in dairy cattle during the transition period. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 76(4), 241-247.
- Trevişi, E., & Minuti, A. (2018). Assessment of the innate immune response in the periparturient cow. *Research in veterinary science*, 116, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.12.001>
- Tsuchida, A., Nonomura, T., Nakagawa, T., Itakura, Y., Ono-Kishino, M., Yamanaka, M., Sugaru, E., Taiji, M., & Noguchi, H. (2002). Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in

- diabetic mice. *Diabetes, obesity & metabolism*, 4(4), 262–269. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2002.00206.x>
- Tunç, A.C. (2017). *Geçiş dönemindeki süt ineklerinde damar içi novacoc uygulamasının metabolik profil üzerine etkileri*. [Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı].
- Uztimür, M., Gazioğlu, A., & Yılmaz, Ö. (2024). Changes in free amino acid profile in goats with pregnancy toxemia. *Veterinary research communications*, 48(2), 839–847. <https://doi.org/10.1007/s11259-023-10255-2>
- Uztimür, M., Ünal C. N. (2024). Prevalence of pregnancy toxemia in hair goats in Bingöl province, Türkiye. *Fırat üniversitesi sağlık bilimleri veteriner dergisi*, 38(1), 78-81.
- Van Saun R. J. (2016). Indicators of dairy cow transition risks: Metabolic profiling revisited. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 44(2), 118–127. <https://doi.org/10.15653/TPG-150947>
- Vanholder, T., Papen, J., Bemers, R., Vertenten, G., & Berge, A. C. (2015). Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *Journal of dairy science*, 98(2), 880–888. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8362>
- Walsh, E. I., Smith, L., Northey, J., Rattray, B., & Cherbuin, N. (2020). Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: A review of associations and dosage. *Ageing research reviews*, 60, 101044. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101044>
- Wang, J., Zhao, X., & He, M. (2012). Is BDNF biological link between depression and type 2 diabetes mellitus?. *Medical hypotheses*, 79(2), 255–258. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.05.002>
- Wankhade, P. R., Manimaran, A., Kumaresan, A., Jeyakumar, S., Ramesha, K. P., Sejian, V., Rajendran, D., & Varghese, M. R. (2017). Metabolic and immunological changes in transition dairy cows: A review. *Veterinary world*, 10(11), 1367–1377. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.1367-1377>
- Yamanaka, M., Itakura, Y., Inoue, T., Tsuchida, A., Nakagawa, T., Noguchi, H., & Taiji, M. (2006). Protective effect of brain-derived neurotrophic factor on pancreatic islets in obese diabetic mice. *Metabolism: clinical and experimental*, 55(10), 1286–1292. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.04.017>
- Yenilmez, Y. (2022). *Ketozisli İneklerde Tümör Nekrosis Faktör-alfa, Kolesterol, BHBA, NEFA ve Asetilkolinesteraz Düzeylerinin Değerlendirilmesi*. [Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı].
- Yin, Q., Kemp, G. J., & Frostick, S. P. (1998). Neurotrophins, neurones and peripheral nerve regeneration. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*, 23(4), 433–437. [https://doi.org/10.1016/s0266-7681\(98\)80117-4](https://doi.org/10.1016/s0266-7681(98)80117-4)

- Youssef, M., & El-Ashker, M. (2017a). Significance of insulin resistance and oxidative stress in dairy cattle with subclinical ketosis during the transition period. *Tropical animal health and production*, 49(2), 239–244. <https://doi.org/10.1007/s11250-016-1211-6>
- Youssef, M., & El-Ashker, M. (2017b). The effect of subclinical ketosis on indices of insulin sensitivity and selected metabolic variables in transition dairy cattle. *Comparative Clinical Pathology*, 26(2) March 201726(2). <https://doi.org/10.1007/s00580-016-2377-z>.
- Zhang, G., & Ametaj, B.N. (2020).Ketosis an old story under a new approach. *Dairy*, 1(1), 42-60. <https://doi.org/10.3390/dairy1010005>.
- Zhang, X. Y., Liang, J., Chen, D. C., Xiu, M. H., Yang, F. D., Kosten, T. A., & Kosten, T. R. (2012). Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 222(2), 277–284. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2643-y>
- Zhu, Y., Liu, G., Du, X., Shi, Z., Jin, M., Sha, X., Li, X., Wang, Z., & Li, X. (2019). Expression patterns of hepatic genes involved in lipid metabolism in cows with subclinical or clinical ketosis. *Journal of dairy science*, 102(2), 1725–1735. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14965>
- Zhu, Z. W., Friess, H., Wang, L., Bogardus, T., Korc, M., Kleeff, J., & Büchler, M. W. (2001). Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 7(1), 105–112.
- Zielke, L. G., Bortfeldt, R. H., Tetens, J., & Brockmann, G. A. (2011). BDNF contributes to the genetic variance of milk fat yield in german holstein cattle. *Frontiers in genetics*, 2, 16. <https://doi.org/10.3389/fgene.2011.00016>

8. EKLER

Ek 1. Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.06.2021-2635



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARARLARI

Oturum Tarihi
16.06.2021

Oturum Saati
14:00

Oturum Sayısı
2021/10

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 16.06.2021 tarihinde saat 14:00'da Kurul Üyesi Prof. Dr. Gülsüm OKSUZTEPE başkanlığında, aşağıda imzaları bulunan kurul üyelerinin katılımlarıyla toplanarak gündemdeki konuları görüşmüş ve aşağıdaki kararları almıştır.

Prof. Dr. Mustafa İSSİ tarafından yürütülecek olan "Bevin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ile Kan Glukoz ve β -hidroksibutirik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı çalışmamız "Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu" tarafından değerlendirilmiş olup;

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi gereği söz konusu çalışma deneysel olmayan klinik veteriner hekimlik uygulamaları kapsamında değerlendirildiğinden Etik Kurul belgesi alınmasına gerek yoktur.

1. Prof. Dr. Mustafa İSSİ
2. Yük. Lis. Öğr. Meltem CANKARA

Kurul Üyeleri:

Prof. Dr. Mustafa İSSİ (Katılmadı)
Prof. Dr. Gülsüm OKSUZTEPE
Prof. Dr. Sinan CANPOLAT
Prof. Dr. Asiye BAŞUSTA
Doç. Dr. Serkan DÜNDAR
Doç. Dr. Burcu GÜL BAYKALIR
Dr. Öğr. Üyesi Eşef BOLAT
Vet. Hek. Ebru GÖKDERE
Onur UYGUR (Bulunadı)
Murat DAĞHAN (Bulunmadı)

Başkan
Prof. Dr. Gülsüm OKSUZTEPE
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sinan CANPOLAT

Prof. Dr. Asiye BAŞUSTA

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Doç. Dr. Burcu GÜL BAYKALIR

Dr. Öğr. Üyesi Eşef BOLAT

Ebru GÖKDERE

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Meltem CANKARA
Program/Anabilim Dalı	: Veteriner / İç Hastalıkları AnaBilim Dalı
Eğitim Bilgileri	
Lisans	: Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, ELAZIĞ
Araştırma Deneyimi	
1	
2	
3	
İş Deneyimi	
1	2019-2020: Ayvet Veteriner Kliniği, Elazığ
2	2021-2022: Asya Veteriner Kliniği, Elazığ
3	
Akademik Eserler Listesi	
No	Yazar(lar), Tarih, Eser Adı, Eser künyesi
1	
2	