**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**KETOZİSLİ SÜT SIĞIRLARINDA ZONULİN SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ**

**AHMET TURGUT**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. SONGÜL ERDOĞAN**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-24028 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN–20****25**

# KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ahmet TURGUT tarafından hazırlanan “Ketozisli Süt Sığırlarında Zonulin Seviyesinin Belirlenmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2025

Üye (T.D.) : Doç. Dr. Songül ERDOĞAN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Deniz URAL Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI Kırıkkale Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Lora KOENHEMSİ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ……………..……..… tarih ve ………………………… sayılı oturumunda alınan …………………… nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

# TEŞEKKÜR

# Lisans eğitimi sürecinden itibaren kıymetli bilgi, tecrübe ve bakış açısıyla akademik hayatımdaki gelişimime katkı sağlayan, yüksek lisans tez sürecimde de değerli katkıları ve desteğiyle her zorluğumda yanımda olan, bilgi birikimi, sabrı ve yol göstericiliğiyle tez sürecimin her aşamasında bana rehberlik eden, kıymetli danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Songül ERDOĞAN’a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan tezimin şekillenmesinde doğrudan veya dolaylı katkı sağlayan sayın hocalarım Prof. Dr. Kerem URAL, Prof. Dr. Serdar PAŞA, Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN, Prof. Dr. Mehmet Gültekin ‘ e

Bir deniz feneri gibi lisans eğitiminin ilk yıllarından itibaren hayatıma ışık tutup yolumu aydınlatan, her adımımda beni destekleyen ve yanımda olan sevgili ve çok kıymetli yoldaşım Veteriner Hekim Demet DERYA’ya

Yüksek lisans tez sürecinde, gerek fikir alışverişi gerekse de destek ve dayanışma içinde olduğum Dr. Öğr. Gör. Tahir Özalp, Vet. Hek. Cansu BALIKÇI, Vet. Hek. Zeynep USTAER, Vet. Hek. İlayda TENDAR, Vet. Hek. Ece Eylül Sönmez, Vet. Hek. Tansu KARATAŞ BAYKURT, Vet. Hek. Halil Emre CENGİZ, Vet. Hek. Ceren ÇETİNEL, Vet. Hek. Umut COŞKUN’ a ve tüm yüksek lisans ve doktora öğrencisi meslektaşlarıma,

Tez sürecinde gerek sahada gerekse saha dışında desteklerini hiç eksik etmeyen en az benim kadar özveri ile tezime yardımcı olan Öğr. Gör. Özge YILMAZ BARDAKÇI ve eşi İlker YILMAZ’a

Eğitim hayatımda beni destekleyen, inanan ve hep yanımda olan başta kardeşim Nazlı TURGUT olmaz üzere tüm aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**İÇİNDEKİLER**

|  |  |
| --- | --- |
| KABUL VE ONAY …………...……………...…………..…………….…….……… | i |
| TEŞEKKÜR ……………………………………………………..………...………… | ii |
| İÇİNDEKİLER ..…………………………………………….………….…..…….….. | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ …..………………...….………..…….… | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ ….………….…………………………...……………..…...…… | vii |
| TABLOLAR DİZİNİ …………….…………………………...……………...………. | viii |
| ÖZET …………………………………………………………………………..…….. | ix |
| ABSTRACT ………………………………………………………………….…...….. | x |
| 1. GİRİŞ …………………….…………………...……………………….….…..….... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER ……………………..…………………………………....……. | 2 |
| 2.1. Ketozisin Etiyolojisi ve Patofizyolojisi………………………………………….. | 2 |
| 2.1.1. Negatif Enerji Dengesi………………………………………………………..... | 4 |
| 2.2. Ketozisin İnsidansı ve Ekonomik Etkisi…………………………………………. | 5 |
| 2.3. Ketozisin Klinik Görünümü ……………………………………………………... | 7 |
| 2.4. Ketoziste Tanı ve Takip………………………………………………………..… | 9 |
| 2.4.1. Laboratuvar Yöntemleri……………………………………………………..…. | 10 |
| 2.4.1.1. Enzim Kataliz……………………………………………………………..…. | 10 |
| 2.4.1.2. Kızılötesi Fourier Dönüşümü Spektrometrisi (FTIR)……………….……….. | 10 |
| 2.4.1.3. Florometri………………………………………………………………..…... | 11 |
| 2.4.1.4. İdrarda Keton Tayini……………………………………………………….… | 11 |
| 2.4.1.5. Sütte Keton Tayini………………………………………………………….... | 12 |
| 2.4.1.6. Kanda Keton Tayini………………………………………………………… | 12 |
| 2.4.2. Diğer Tanı Yöntemleri……………………………………………………....... | 13 |
| 2.4.2.1. Sütte Yağ Protein Oranı (F/P)………………………………………………. | 13 |
| 2.4.2.2. Sütteki Üre Miktarı…………………………………………………………. | 14 |
| 2.4.2.3. Kanda NEFA Düzeylerinin Takibi………………………………………….. | 15 |
| 2.5. Ketozis ve Bağırsak Geçirgenliği………………………………………………. | 15 |
| 2.6. Zonulin ile Bağırsak Geçirgenliği Arasındaki İlişki……………………………. | 18 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM……...…………………………………….……………… | 21 |
| 3.1. Gereç……………………………………………………………………………. | 21 |
| 3.1.1. Hayvan Materyali………………………………………….....…...………...….. | 21 |
| 3.1.2. Etik Beyan……………………………………………………………………… | 21 |
| 3.2. Yöntem………………………………………………………………………….... | 22 |
| 3.2.1. Gruplandırma…………………………………………………………………... | 22 |
| 3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması………………………………………………….. | 22 |
| 3.2.3. Ketozis Tanısı………………………..………………....…..….……………..... | 22 |
| 3.2.4. Serum Zonulin Analizi……………………………………………………….... | 22 |
| 3.2.4. İstatistiksel Analiz……………………………………………………………... | 23 |
| 4. BULGULAR …………………………………………………………….………… | 24 |
| 4.1.İşletmelere Ait Bilgiler……………………………………………………………. | 24 |
| 4.2. Klinik Bulgular…………….………………………………….….……………… | 25 |
| 4.3. Ketozisli Hayvanlarda BHBA ve Zonulin Düzeyleri……………………………... | 25 |
| 4.4. Ketozis ve Zonulin İlişkisi ………………………………………………………. | 27 |
| 5. TARTIŞMA …………...……….……………………...……...….……………....... | 30 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER ……………………………..…………...…..................... | 32 |
| KAYNAKLAR ..………………………………...……...……………………………. | 33 |
| EKLER …………………………………………………………………………......... | 52 |
| Ek 1 (ADÜ-HADYEK) ……………..……………..……………...……….…………. | 52 |
| BİLİMSEL ETİK BEYANI ………………………………………………………….. | 53 |
| ÖZ GEÇMİŞ …………………………………………...…………………………….. | 54 |

# SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**BHBA:** Beta Hidroksi Bütirik Asit

**NEFA:**  Nonesterifiye Yağ Asitleri- Esterleşmemiş Yağ Asitleri

# ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Şekil 1.** | Sızıntılı bağırsak sendromu………………………………………. | 20 |

# TABLOLAR DİZİNİ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tablo 1.** | Bazı Avrupa Ülkelerinde ketozisin prevalansı………………….. | 6 |
| **Tablo 2.** | İşletmelere ait bilgiler………………………………………….... | 24 |
| **Tablo 3.** | Ketozisli hayvanlardaki klinik bulgular ………………………… | 25 |
| **Tablo 4.** | Gruplara göre BHBA ve zonulin parametrelerine ait ortalama ve standart sapma…………………………………………………... | 26 |

# ÖZET

**KETOZİSLİ SÜT SIĞIRLARINDA ZONULİN SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ**

**Turgut A. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.**

**Amaç:** Bu çalışmada ketozis tespit edilen süt sığırlarında zonulin seviyelerinin tespit edilmesiyle ketozis ve bağırsak arasındaki ilişkinin anlaşılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmaya holstein ırkı, >3 yaş (multiparöz), doğum sonrası 2-21 günlük erken laktasyon döneminde olan ketozisli (n=35) ve sağlıklı kontrol (n=33) olmak üzere toplamda 68 inek dahil edildi. Ketozis tanısında BHBA ≥ 1,2 mmol/L olması baz alındı. Serum zonulin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

**Bulgular:** Ketozisli ineklerde serum zonulin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Ancak BHBA düzeyi ile zonulin konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0.05).

**Sonuç:** Elde edilen bulgular, ketozisli ineklerde bağırsak bariyer fonksiyonun bozulduğunu göstermektedir. Ancak BHBA düzeyi ile zonulin arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, artan zonulinin farklı mekanizmalarla şekillendiğini işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ketozis, Zonulin, Sızıntılı Bağırsak

# ABSTRACT

**MEASUREMENT OF ZONULIN LEVELS IN DAIRY CATTLE WITH KETOSIS**

**Turgut A. Aydın Adnan Menderes University, Health Science İnstitutes Internal Medicine Program, Master of Science Thesis, Aydın, 2025.**

**Objective:** This study aimed to elucidate the relationship between ketosis and intestinal health by determining zonulin levels in dairy cows diagnosed with ketosis.

**Material and Methods:** A total of 68 dairy cows of Holstein, >3 years age (multiparous), 2-21 days postpartum in early lactation, with ketosis (n=35) and healthy control (n=33) were included. The diagnosis of ketosis was based on BHBA of ≥ 1,2 mmol/L. Zonulin levels were measured by ELISA.

**Results:** Serum zonulin levels were found to be significantly higher in ketotic cows compared to healthy controls (p<0.05). However, no statistically significant correlation was observed between BHBA and zonulin levels (p>0.05).

**Conclusion:** This findings indicated that intestinal barrier function is impaired in ketotic cows. However, the lack of a statistically significant association between BHBA and zonulin suggests that the increase in zonulin may be resulted from various mechanisms.

**Keywords:** Ketosis, Zonulin, Leaky Gut

# GİRİŞ

Ketozis, erken laktasyon dönemindeki sığırlarda görülen, dolaşımdaki keton cisimlerinin yüksek konsantrasyonlarıyla karakterize olan, genellikle üretim ve üreme kayıplarına, hatta ölüme veya sürüden çıkarılmaya yol açabilen metabolik hastalıklardan biridir (McArt ve diğerleri, 2015; Mostert ve diğerleri, 2018). Erken laktasyon dönemindeki süt ineklerinin yaklaşık üçte biri ila yarısında ketozis teşhisi konulduğu tespit edilmiştir (Cascone ve diğerleri, 2022; Dubuc ve Buczsinski, 2018; Loiklung ve diğerleri, 2022). Hiperketonemi veya ketozis, asetoasetat, β-hidroksibütirat (BHBA) ve aseton gibi dolaşımdaki keton cisimciklerinin artışı ile karakterize olan fizyolojik bir durum olarak tanımlanmıştır (Oetzel, 2004). Süt ineklerinde BHBA’nın ≥1.2 mmol/L kan konsantrasyonu ile tanısı konulmaktadır (McArt ve diğerleri,2013).

Zonulin, bağırsaklarda bulunan sıkı kavşakların geçirgenliğini düzenleyen ve prehaptoglobulin 2 formda bir protein olarak tanımlanmıştır (Vanuytsel ve diğerleri, 2013). Zonulin salınımının artması bağırsak geçirgenliği yansıtmaktadır (Khaleghi ve diğerleri, 2016). Ketozisli sığırlarda geçiş döneminde yangısal belirteçlerin arttığı ve artan bağırsak geçirgenliğinin ketozisle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (Abuajamieh ve diğerleri, 2016).

Gebe kadınlarda doğum sonrası ineklerle benzer olan bazı metabolik değişimlerden; obezite, düşük dereceli inflamasyon ve insulin direnci ile bağırsak disbiyozisi büyük oranda ilişkili bulunmuştur (Brodzki ve diğerleri, 2021; Hasain ve diğerleri, 2020). Yine kilolu hamile ve gestesyonel diyabeti bulunan kadınlarda serum zonulin seviyesi ile yangısal belirteçler, insulin ve insulin direncinin ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Güvey ve diğerleri, 2021; Mokka ve diğerleri, 2021). Beşeride fazlaca araştırma alanı bulunan ve sıkı bağıntı proteini olan zonulin veteriner sahada yeni araştırma alanı bulmaktadır (Ural ve diğerleri, 2021; Ural, 2022a,b; 2023). Bu sebeple de zonuline yönelik araştırmalar güncel olarak yerini korumaktadır.

Bu tez çalışması ile ketozisli süt ineklerinde zonulin seviyelerinin belirlenmesi ve ketozisin sızıntılı bağırsak ile olan bağlantısının zonulin seviyesi ile araştırılması amaçlanmıştır.

**2. GENEL BİLGİLER**

**2.1. Ketozisin Etiyolojisi ve Patofizyolojisi**

Sütün yapısı ineklerin ketozise olan yatkınlıklarını daha elverişli hale getirir ve beslenmedeki anlık veya sürekli hataların yanında metabolizmanın nörohormonal düzenlemesindeki problemler de ketozisin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. İnekler fizyolojik olarak basit karbonhidratlardan olan glikoza karşı bir yoksunluk yaşamaya oldukça müsaitlerdir. Bu durum metabolik dengenin korunması için diğer enerji kaynaklarının kullanıldığı (propionik asit, gliserol ve proteinler) glukoneojenezis sürecini başlatmakta ve bu yolak özellikle sütçü inekler için hayati önem taşımaktadır. Rasyondaki konsantre yem oranının fazlalığı, rumendeki uçucu yağ asitlerinin fizyolojik dengesini bozarak propiyonik asit yerine ketojenik asitlerin (asetik asit ve butirik asit) miktarını arttırmaktadır (Roche ve diğerleri, 2013).

Laktasyon periyodunun başlangıcında ineklerin enerji ihtiyacı ani bir şekilde ve günden güne artarak devam etmektedir (Roche ve diğerleri, 2013). Doğum sonrasındaki yem tüketimi ortaya çıkan enerji ihtiyacını karşılayamaz ve bunun sonucunda negatif enerji dengesi (NEB) adı verilen durum ortaya çıkar (Mekuriaw, 2023). Vücutta depo edilmiş yağlar esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) formda mobilize olmaya başlar ve enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılır. NEFA, karaciğerde üç şekilde metabolize edilmektedir tam oksidasyon ile enerjiye, kısmi oksidasyon ile keton cisimciklerine, re-esterifikasyon (tersine esterleşme) ile yağ asitlerine dönüştürülüp kullanılabilmektedir (Cotter ve diğerleri, 2014).

Sürekli olarak var olan, yaygın ve bazen ölümcül enfeksiyonlara neden olabilen koşullu patojen mikroorganizmalar söz konusu etiyolojik faktörlere bağlanabilir. Oksaloasetik asit eksikliği nedeniyle karaciğerde yağın parçalanması artmakta ve bu da bol miktarda keton oluşumuna yol açmaktadır (Bradford ve diğerleri, 2020). Ketonlar kan (ketonemi) ve dokularda birikmekte ve ayrıca idrarla da (ketonüri) atılmaktadır (Fukao ve diğerleri, 2014).

Karaciğer, meydana gelen metabolik değişiklikleri kompanze edebilmektedir. Glikojen ve biyokatalizör rezervleri tükendiğinde ise dekompansasyon başlayarak hepatik yağ dejenerasyonuna ve daha sonraki süreçlerde siroza yol açmaktadır. Keton yan ürünleri arasında asetoasetik asit en önemlisi olup organizmanın toksikasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır (Luo ve diğerleri, 2021). Diğer asidik bozunma ürünlerinin birikmesi nedeniyle bazı değişiklikler meydana gelmekte, bu da metabolik asidoz ve dehidrasyonla sonuçlanarak hayvanın zaten bozulmuş olan genel durumunu daha da karmaşık hale getirmektedir (Tufarelli ve diğerleri, 2023).

Tip 1 ketozis, yetersiz beslenen ineklerde meydana gelen ve zayıf inek sendromu olarak da bilinen kendiliğinden ortaya çıkan ketozistir. Genellikle doğumu takip eden 2 ila 4 hafta içinde ineklerde ortaya çıkmaktadır (Wu, 2020). Tip 1 diabetes mellitusa benzerliği nedeniyle tip 1 olarak adlandırılmış olup, her iki durumda da kanda azalmış insulin konsantrasyonu gözlenmektedir ancak nedenler farklıdır. Diyabetiklerde, insulin konsantrasyonu pankreas hormon salgı bozuklukları nedeniyle azalırken, ketoziste, kronik hipoglisemi nedeniyle düşüktür (Service, 1995). Tip 1 ketozisli inekler, glukozu öncüllerden (rumen propiyonatı ve amino asitler) üretebilir. Sınırlayıcı faktör, glukozun ön maddelerinin sağlanamamasıdır. Bu koşullar altında, kandaki keton konsantrasyonu çok yüksek hale gelmekte ve glukoz konsantrasyonu ise çok düşük hale gelmektedir (Holtenius ve diğerleri, 1996).

Tip 2 ketozis, vücut kondüsyonu yüksek olan ve doğumdan hemen önce NEB ile yağ mobilizasyonu şekillenen sütçü inekleri kapsmaktadır. Tip 2 ketozisin temel farkı, doğumdan sonra klinik şekilde seyreden karaciğerde yağ dejenerasyonun olmasıdır. Aşırı kilolu inekler, doğum sırasında yetersiz yem tüketimine eğilim gösterdikleri için en büyük risk grubudur (Roche ve diğerleri, 2013). Aşırı lipoliz ise NEFA konsantrasyonlarının artmasına ve karaciğerde trigliserit birikerek yağlı karaciğer oluşmasına neden olmaktadır. Yoğun glukoneogenezis sırasında, kandan büyük miktarda NEFA karaciğere yönlendirilerek burada keton cisimlerine dönüşmektedir.

Keton cisimleri, %70 BHBA, %28 asetoasetat ve %2 asetondan oluşmaktadır (Guliński, 2021). Çoğunlukta olan keton cisimciğinin tipi laktasyonun evresine bağlıdır (Holzhauer ve Valarcher, 2024). Yağ dejenerasyonu geçiren karaciğerlerin glukoneojenik potansiyeli azalarak doğumdan önce veya doğumdan sonraki ilk haftalar içerisinde ketozis şekillenmesine neden olmaktadır. Tip-2 ketozis, metabolik olarak tip-2 diyabete benzmektedir, her iki durumda da kanda yüksek insülin ve glikoz konsantrasyonları (ketozisli ineklerde geçici olarak) görülmektedir bu da dokularda insülin direncini ortaya çıkarmaktadır (Mauvais ve diğerleri, 2004). Obezite, dokuda ortaya çıkan insülin direncinde önemli bir rol oynamaktadır. Obez ineklerde yağ mobilizasyonu mevcut karaciğer yağ dejenerasyonunu daha da kötüleştirerek, keton oluşumuna ve iştahın azalmasına neden olmaktadır (Wu, 2020). Keton konsantrasyonu normale göre yükselir ancak hala tip 1 ketoziste olduğundan daha düşük seyretmektedir. Yağ dejenerasyonu geçiren hepatositlerin glukoneojenik potansiyeli azalarak karaciğerin immun yanıtını da etkilenmektedir (Mooli ve Ramakrishnan, 2022).

Tip 3 ketozis, yemdeki aşırı bütirik asitten kaynaklanan silaj ilişkili ketozis olarak da bilinmektedir. Ketonik silajla beslenmeye bağlı bazı sürüler sürekli olarak ketozis sorunu ile karşı karşıya kalmaktadır. *Clostridium spp.* bakterileri, nem ve diğer uygun koşullar nedeniyle silajda gelişirse, karbonhidratlar laktik asit yerine bütirik asite metabolize olurlar (Zhang ve Ametaj, 2020). Clostridial mikroflorası olan silajın özgün bir bütirik asit kokusu vardır. Silajda bütirik asitin varlığını doğrulamak için şüphelenilen silaj örneğinin bir laboratuvar analizi gereklidir (Zhang ve diğerleri, 2021). Çeşitli çalışmalar, günlük 50-100 g bütirik asit dozunun subklinik ketozise neden olabileceğini, 200 gramı aşan bir dozun ise klinik ketozise yol açabileceğini göstermektedir (Duffield, 2000; Vicente ve diğerleri, 2014). İnekler, bütirik asidi başlıca rumen kasları için bir enerji kaynağı olarak kullanırlar. Kalan bütirik asidin yaklaşık %75'i, ketozisin doğrudan nedenlerinden biri olan BHBA'ya dönüştürülür. Karaciğer, üretilen BHBA asetoasetik aside dönüştürebilir veya işlemi tersine çevirebilir (Li ve diğerleri, 2023). Sığır beslemesi için günlük bütirik asit dozu, inek başına 50 gramdan az olmalıdır. İneklerin beslenmesinden önce silaj havalandırılabilirse, bütirik asit içeriğini %50 azaltarak, besleme için daha uygun hale getirebilir (Auerbach ve Nadeau, 2020).

**2.1.1. Negatif Enerji Dengesi**

Periparturient dönem sütçü inekler için kritik bir dönemdir. Beslenme, endokrin, metabolizma, bağışıklık ve üreme performansı değişimleri gözlenir (Klevenhusen ve diğerleri, 2015; White, 2015). Doğum öncesi 3 hafta ve doğum sonrası 3 haftalık süreç geçiş dönemi olarak adlandırılmaktadır (Drackley, 1999). Bu dönemde ortaya çıkan enerji açığı (Herdt, 2000), metabolizma, süt verimi, üreme performansı gibi durumları etkilemektedir (Bisinotto ve diğerleri, 2012). Gebeliğin son dönemi fetüsün büyümesi ve gelişmesi ile ineklerde fizyolojik olarak başlayan enerji açığı şiddetlenmektedir (Bell, 1995). Beraberinde süt üretimine yönelik meme bezlerinin gelişimi de enerji açığını şiddetlendiren durumlar arasındadır. Ortaya çıkan enerji açığı gebeliğin sonlarına doğru kuru madde alımındaki azalmayla da daha fazla ilerlemektedir (Ingvarsten, 2006).

Laktasyonun başında rasyonla alınması gereken enerji gebelik öncesi döneme göre %30 ila %50 arasında daha fazladır (Grubers ve diğerleri, 2019). Bu enerji gereksinimi özellikle buzağılamadan sonra azalan plazma glikoz düzeyiyle ortaya çıkmaktadır, bu da meme bezinden süt üretimi için kullanılan öncelikli enerji kaynağını işaret etmektedir. Meme sekresyonundaki suyun osmotik düzenleyicisi olan laktoz, böylece üretilen toplam süt miktarını belirlemektedir. Laktasyonun başlarında alınan glikozun %85’i meme bezleri için ayrılmıştır (Van Knegsel ve diğerleri, 2014). Ancak ayrılan bu enerji tam olarak yerine koyulamaz çünkü özellikle doğumdan 24 saat öncesinden itibaren kuru madde alımında belirgin bir azalma olur, bu azalma doğumdan sonraki 24. saatten itibaren normale dönmeye başlar (Schirmann ve diğerleri, 2013) bu süreçte ciddi bir açlık ortaya çıkar (Ingvarsten, 2006). Bu açlığın ortaya çıkması yem tüketimini arttırsa da süt üretimi için oluşan %30-50’lik enerji açığını karşılamak için yetersizdir (Grubers ve diğerleri, 2019). Bu yem yeme isteksizliği ve üretim için gerekli enerji dengesi arasındaki uyumsuzluk NEB’in gelişimine katkı sağlar (Herdt, 2000).

Özellikle yüksek süt verimine sahip ineklerde süt üretimi için artan enerji ihtiyacı göz önüne alındığında (süt verimi genellikle 4. haftada pik seviyeye ulaşır) ve maksimum yem yeme kapasitesinin de doğumdan sonra yaklaşık 7-8. haftalarda tam olarak geri kazanıldığı düşünülürse adaptasyon tam olarak sağlanamaz ve bu durum enerji ihtiyacının da karşılanması için yetersiz kalır. Ortaya çıkan tüm bu fizyolojik durumlar neticesinde NEB ortaya çıkar ve gittikçe kötüleşebilmektedir (Belić ve diğerleri, 2018; Benedet ve diğerleri, 2019).

**2.2. Ketozisin İnsidansı ve Ekonomik Etkisi**

Avrupa ülkelerinde 2-15. laktasyon günleri arasında subklinik ketozis prevalansının (kan BHBA eşiği ≥1.2 mmol/L) %21.8 (11.2-36.6) olduğunu gözlemlemiştir (Suthar ve diğerleri, 2013). McArt ve diğerleri (2012) ve Overton ve diğerleri (2017)’ nin verileri ışığında hiperketoneminin genel prevalansının (günlük toplam vakaya oranla) %20' den fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bu da %40' lık bir genel insidansa (risk altındaki ineklerde günlük yeni vaka sayısına) karşılık gelmektedir. Brunner ve diğerleri (2018), Güney Afrika' da subklinik ketozis prevalansının yaklaşık %17, Orta ve Güney Amerika' da %13,3, Asya' da %28,5 ve Okyanusya' da %24,85 olduğunu göstermiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Bazı Avrupa Ülkelerinde ketozisin prevalansı (Suthar ve diğerleri, 2013).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ÜLKE** | **SUBKLİNİK KETOZİS PREVALANSI (%)** | **KLİNİK KETOZİS PREVALANSI (%)** | **GÜNLÜK SÜT MİKTARI (LT)** | **KULLANILAN METOT VE BHBA EŞİĞİ** |
| ALMANYA | 20 | 2 | 2-15 | Precision Xtra Total Blood  BHBA ≥ 1.2 mmol/L |
| HIRVATİSTAN | 14.8 | 1.4 | 2-15 |
| SLOVENYA | 24 | 2.6 | 2-15 |
| İSPANYA | 22.5 | 2.5 | 2-15 |
| MACARİSTAN | 15.6 | 0.4 | 2-15 |
| İTALYA | 36.6 | 11.1 | 2-15 |
| POLONYA | 19.4 | 0.7 | 2-15 |
| PORTEKİZ | 29.5 | 6.6 | 2-15 |
| TÜRKİYE | 11.2 | 2.2 | 2-15 |

Ketozis ile ilişkili olarak üretimde ortaya çıkan patolojik durumlar bu hastalığın bilinen ve kanıtlanmış finansal kayıp, sürülere yönelik sağlık izleme programlarının yatırımı ve uygulanması için ana destekleyicilerden biri olarak görülmektedir (Duval ve diğerleri, 2016). Amerika Birleşik Devletleri'nde ketozisli hayvan başına yıllık toplam maliyetin, 129-289 ABD doları arasında (106,32-238,18 €) olduğu bildirilmektedir. Liang ve diğerleri (2017)‘ ne göre 129 ABD doları tutarındaki maliyetin büyük bir kısmı, primipar (ilk doğumunu yapan) ineklerde veteriner müdahaleleri ve ilgili tedavilerle (%68) ilişkiliyken multipar (birden fazla doğum yapmış) ineklerde doğum sonrası tohumlama ve gebe kalma süresiyle (%47) ilişkili olduğu bildirilmiştir. McArt ve diğerleri (2015), kayıplarla oluşan 289 ABD dolarını gelecekteki üreme performansı kayıplarına (%34), ölüm ile ortaya çıkan kayıplara (%26) ve beklenen süt verimliliğindeki düşüş ile ilişkili kayıplara (%26) bağlamıştır. Avrupa'da maliyetler 130 Euro ile 257 Euro arasında değişmektedir (Mostert ve diğerleri, 2018).

Abomasum deplasmanı, klinik mastitis ve metritis, laminitis ve diğerlerinin yanı sıra genellikle ketozis ile ilişkili patolojiler görüldüğünde ortaya çıkan bu maliyetler iki katına ulaşabilmektedir (Benedet ve diğerleri, 2019). Üstelik çoğu çalışma, multipar ineklerde yıllık ketozis vakası başına maliyetin primipar ineklere göre iki kat veya daha fazla olduğu konusunda hemfikir (Liang ve diğerleri, 2017; Mostert ve diğerleri, 2018) olmasına rağmen konuya ilişkin farklı görüşler de mevcuttur (McArt ve diğerleri, 2015).

**2.3. Ketozisin Klinik Görünümü**

Ketozisin iki klinik formu vardır. Klinik form semptomların şekillendiği, subklinik form ise herhangi bir klinik semptom göstermemesine rağmen kanda keton cisimciklerine rastlanılan formudur (Zhang ve Ametaj, 2020).

Subklinik ketozis (Latent aşaması) spesifik olmayan generalize bozukluklar ile ortaya çıkabilmektedir. Bu durum dalgalı seyreden süt verimini, iştah ve normal rumen fonksiyonuna rağmen kilo kaybı eğilimini ve zaman zaman ortaya çıkan ketonüriyi içermektedir. Subklinik ketozis görülen bir inekte kilo kaybı her zaman görülmeyebilmektedir. Daha çok süt verimindeki değişimler ile karakterize olmaktadır (Schmitz ve diğerleri, 2021). Biyokimyasal olarak, subklinik ketozis hipoglisemi ve ketonemi ile karşımıza çıkmaktadır (Issı ve Gül, 2016). Subklinik ketoziste keton konsantrasyonundaki artış kan glukoz konsantrasyonunu aştığı zamana kadar latent olarak kalmaktadır. Latent seyri ve önemli üretim kayıpları nedeniyle, subklinik ketozis ekonomik öneme sahiptir. Erken laktasyondaki süt ineklerinde subklinik ketozis yaygınlığı %7,5 ila %14 arasında değişmektedir. Subklinik ketozisli ineklerde metritis görülme olasılığı 4,9 kat, abomasum deplasmanı olasılığı 6,1 kat ve ayak hastalıkları olasılığı ise 1,98 kat daha yüksek bulunmuştur (Satola ve Bauer, 2021).

Hastalığın klinik formunun ortaya çıktığı aşama kandaki keton konsantrasyonunun glikoz seviyelerini aştığı aşamadır ancak hormon dengesinde bir bozulma meydana gelirse daha erken de ortaya çıkabilmektedir. Klinik formun başlarında ağırlıklı olarak enerji dengesinin bozulması ve sindirim bozukluğu gibi genel belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Sonuç olarak laktasyonun başlangıcından itibaren hızlı kilo kaybı, süt veriminde azalma ortaya çıkabilmektedir. Vücut sıcaklığı normal olabilir bunun yanında oksidatif süreçlerin azalmasından dolayı normalin daha altında vücut sıcaklığı da görülebilmektedir. Çoğu hayvan durgun, iştahı azalmış şekilde görülmektedir (Wagner ve diğerleri, 2022). Rumen fonksiyonu bozulur ve asidoza veya sindirim kanalında tıkanmaya neden olabilmektedir. Hayvanlar, özellikle nefeslerinden veya sütlerinden aseton kokusu yayabilmektedir ayrıca bu koku ekşimsi tadı da beraberinde getirebilir. Şiddetli vakalarda sürünün tamamı aseton kokusuna sahip olabilir (Cascone ve diğerleri, 2022). Bu belirtilerin ortaya çıkmasının nedeni ise kan, rumen içeriği ve idrarda keton konsantrasyonun artışıdır. Keton cisimciklerinin toplam konsantrasyonu, fizyolojik seviyeye göre kanda 5-10 kat artabilmektedir. İdrarda ise bu oran 10-100 kat olabilmektedir (Zhang ve Ametaj, 2020). Eğer hastalığın 21. gününde hala idrarda keton cisimleri bulunuyorsa ve koruyucu önlemler ile tedavi prosedürlerinden sonuç alınamadıysa kesime sevk tavsiye edilmektedir (Guliński, 2021).

Daha şiddetli ve ileri vakalarda, ketozise eşlik eden metabolik asidoz, dehidrasyon ve merkezi sinir sistemi bozukluklarının belirtileri görülebilir. Asidoz, metabolizmanın asidik yan ürünlerinin birikmesi ve azalan alkalin rezervlerinden kaynaklanmaktadır. Sodyum iyonu kaybı vücuttan su kaybına yol açar ve dehidrasyon şekillenir (Wu, 2020). Dehidrasyon, hemokonsantrasyon (kanın sıvı kısmının azalması sonucu yoğunluğunun artması) ve göreceli hiperproteinemi ile kendini göstermektedir. Bunun sonucunda deri elastikiyetinde azalma ve göz orbitalarında çökme görülebilmektedir. Merkezi sinir sistemi belirtileri, oksidatif süreçlerin azalmasından (karbonhidrat eksikliğinden kaynaklanan) ve özellikle asetoasetik asidin sinir sistemi üzerindeki toksik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Akut vakalarda, sinir sistemi hastalıklarının spesifik belirtileri ortaya çıkar, örneğin heyecan, parezi, parestezi ve hiperestezi. Hayvanlarda boş hava çiğneme, diş gıcırdatma, inleme ve hipersalivasyon şekillenebilmektedir. Doğumdan sonra görülen puerperal pareziye benzer bir ketozis formu ortaya çıkmakta ve belirtiler puerperal pareziye benzese de pupiller refleks korunmakta ve kalsiyum tedavisine sonuç alınamamaktadır (Młynek ve diğerleri, 2020).

İleri vakalarda, nörolojik bulgular ve koma hali görülebilmektedir. Karaciğer kökenli belirtiler, hastalığın prognozu ve tedavi süreci için önemlidir. Hafif ketozis vakalarında genellikle karaciğer hastalığının klinik ve biyokimyasal belirtileri görülmemektedir (Djoković ve diğerleri, 2009). Şiddetli seyreden vakalarda, eğer süreç kronikse, perküsyon ve palpasyon sırasında (sağ son kaburganın arkasındaki bölgede) orta derecede hassas bir karaciğer gözlemlenebilir. Histolojik olarak karaciğerde yağlı dejenerasyon (steatoz) vardır ve ileri vakalarda siroz meydana gelebilmektedir (Krempaský ve diğerleri, 2014).

**2.4. Ketoziste Tanı ve Takip**

Metabolik homeostazdaki değişimlerin yansıması kan, idrar, süt ve tükürük gibi vücut sıvılarında ortaya çıkmaktadır (Overton ve diğerleri, 2017). Özellikle metabolik hastalık söz konusu olduğunda vücut sıvılarında metabolitlerin değerlendirilmesi, çeşitli patojenlerin teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır (Oetzel, 2004). Bu nedenle ketozis şüpheli ineklerde en yaygın kullanılan teşhis yöntemi çeşitli vücut sıvılarının analizidir (Gruber ve Mansfeld, 2019).

Ketozis teşhisi için keton cisimlerinin konsantrasyonları uzun yıllardır süt sığırlarında kullanılmaktadır (Zhang ve Ametaj, 2020). Kanda daha stabil şekilde bulunması nedeniyle BHBA keton cisimleri laboratuvar teşhisinde en çok kullanılan parametredir ve bu, ketozisin "altın standart" yöntemi olarak kabul edilmektedir (Oetzel ve diğerleri, 2007). Sütte BHBA tayini, ilgili parametrelerin ölçülebilmesi, rutinde kolay olması ve sürü bazında takibinin kolay olmasından dolayı tercih edilmektedir. Kan örneklerinden farklı olarak süt örnekleri, yalnızca sağım anındaki değil, belirli bir süre boyunca hayvanın metabolik durumunu yansıtır (Benedet ve diğerleri, 2019). Ancak, sütteki BHBA konsantrasyonunu tayin etmek için kullanılan yöntemlerin doğruluğu, tam olarak güvenilir değildir. Yine de yüksek BHBA konsantrasyonuna sahip ineklerin belirlenmesi ve takip edilmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Grelet ve diğerleri, 2016; Renaud ve diğerleri, 2019). Burada önemli olan veteriner hekimler veya üreticiler tarafından patolojileri tespit etmek için kullanılması amaçlanan herhangi bir araç ve yöntemin, invazif olmayan, kullanımı basit ve düşük maliyetli olması gerektiğini vurgulamaktadır (King ve diğerleri, 2019).

**2.4.1. Laboratuvar Yöntemleri**

**2.4.1.1. Enzim Kataliz**

Bu yöntem, kan serumdaki BHBA' yı belirlemek için ultraviyole spektrofotometre veya biyokimyasal analiz cihazı kullanarak yapılan geleneksel bir testtir (Djoković ve diğerleri, 2019). Bu yöntem, kolorimetrik enzimatik reaksiyonun ardından spektrofotometri analizinden oluşan altın standart olarak kabul edilir (Benedet ve diğerleri, 2019). Kan ve süt BHBA oranları arasında anlamlı ilişkiden dolayı kanın dışında, BHBA konsantrasyonları bir biyokimyasal analiz cihazı kullanılarak sütte de ölçülebilmektedir (Jezek ve diğerleri, 2017).

**2.4.1.2. Kızılötesi Fourier Dönüşümü Spektrometrisi (FTIR)**

Bu teşhis yönteminin kullanımı 1990'ların sonlarında başlamış ve o zamandan beri birkaç yetkin laboratuvar ve kuruluş tarafından dünya çapında aylık olarak sütün kompozisyonunu (yağ, protein, laktoz ve üre) belirlemek için resmi süt kontrollerinde kullanılmaktadır. Bu yöntem, birim başına düşük maliyetle birçok örneğin hızlı işlenmesine olanak tanırken, sütün kompozisyonu üzerinde yıkımlayıcı etkilere neden olmamaktadır (Gross ve Bruckmaier, 2019).

Kızılötesi spektroskopi, emilen kızılötesi dalga boyunun enerjisini belirleyerek her molekülün farklı miktarda dönüşünü ölçmeye dayanır; emilen dalga boyu, ardından her molekülün bireysel emilim spektrumunu sunan kızılötesi spektroskop tarafından algılanır, bu da her molekül veya maddenin spektrumundaki emilim bantlarıyla tanımlanmasını sağlar. Fourier dönüşümüyle kombinasyon, aynı maddenin tüm spektrumundaki farklı dalgaların girişiminin aynı anda matematiksel dönüşümüne izin vermektedir. Veri tabanlarının kaydedilmesi ile bir maddenin yapısını hızlı ve kolay bir şekilde belirlemek ve bilinmeyen molekülleri zaten kayıtlı olanlarla karşılaştırmak mümkündür (Gruber ve Mansfeld, 2019; Rudzik, 1993). Ayrıca teknolojik ilerlemeler, tekrarlanan süt karşılaştırmalarında süt bileşenlerinin spektral bilgilerinin elektronik olarak saklanmasına olanak tanımış ve bu da mevcut tüm bilgilerin geriye dönük olarak analiz edilmesi olanağını sunmuştur (De Marchi ve diğerleri, 2014). Bu değerli yöntemle, şüpheli hayvanları izlemek ve subklinik ketozu daha erken tespit etmek için sütteki BHBA ve aseton konsantrasyonları ölçülebilmektedir (Zhang ve diğerleri, 2012).

**2.4.1.3. Florometri**

Larsen ve Nielsen (2005), BHBA konsantrasyonunu süt veya kan plazmasında ölçen bu yöntemi tanımlamıştır. Analizler, BHBA' nın enzimatik olarak oksitlenmesine dayanan bir yönteme dayanmaktadır. Bu sürecin ardından, üretilen nikotinamid adenin dinükleotid artı hidrojenin resazurin ile ikinci bir oksidasyon süreci gerçekleştirilir. Bu süreç, orantılı olarak, floresan bir bileşik olan resorufini üretir. Larsen ve Nielsen (2005), bu testin sonuçlarının plazma veya süt örneklerinin önceden işlenip işlenmemesinden etkilenmediğini doğrulamıştır. Bu durum, işlemi basitleştirerek birçok örneğin hızlı ve otomatik olarak işleyebilir hale getirmiştir.

**2.4.1.4. İdrarda Keton Tayini**

Asetoasetat, idrarda nitroprusid tabletleri (Acetest®; Bayer Corp. Diagnostics Division, Elkhart, IN, USA) kullanılarak değerlendirilebilir. Ancak duyarlılığı yüksek olmasına rağmen, bu test genellikle düşük özgüllük göstermektedir (BHBA’yı değerlendirmek için yapılan kan testleri ile karşılaştırıldığında). Bu da idrarda keton testini sadece ketozisli ineklerin bireysel olarak değerlendirmesinde kullanışlı hale getirmekte, sürü takibine uygun görülmemektedir (Oetzel, 2007).

Benzer şekilde yarı kantitatif bir dipstick (Ketostix®; Bayer Corp., Diagnostics Division, Elkhart, IN, USA) ile keton tayini yapılabilmekte ve idrarda nitroprusid tabletlerle benzer duyarlılığa sahip olup daha iyi özgüllük sunmaktadır (Oetzel, 2004). Bu stiripler diğer idrar keton testlerinden daha pahalıdır, bu da idrar üzerinde kullanımlarını pratik olmaktan çıkarmaktadır (Oetzel, 2007). Her strip için yaklaşık fiyat 0.20 Amerikan doları şeklinde belirtilmektedir (Ospina ve diğerleri, 2013).

**2.4.1.5. Sütte Keton Tayini**

Sütte asetoasetik asit değerlendirilmesinde kullanılan nitroprussid tozunun (en yaygın olarak: Utrecht tozu; Utrecht Üniversitesi, Utrecht, Hollanda ve KetoCheck™ tozu; Great States, St. Joseph, MO, ABD) duyarlılığa düşüktür (BHBA'yi değerlendirmek için yapılan kan testleri ile karşılaştırıldığında). Bu nedenle önceki testler gibi, sürü takibi için referans test olarak önerilmemektedir. Daha da önemlisi hassasiyeti düşük olduğu için çok tercih edilmemektedir. Yine de idrar testlerine göre daha kolay toplanabilir örnek olmasıyla takip gerektiren sürülerde hayvanların test edilebilmesini olanak sağlamaktadır (Oetzel, 2007). Her test 0,5-1 Amerikan doları arasında bir fiyat tutmaktadır (Ospina ve diğerleri, 2013).

Sütte BHBA tayininde KetoTest™, Ketolac BHBA; Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd. (Nagoya, Japonya) test stripleri kullanılabilmektedir. Testte BHBA orta-üst duyarlılık ve özgüllükle tespit edilmekte ve kullanılan eşik değere bağlı olarak bireysel tanı ve sürü takibine izin vermektedir (Oetzel, 2007). Her test 1,7 Amerikan doları tutmaktadır (Ospina ve diğerleri, 2013).

**2.4.1.6. Kanda Keton Tayini**

Günümüzde beşerî kökenli hasta başı elektronik cihazların kullanımı söz konusudur. Bu cihazlar, az miktarda kanla temas ettiğinde kandaki keton konsantrasyonunu yüksek hassasiyet ve özgüllükle belirleyen bir elektrokimyasal reaksiyon geliştiren taşınabilir cihazları ve test şeritlerini içermektedir (Bach ve diğerleri, 2016; Benedet ve diğerleri, 2019; Sailer ve diğerleri, 2018). Bu amaçla birkaç taşınabilir cihaz bulunmaktadır, bunlardan en önemlisi Precision Xtra® (Abbott Diabetes Care, Abingdon, İngiltere) cihazıdır. Bu cihaz, kan örneklerinin yanı sıra süt ve idrar örnekleriyle de çalışmaktadır (Gruber ve Mansfeld, 2019). Bir diğer avantajı da bu ekipmanın önceden kalibrasyon gerektirmemesidir. Iwersen ve diğerleri (2009) tarafından yapılan bir çalışmaya göre, altın standart yöntemle doğrulanmış bir testte, BHBA' nın 1.4 mmol/L' lik eşik değeri için, Precision Xtra® tarafından yapılan kan örneği analizinde %100 duyarlılık ve özgüllük sunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle taşınabilir BHBA ölçüm cihazlarını kullanarak izleme sahada ketozis tespit etmek için tercih edilen yöntemlerden biri haline gelmiştir (Bach ve diğerleri, 2016; Iwesen ve diğerleri, 2009). Ancak, etkili olsa da bu yöntem zahmetli ve pahalıdır (Bach ve diğerleri, 2016). Cihazın maliyeti yaklaşık olarak 30.00 ABD dolarıdır ve her test başına yaklaşık olarak 1,30 ABD doları eklenmektedir (Ospina ve diğerleri, 2013).

**2.4.2. Diğer Tanı Yöntemleri**

**2.4.2.1. Sütte Yağ Protein Oranı (F/P)**

Süt bileşenlerinin analizinin günlük takip edilebilmesi analiz avantajlarından biridir (Gross ve Bruckmaier, 2019). Sütteki yağ ve protein oranı, ırk (genotipler), beslenme yönetimi, verim performansı, metabolik düzey ve sağlık durumu gibi faktörlerden etkilenen değişkenlerdir (Gross ve Bruckmaier, 2019). Jersey ineklerinin Holstein veya Frizya inekleriyle karşılaştırıldığında daha az süt ürettiği, ancak daha sütte fazla miktarda yağ ve protein içerdiği bilinmektedir (Auldist ve diğerleri, 2004; Jensen ve diğerleri, 2012). Benzer durumun İsviçre Kahverengi ineklerin sütünde de görüldüğü bildirilmektedir (De Marchi ve diğerleri, 2008). Ayrıca kuru ot bazlı, yağlı tohumlar veya diğer yağ kaynakları bakımından zengin diyetlerle beslenen ineklerin, mısır ve tahıl silajına dayalı beslemeye kıyasla daha yüksek yağ içeriğine sahip süt üretmesi beklenmektedir. Bunun nedeni, daha önce birçok yazar tarafından doğrulandığı ve gösterildiği gibi diyetteki lipitlerin sentezinde enerji harcamasına gerek kalmadan direkt sütün lipit fraksiyonuna aktarılmasıdır (Palmquits ve Jenkins, 2017) ve geviş getiren hayvanların lipogenezde asetatı tercih etmeleridir.

Doğumdan hemen sonra sütteki yağ ve protein seviyelerinin maksimuma ulaşacağı ve bundan sonra süt üretimi arttıkça azalacağı beklenmektedir. Bu durum laktasyonun pik dönemine kadar devam etmektedir (Gross ve diğerleri, 2011). Maksimum üretim seviyesine ulaştıktan sonra durumun tersine döndüğü gözlemlenecektir; süt üretiminin azalmasıyla sütteki yağ ve protein miktarı kademeli olarak artmaktadır (Gross ve Bruckmaier, 2019). Bu durumda sütteki yağ ve protein miktarının ineğin durumunu yansıttığı varsayılabilir. Bununla birlikte laktasyonun başlarında ve sonlarında enerji açığının arttığı dönemlerde sütteki yağ seviyelerinde artış, protein seviyelerinde ise azalma görülmektedir (Gross ve Bruckmaier, 2019; Gross ve diğerleri, 2011).

Laktasyonun başlangıcında NEB’deki ineklerde sütteki yağ konsantrasyonunun artma eğiliminde olduğu, protein konsantrasyonunun ise azalma eğiliminde olduğu doğrulandıktan sonra, F/P oranının yetersiz gıda alımının potansiyel bir göstergesi olduğu öne sürülmektedir (Heuer ve diğerleri, 1999). 2015 yılında Jenkins ve diğerleri (2015)’nin yaptığı araştırmada, subklinik ketozis tanısı için F/P oranı eşik değerlerinin %92 duyarlılık ve %65 özgüllükle ile 1.42 mmol/L olacağını belirlenmiştir. Daha sonra, duyarlılık ve özgüllük arasında daha iyi bir denge sağlamak amacıyla optimal eşik değerin, %75 duyarlılık ve %78 özgüllük için 1.50 mmol/L olacağını belirlenmiştir. F/P oranları>1.5 için ketozis gelişme riskinde 3,5 kat artış gözlemlenmiştir (Richardt, 2004). Buna rağmen King ve diğerleri (2019), F/P oranının hiperketoneminin erken tespiti için yeterli bir yöntem olmadığını çünkü ineğin süt yağındaki değişikliklerin yalnızca eğer hayvan halihazırda hastalığın etkilerinden muzdarip olmuş ise yansıttığını ileri sürmektedir.

Hiperketoneminin bir göstergesi olarak kullanılan F/P oranının yetersizliğini ortaya koyan bir diğer faktör ise sütün yağ ve protein içeriğinin laktasyonun başlangıcındaki enerji dengesi dışındaki diğer faktörler tarafından da belirlenmesidir (King ve diğerleri, 2019). Sütün yağ içeriği, NEFA düzeyine ve diyetin yanı sıra, bu dönemde büyük etkilere sahip olabilen rumen sağlığını da (örneğin subklinik asidoz vakalarında değişmiş) yansıtabilmektedir (Herdt, 2000; Plaizier ve diğerleri, 2008). Benzer şekilde, yem de sütün protein içeriğini önemli ölçüde etkilemektedir (Schwab ve diğerleri, 2017). Tüm bunların yanında sürü takibi için sütün F/P oranı kullanılabilmektedir (Zhang ve diğerleri, 2012).

**2.4.2.2. Sütteki Üre Miktarı**

Sütteki üre miktarı değerlendirilirken mutlaka yanında protein miktarının da değerlendirilmesi önerilmektedir. Süt üretiminin artmasıyla birlikte yemdeki protein zenginliğiyle orantılı olarak sütteki üre konsantrasyonunun artması beklenmektedir (Yoon ve diğerleri, 2004). Ancak genellikle bu beklenen durum gerçekleşmemektedir çünkü laktasyonun başlangıcı kuru madde alımında bir azalma (Arunvipas ve diğerleri, 2004) ve NEB’in oluşumu gözlenmektedir (Herdt, 2000). Bu nedenle laktasyonun başlarında sütte düşük konsantrasyonlarda protein ve üre gözlenmektedir. Bu durumun nedeni yetersiz enerji ve/veya protein alımı olabilmektedir. Sonuç olarak ruminal flora aktivitesi optimum seviyelere ulaşamamaktadır. Bu durumda ruminal flora barsak emilimi için daha az amino asit sentezleyebilmektedir (Gross ve diğerleri, 2019). Öte yandan eğer sütte yüksek düzeyde üre ile normal veya düşük protein görülüyorsa bu yemde aşırı protein olduğu ama total enerjiyi sağlayamadığını düşündürmektedir. Bu durum da ruminal flora için enerji ve azotun uygun ve eş zamanlı şekilde verilmesi gerektiğini doğrulamaktadır (Gross ve diğerleri, 2019). Aşırı miktarda alınan protein amonyağın artmasına neden olmaktadır bu şekilde de sütte ve idrarda üre görülmektedir (Yoon ve diğerleri, 2004).

**2.4.2.3. Kanda NEFA Düzeylerinin Takibi**

Karaciğer aşırı NEFA üretimi yaptığı durumlarda BHBA konsantrasyonu artar, bu nedenle NEFA'lar keton cisimlerine metabolize edilirler. NEFA konsantrasyonu, ineğin mobilize ettiği lipid rezervlerini kullanarak sağladığı enerji ihtiyacı hakkında bilgi vermektedir (Leblanc, 2010). BHBA ve NEFA aynı anda beraber yükselmemektedir (Ospina ve diğerleri, 2013). Bu nedenle doğum öncesi dönemde ve/veya erken doğum sonrası dönemde kan NEFA konsantrasyonları eşik değerin üzerinde olan ineklerin ketozise yakalanma oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Cao ve diğerleri, 2017; Furken ve diğerleri, 2015; Shin ve diğerleri, 2015). Bu nedenle NEFA konsantrasyonu vücutta yağ rezervlerinin mobilizasyon seviyelerini belirlemek ve takip etmek için iyi bir yöntemdir. Dolayısıyla da doğum öncesi dönemin takibi için daha kullanışlıdır. Öte yandan BHBA konsantrasyonunun kandaki takibi ketozisin şiddeti hakkında bilgi vermektedir.

**2.5. Ketozis ve Bağırsak Geçirgenliği**

Ketozisli ineklerde, hem doğum öncesinde liposakkarit hem de doğum sonrasında (SAA, LBP, Hp) artmış inflamasyon belirteçleri gözlemlenmiştir ve bu veriler, ketozisin gelişiminin inflamasyonla yakından ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Ancak, LPS'nin kaynağı kesin olarak belirlenememektedir ve doğum sonrası karaciğer, yağ dokusu ve memede inflamatuar ağların arttığını gözlemlemiş olmasına rağmen, belirgin bir enfeksiyon kaynağı veya inflamatuar medyatörler tam olarak bilinememektedir (Riboni ve diğerleri, 2015). Seçim kriterleri (metritis veya mastitis gibi klinik belirtilerin olmaması) uterus veya meme bezinin inflamasyonun nedeni olmadığını düşündürmektedir (Abuajamieh ve diğerleri, 2016).

Yapılan araştırmalarda, orta derecede yem kısıtlamasının hem domuzlarda (Pearce ve diğerleri, 2013) hem de ruminantlarda (Stoakes ve diğerleri, 2015) bağırsak geçirgenliğini arttırdığı gözlemlenmiştir ve süt ineklerinin doğumdan önce besin alımında belirgin bir azalma yaşadıkları bilinmektedir (Drackley, 1999). Bu nedenle, bağırsak bütünlüğündeki bozulmanın (“sızıntılı bağırsak”) liposakkarit sızıntısının muhtemel kaynağı ve sistemik inflamasyonun nedeni olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar liposakkarit ve ilişkili inflamasyonun, normal karaciğer yağ metabolizmasını bozarak yağlı karaciğere katkıda bulunduğunu göstermektedir (Ametaj ve diğerleri, 2005; Bradford ve diğerleri, 2009; Ilan, 2012). Bağırsak hastalığı modellerinde (örneğin Crohn hastalığı) liposakkarit kaynaklı yağlı karaciğerin, dolaşan NEFA'nın artışıyla birlikte görülmediği dikkat çekici bir bulgudur. Periparturient dönem esnasında artığı düşünülen liposakkarit sızıntısının karaciğer yağ metabolizmasını etkileyebileceği ve ketozis gelişme riskinin artabileceği düşünülmektedir (Abuajamieh ve diğerleri, 2016). Tahıl kaynaklı rumen asidozunun sistemik inflamasyona neden olduğunu ve dolaşımdaki akut faz proteinlerini arttırdığı gözlemlenmiştir (Khafipour ve diğerleri, 2009). Bu nedenle, geçiş dönemindeki ineklerde bağırsak bütünlüğündeki bozulmanın, hızlı rasyon değişiklikleri (örneğin doğum sonrası artan fermente edilebilir karbonhidratlar), yetersiz yem alımından (Stoakes ve diğerleri, 2015) veya uzak bölgelerdeki hasar görmüş dokulardan (örneğin uterus) kaynaklanan inflamatuar sitokinlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu sitokinlerin laboratuvar modellerinde bağırsak geçirgenliğini artırdığı gözlemlenmiştir (Paibomesai ve diğerleri, 2013). Ayrıca, yapılan çalışmalarda, sızıntılı bağırsakların monogastrik modellerde inflamasyon ve akut faz yanıta neden olduğu görülmüştür (Lambert ve diğerleri, 2002; Pearce ve diğerleri, 2013; Sanz-Fernandez ve diğerleri, 2014). Bu nedenle, deneysel tasarımlar ve seçim kriterleri, bağırsak geçirgenliğinin ketozisin gelişiminde merkezi bir rol oynayabileceği konusunda düşündürmektedir. Ancak sızıntılı bağırsak ile laktasyona metabolik uyumsuzluk arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Geçiş döneminde yüksek sindirilebilir yemlerle beslenme sonucunda bağırsak pH'ının düşmesi (Emmanuel ve diğerleri, 2007) ve gastrointestinal kanaldaki hızlı fermantasyonun sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu azaltması, bağırsak geçirgenliği bozukluklarına yol açmaktadır. Bu durum, artan bağırsak geçirgenliği, bağırsak epitelinde hasar ve rumen ile kalın bağırsaklarda pro-enflamatuvar gen ve protein ekspresyonunun artması ile sonuçlanmaktadır (Liu ve diğerleri, 2013; Tao ve diğerleri, 2014). Sığırlarda geçiş döneminde azalan kuru madde tüketimi nedeniyle gastrointestinal epitel hücrelerine azalan besin temini, epitel hücre yapısında değişiklikler ve hücre çoğalmasının azalması yoluyla bağırsak bariyer fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir (Kvidera ve diğerleri, 2017a). Ayrıca, geçirgen bağırsak sendromu yem alımını da azaltıyor gibi görünmektedir (Kvidera ve diğerleri, 2017b).

Ortaya çıkan bulgular bağırsak mikrobiyotasının metabolik bozuklukların gelişiminde rol oynadığını göstermektedir (Fan ve Pedersen, 2021). Ancak, bu alandaki araştırmaların çoğu süt ineklerinin rumen mikrobiyotasına odaklanmış olup, bağırsak mikrobiyotasının etkisi büyük ölçüde göz ardı edilmiştir (O'Hara ve diğerleri, 2020).

Doğumdan sonra süt ineklerinde negatif enerji dengesine karşı metabolik adaptasyonun sağlanamaması BHBA gibi ketonların uzun süreli yükselmesine neden olabilir. Bağırsak mikrobiyotasının hiperketonemili süt ineklerinde değiştiği bilinmekle birlikte, mikrobiyal metabolitlerin hiperketonemi gelişimi ile ilişkisi henüz bilinmemektedir. Doğum sonrası artan lipoliz ve NEB’ e uyum sağlamak amacıyla süt ineklerinin bağırsak mikrobiyotasında Verrucomicrobiota ve Proteobacteria filumlarının artışı tespit edilmiştir. Rastgele ortam ve tek parametrelik analizler, Frisingicoccus'un hiperketonemi gelişimi sırasında ineklerin bağırsaklarında önemli bir bakteri cinsi olduğunu ve bu bakterinin artışının dolaşımdaki dallanmış zincirli amino asit seviyeleri ve ketogenez yolu ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Mikrobiyal bir metabolit olan taurodeoksikolik asit, kan BHBA seviyesindeki artışla güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuş ve diğer ikincil safra asitlerinin düzeyleri de hiperketonemi teşhisi konmadan önce süt ineklerinin dışkısında ve plazmasında değişiklik göstermiştir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotası ile hiperketonemi arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. Sonuçlar göstermektedir ki hiperketonemi geliştiği taktirde bağırsak mikrobiyatası ve onun oluşturduğu metabolitlerin değişimi aşırı lidpolize ve insülin direncine neden olabilmektedir. Bu bulgular, geçiş dönemindeki süt ineklerinde metabolik uyumu iyileştirmek için bağırsak mikrobiyomunun manipülasyonu hakkında temel bilgiler sağlamaktadır (Luo ve diğerleri, 2024).

Ayrıca, trikloroasetik asit gibi bağırsak mikrobiyal metabolitlerindeki değişiklikler, hiperketonemik faz sırasında süt ineklerinde tespit edilmiştir. Böylece, bağırsak mikrobiyotası ile hiperketonemi arasında bir bağlantı kurulmuştur (Luo ve diğerleri, 2024).

**2.6. Zonulin ile Bağırsak Geçirgenliği Arasındaki İlişki**

Zonulin, bağırsaklarda bulunan sıkı kavşakların (tight junctions) geçirgenliğini düzenleyen ve geçirgenliğin durumu hakkında bilgi veren prehaptoglobulin 2 formda bir protein olarak tanımlanmıştır (Vanuytsel ve diğerleri, 2013). Zonulin seviyelerinin artması bu sıkı bağlara zarar vererek bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır (Vanuytsel ve diğerleri, 2013).

Zonulin, ince bağırsağın mikroorganizma kolonizasyonuna karşı fizyolojik bir savunma mekanizmasını temsil etmektedir (El Asmar ve diğerleri, 2002). Otoimmun hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları ve tümöral durumlar da dahil olmak üzere pek çok durumda bağırsak geçirgenliği değişir ve bu değişen bağırsak geçirgenliği bağırsağın epitel mukozasında zonulinin aşırı miktarda artması ile ilişkilendirilmiştir (Tripathi ve diğerleri, 2009).

ekran görüntüsü, metin, diyagram içeren bir resim

Açıklama otomatik olarak oluşturuldu

**Şekil 1.** Sızıntılı bağırsak sendromu (Dahia, 2024).

Bağırsak bariyeri (Intestinal Barrier-IB), bağırsak lümenine ait patojenik ve komensal bileşenlere karşı biyokimyasal ve fiziksel bir engel oluşturur. IB, bakteriyel toksinlerin ve patojenlerin geçişini engellerken, besin emilimini teşvik eder; bu nedenle bağırsak epitelyal hücreleri, bütünlük ve işlevsellik açısından hayati öneme sahiptir (Goto ve Ivanov, 2013). Bağırsak epitelyal hücreleri, mikrobiyom sinyallerini anlayarak ve uygun bağışıklık yanıtını sağlayarak IB'yi korur (Goto ve Ivanov, 2013). Ancak, hipertermi, bağırsak epitelyal hücrelerini ve sıkı bağlantıları etkileyerek bağırsak geçirgenliğine yol açar (Lambert ve diğerleri, 1985). Öte yandan, ısı stresi koşullarında, bağırsakların sıkı bariyeri bozulur ve lüminal içerik dolaşıma sızar; bu durum "sızıntılı bağırsak" (leaky gut) olarak adlandırılır (Bosenberg ve diğerleri, 1998). Ural (2022) buzağılarda yapmış olduğu bir çalışmada sıcak stresinin zonulin seviyelerine olan etkilerini araştırmış ve sonuç olarak sıcak stresi arttıkça zonulin seviyelerinin de arttığını tespit etmiştir. Sıcaklık stresine bağlı artan zonulin seviyeleri ise bağırsak geçirgenliğine neden olabilmektedir (Ural, 2022).

Bağırsak geçirgenliğinin arttığı durumlarda sepsis, tip-2 diabet, akut veya kronik gastro intestinal hastalıklar ve çeşitli otoimmün hastalıklar gözlemlenmiştir (Klaus ve diğerleri, 2013; Pabijasz ve diğerleri, 2013; Zhang ve diğerleri, 2014). Ketozisli sığırlarda geçiş döneminde yangısal belirteçlerin arttığı ve artan bağırsak geçirgenliğinin ketozisle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (Abuajamieh ve diğerleri, 2016). Bağırsak mikrobiyotasının hiperketonemili süt ineklerinde değiştiği bilinmekle birlikte, mikrobiyal metabolitlerin hiperketonemi gelişimi ile ilişkisi henüz bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda doğum sonrası ineklerle benzer olan (Brodzki ve diğerleri, 2021) bazı metabolik değişimlerden; obezite, düşük dereceli inflasyon ve insulin direnci ile bağırsak disbiyozisi büyük oranda ilişkili bulunmuştur (Hasain ve diğerleri, 2020). Yine kilolu hamile ve gestesyonel diyabeti bulunan kadınlarda serum zonulin seviyesi ile yangısal belirteçler, insulin ve insulin direncinin ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Güvey ve diğerleri, 2021; Mokka ve diğerleri, 2021). Hatta zonulin seviyesi yüksek bulunan gebe kadınlarda doğum sonrası komplikasyonların ve metabolik problemlerin arttığı bildirilmektedir (Daneshvar ve diğerleri, 2022). Beşeri de fazlaca araştırma alanı bulunan ve sıkı bağıntı proteini olan zonulin veteriner sahada yeni araştırma alanı bulmaktadır (Ural ve diğerleri, 2021; Ural, 2022a,b; 2023). Bu sebeple de zonuline yönelik araştırmalar güncel olarak yerini korumaktadır.

Sığırlarda yapılan bir çalışmada, geçiş dönemindeki hiperketonemili süt ineklerinde dışkı mikrobiyal topluluğu, dışkı/plazma metabolitleri ve serum belirteçleri arasındaki ilişkileri araştırmak için çoklu analizler gerçekleştirilmiş ve doğum sonrası artan lipoliz ve negatif enerji dengesine uyum sağlamak amacıyla süt ineklerinin bağırsak mikrobiyotasında Verrucomicrobiota ve Proteobacteria filumlarının artışı tespit edilmiştir. Rastgele ortam ve tek parametrelik analizler, Frisingicoccus'un hiperketonemi gelişimi sırasında ineklerin bağırsaklarında önemli bir bakteri cinsi olduğunu ve bu bakterinin artışının dolaşımdaki dallanmış zincirli amino asit seviyeleri ve ketogenez yolu ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Mikrobiyal bir metabolit olan taurodeoksikolik asit, kan BHBA seviyesindeki artışla güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuş ve diğer ikincil safra asitlerinin düzeyleri de hiperketonemi teşhisi konmadan önce süt ineklerinin dışkısında ve plazmasında değişiklik göstermiştir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotası ile hiperketonemi arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. Sonuçlar göstermektedir ki hiperketonemi geliştiği taktirde bağırsak mikrobiyatası ve onun oluşturduğu metabolitlerin değişimi aşırı lidpolize ve insülin direncine neden olabilmektedir (Luo ve diğerleri, 2024).

**3. GEREÇ VE YÖNTEM**

**3.1. Gereç**

**3.1.1. Hayvan Materyali**

Araştırma Aydın İl’inde bulunan 3 farklı işletmedeki ineklerden alınan örneklerle yapılmış olup Holstein, >3 yaş (multiparöz), doğum sonrası 2-21 günlük erken laktasyon döneminde olan süt sığırlarında gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında ketozisli (n=35) ve sağlıklı kontrol (n=33) olmak üzere oluşturulan 2 grupta toplamda 68 inek değerlendirildi. Aşağıda belirtilen kriterler dikkate alındı. Çalışmaya dahil edilecek olan ketozis grubunda;

1. iştahsızlık, halsizlik ve azalmış rumen hareketleri,
2. postpartum 2-21 günlük dönemde olma,
3. birden fazla doğum yapmış olma (multiparöz)
4. BHBA ≥ 1.2 mmol/L olma kriterleri dikkate alındı.

Sağlıklı kontrol grubunda ise klinik semptom görülmeyen, postpartum 2-21 günlük periyotta, multiparöz ve kan BHBA < 1.2 mmol/L sahip inekler çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterlerinde ise dahil edildikten sonraki 14 gün süreyle takip edilen süreçte ketozise eşlik eden hastalık varlığı (örneğin; retensio secundinarium, laminitis, metritis, mastit, pnömoni) tespit edilen inekler çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmada kullanılacak örneklem büyüklüğünü belirlemek için G\*Power 3.1 programı kullanıldı. Orta büyüklükte bir etki (Cohen's d = 0.5), anlamlılık seviyesi (alpha) 0.05 ve güç (power) 0.80 olarak belirlendi.

**3.1.2. Etik Beyan**

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (HADYEK)’ nun 64583101/2024/101 sayılı izni ile gerçekleştirildi.

**3.2. Yöntem**

**3.2.1. Gruplandırma**

Çalışmaya dahil edilen süt inekleri kan BHBA düzeylerine göre ketozisli (n=35), BHBA ≥1.2 mmol/L ve sağlıklı (n=33) BHBA <1.2 mmol/L olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma kapsamında toplamda 68 süt ineği değerlendirildi.

**3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması**

Kan örnekleri, EDTA içeren tüpler ve serum tüpüne steril 21G iğneler kullanılarak kuyruk venasından toplandı. EDTA’ lı tam kan örneklerinden hasta başında bekletilmeksizin el analizatörü (Veteriner ß-keton Teşhis Cihazı®, HASVET, Antalya, Türkiye) ile BHBA düzeyleri ölçüldü. Serum tüpleri, 4°C'de 10 dakika boyunca 2,000 × g'de santrifüj edilerek serumlarına ayrıştırıldı ve zonulin analizleri gerçekleştirilene kadar -20°C'de saklandı.

**3.2.3. Ketozis Tanısı**

Ketozis tanısı kan BHBA düzeyine ve belirtilen dışlama kriterleri ışığında konuldu. BHBA düzeyi ≥ 1.2 mmol/L hiperketonemi belirlenen hastalar ketozis grubuna alındı (Iwersen et al., 2009; Voyvoda ve Erdoğan, 2009). Benzer şekilde semptom görülmeyen postpartum 2-21 günlük olan sığırlarda da tanı kriterlerine göre BHBA <1.2 mmol/L olanlar sağlıklı gruba alındı.

**3.2.4. Serum Zonulin Analizi**

Bu çalışmada, sığır örneklerinde zonulin düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla Bovine Zonulin ELISA Kiti (MyBioSource, Katalog No: MBS2609999) kullanıldı. Mikrotitre plakalarının kuyucuklarına önceden kaplanmış olan zonuline özgü monoklonal antikor aracılığıyla örneklerdeki zonulin molekülleri bağlandı. Ardından, biotin ile işaretlenmiş poliklonal antikor eklenerek ikinci bağlanma sağlandı. Sonrasında eklenen streptavidin-bağlı horseradish peroksidaz (HRP) enzim konjugatı ile renk reaksiyonu başlatıldı, TMB (tetrametilbenzidin) substratı kullanılarak renk oluşumu sağlandı. Renk gelişimi durdurma solüsyonu (1M sülfürik asit) ile sonlandırıldı ve absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Standart eğrisi 100 ng/mL ile 1.56 ng/mL arasında oluşturuldu. Kitin hassasiyeti 0.5 ng/mL’dir. Tüm örnekler ve standartlar en az iki tekrar halinde çalışıldı. Elde edilen optik yoğunluk (OD) değerlerinden örneklerdeki zonulin konsantrasyonları standart eğriye göre hesaplandı. Kitin içindeki reaktifler üretici talimatlarına uygun şekilde hazırlandı ve çalışma süresince oda sıcaklığında dengeye getirilerek kullanıldı. ELISA işlemleri sırasında kontaminasyon riskine karşı steril koşullar sağlandı ve gerekli kişisel koruyucu ekipman kullanıldı.

**3.2.5. İstatistiksel Analiz**

Bu tez çalışmasında elde edilen veriler, IBM SPSS Statistics 26.0 programı ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler kapsamında, ketozisli ve sağlıklı grup için yaş, laktasyon sayısı, BHBA ve zonulin düzeylerine ait ortalama, standart sapma/standart hata, minimum ve maksimum değerler hesaplandı ve tablolaştırıldı. Gruplar arası verilerin normal dağılım göstermemesi sebebiyle iki bağımsız grup arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Klinik belirtilerin (yem veriminde azalma, süt veriminde azalma, durgunluk, ishal, mastitis ve ateş) gruplar arasındaki dağılımını karşılaştırmak amacıyla ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca ketozisli grupta BHBA düzeyleri ile zonulin düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere Spearman’s korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi p < 0,05 olarak kabul edildi.

**4. BULGULAR**

**4.1. İşletmelere Ait Bilgiler**

İşletmelere ait bilgiler Tablo 2’ de belirtilmiş olup işletmelerin düzeninden bahsetmek gerekirse örnek alınan tüm çiftliklerde serbest duraklı ahır sistemleri uygulanmakta olup iki çiftlikte sabah ve akşam olmak üzere iki yemleme yapılırken kalan bir çiftlikte günde tek yemleme yapılmaktadır. Sağımlar yemleme saatlerinin takiben yapılmaktadır.

**Tablo 2.** İşletmelere ait bilgiler

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **İŞLETME İSİMLERİ** | **RASYON İÇERİĞİ** |  | **YEMLEME VE SAĞIM ZAMANI** |
| Vefa Çiftliği (Aydın/Koçarlı) | 18 kg mısır silajı  5 kg mısır flake  6 kg toz konsantre yem  2,5 kg kuru yonca | 0,75 kg saman  0,4 kg ByPass yağ  0,5 kg Premix Vitamin-Mineral Kompleks | İşletmede günde iki sağım ve tek yemleme yapılmaktadır. Sağımlar sabah 07.00 ve akşam 19.00’da yapılmaktadır. Yemlemeyse saat 12.00’da yapılmaktadır.  Örnekler besleme yapıldıktan 2-4 saat sonra alınmıştır. |
| Aras Çiftliği (Aydın/Söke) | 20 kg mısır silajı  5 kg mısır flake  7 kg konsantre yem  3 kg kuru yonca | 0,5 kg saman  0,5 kg ByPass yağ  0,5 kg Premix Vitamin-Mineral Karması | İşletme günde 2 sağım yapmaktadır. Sağımlar 06.00 ve 18.00’da yapılmaktadır. Yemleme hem sağım öncesi hem sağım sonrası olacak şekilde rasyon dörte bölünerek verilmektedir.  Örnekler besleme yapıldıktan 2-4 saat sonra alınmıştır. |
| Posacı Çiftliği (Aydın/İncirliova) | 20 kg mısır silajı  2 kg mısır flake  4 kg kuru yonca  2 kg saman | 200 gr melas  80 gr soda  200 gr ByPass Yağ  1 kg pancar küspesi | İşletmede günde iki sağım ve iki yemleme yapılmaktadır. Yemlemeler 05.00 ve 17.00 saatlerinde yapılmaktadır. Sağımlar ise yemlemelerden sonra yapılmaktadır. |

**4.2. Klinik Bulgular**

**Tablo 3.** Ketozisli hayvanlardaki klinik bulgular

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ketozisli Hayvanlardaki Klinik Bulgular** | | | | | |
| **Bulgu** | İshal | Yem Tüketiminde Azalma-İştahsızlık | Süt Veriminde Azalma | Durgunluk | Mastitis | Ateş |
| **Sıklık (n)** | 18 | 35 | 5 | 29 | 1 | 1 |
| **Yüzdelik Değeri** | %51,4 | %100 | %14,3 | %82,9 | %2,9 | %2,9 |

Ketozis tanısı alan 35 ineğin tamamında (%100) iştahsızlık ve yem tüketiminde azalma, %67,6’sında durgunluk, %61,7’sinde ishal, %14,7’sinde bir önceki laktasyona göre süt veriminde azalma, %11,7’sinde depresyon hali gözlemlendi.

**4.3.** **Ketozisli Hayvanlarda BHBA ve Zonulin Düzeyleri**

Çalışmaya dahil edilen hayvanlara ait parametrelerdeki değişimler Tablo 4’ de sunuldu. Ketozisli ineklerde BHBA düzeyleri sağlıklılara kıyasla daha yüksek bulundu (p < 0,01).

Çalışmamıza dahil edilen ketozis grubundaki hayvanların %77,14’ünün BHBA değerleri 1.2 – 2,9 mmol/L arasında seyrederken %22,86’sında > 2,9 mmol/L olarak teyit edildi. Benzer şekilde ketozisli ineklerde zonulin seviyelerinde önemli artış görüldü (p < 0,001).

**Tablo 4.** Gruplara göre BHBA ve zonulin parametrelerine ait ortalama ve standart sapma

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ketozisli Hasta Grup | Sağlıklı Kontrol Grubu | P değeri |
| Ort ± SP | |
| Yaş (yıl) | 4,37 ± 1,51 | 3,67 ± 0,73 | 0,083 |
| Laktasyon Sayısı | 2,11 ± 1,26 | 1,67 ± 0,74 | 0,217 |
| BHBA Değeri (mmol/L) | 2,39 ± 1,619 | 0,55 ± 0,20 | **0,00** |
| Zonulin Değeri (ng/mL) | 53,58 ± 10,22 | 14,94 ± 3,25 | **0,00** |

**4.4.** **Ketozis ve Zonulin İlişkisi**

Ketozisli ineklerde sağlıklılara kıyasla BHBA ve zonulin değerleri önemli derecede yüksek seyretmesine rağmen her iki parametre arasında zayıf pozitif yönlü ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptandı (r=0,115 , p=0,509).

**5. TARTIŞMA**

Ketozis geçiş döneminde sığırların negatif enerji dengesiyle ilgili majör hastalıklarından biridir. Bu hastalık daha çok yüksek süt verimi ve üreme performansına sahip negatif enerji dengesinin altındaki hayvanlarda görülmektedir (Radostits ve diğerleri, 2006). Negatif enerji dengesi altında azalan kuru madde tüketimi ve laktasyon/fetus gelişiminde artan enerji ihtiyacı ile erken postpartum dönemdeki yetersiz üretilen propiyonik asit ilişkili gelişmektedir. (Drackley, 1999; Xu ve diğerleri, 2008).

Sığırlarda ketozis tanımlamasında farklı BHBA düzeyleri bildirilmiştir. Genel olarak BHBA düzeylerinin 1,2-2,9 mmol/L arasında seyretmesi subklinik ketozis, ≥3mmol/L olması klinik ketozis olarak tanımlanmaktadır (Ha ve diğerleri, 2025; Ospina ve diğerleri, 2010; Vanholder ve diğerleri, 2015). Bazı araştırmalarda da plazma BHBA düzeyinin 1.2 mmol/L'nin üzerinde olması durumu, klinik ketozis olarak kabul edilmektedir (Ingvartsen, 2006; Li ve diğerleri, 2012; Melendez ve diğerleri, 2006). Brodzki ve diğerleri (2021) yapmış oldukları bir çalışmada ketozisli süt sığırlarında BHBA konsantrasyonlarını klinik semptom göstermeyen subklinik ketozis için 1,6-2,05 mmol/L, klninik ketozis için >,3.22 mmol/L büyük olarak belirtmiştir. Bu tez çalışmasına dahil edilen hayvan sayısıyla da ilişkili olarak ketotik inekler subklinik ve klinik ketozis olarak sınıflandırılmadı. Beyan edilen araştırmalarla benzer şekilde BHBA ≥ 1.2 mmol/L ve çeşitli dışlama kriterleri çerçevesinde ketozis grubunda ele alındı. Çalışmamızda ketozisli sığırlarda sağlıklılara kıyasla BHBA düzeyleri ortalama 2,39 ± 1,62 mmol/L ile oldukça anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001). Süt sığırlarında artan BHBA ve NEFA düzeyleri negatif enerji dengesi ve adipoz dokulardaki yağ mobilizasyonunu yansıtmaktadır. Ketotik ineklerde artan keton cisimcikleri, karaciğer TCA siklusunda okzaloasetat ile sitrik asit oluşumundaki asetil grubunun aşan kapasitesini yansıtan, yağ asitlerinden üretilen asetil-CoA sebebiyle şekillenmektedir (Wieland ve diğerleri, 1964). Böylelikle lipid mobilizasyonu artan BHBA konsantrasyonuyla karakterize olan hiperketonemiye sebep olmaktadır (Yu ve diğerleri, 2022).

Zonulin, bağırsaklarda bulunan sıkı kavşakların geçirgenliğini düzenleyen ve prehaptoglobulin 2 formda bir proteindir (Vanuytsel ve diğerleri, 2013). Zonulin, ince bağırsağın mikroorganizma kolonizasyonuna karşı fizyolojik bir savunma mekanizmasını temsil etmektedir (El Asmar ve diğerleri, 2002). Otoimmun hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları ve tümöral durumlar da dahil olmak üzere pek çok durumda, bağırsak geçirgenliği değiştiği ve bu değişen bağırsak geçirgenliği bağırsağın epitel mukozasından aşırı miktarda zonulinin salınmasıyla ilişkilendirilmiştir (Tripathi ve diğerleri, 2009). Zonulin salınımının artması bağırsak geçirgenliği oluşumuna neden olurken zonulin miktarı ile bağırsak geçirgenliği yorumlanabilmektedir (Khaleghi ve diğerleri, 2016). Beşeride fazlaca çalışılan zonulin, veteriner sahada yeni araştırma alanı bulmaktadır (Ural ve diğerleri, 2021; Ural, 2022a,b; 2023). Bu sebeple de zonuline yönelik araştırmalar güncel olarak yerini korumaktadır. Çalışmamıza dahil edilen ketozisli sığırlarda sağlıklılara kıyasla zonulin düzeyleri ortalama 53,58 ± 10,22 ng/mL belirlenmiş olup oldukça anlamlı bir sonuç elde edildi (p<0,001). Ural (2022;2023) tarafından yapılan çalışmalarda skor 2 ve skor 3’e sahip ishalli buzağılarda zonulin seviyelerinin >41.04 ng/mL ile yüksek seyrettiği yine giardia ile enfekte buzağılarda benzer şekilde artış gösteriği tespit edilmiştir. Sıcaklık stresine maruz kalan buzağılarda intestinal bariyerin bozulması ve sızıntılı bağırsağın meydana geldiği zonulin parametresi ile değerlendirilmiş ve gerek gece saatlerinde (60,07 ± 21,20 ng/mL) gerekse öğlen saatlerindeki (34,60 ± 10,90 ng/mL) (p=0,018) ölçümlerle zonulinin yüksek seyrettiği ortaya çıkarılmıştır (Ural ve diğerleri, 2021). Aynı çalışma ekibinin solunum güçlüğü bulunan buzağılarda yaptığı iki farklı araştırmada zonulin seviyelerinin sağlıklılara göre arttığını ortaya koymuştur (Alıç Ural ve Ural, 2023 ; Erdoğan ve diğerleri, 2024). Tibet ırkı Yak buzağılarında deneysel olarak *E.coli* ile ishale bağlı intestinal mukozal bariyer hasarı oluşturulmuş ve farklı probiyotik denemeleri ile sağaltım etkinlikleri incelenmiştir. İntestinal permabilite belirteçlerinden zonulin ZO-1 ve MUC1 parametreleri değerlendirilmiş ve probiyotiklerin intestinal mukoza zonulinin mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı ve intestinal permabilite yolağında rol oynayan protein ekspresyonlarının inhibe edildiği gösterilmiştir. Aynı araştırmada probiyotik uygulanmayan deneysel kontrol grubunda intestinal villus ve ilişkili bezlerde bozulmalar meydana geldiği, intestinal mukozal hasarın arttığı tespit edilmiştir (Chang ve diğerleri, 2024). Veteriner sahada ketozisli sığırlarda zonulin düzeylerinin nasıl değiştiğini ortaya koyan bir araştırmayla karşılaşılmamıştır. Araştırmamızda elde edilen ketozisli sığırlardaki artan zonulin seviyesindeki olası mekanizmaların rolleri beşeride yapılan çalışmalar ışığında açıklanabilir. Gebe kadınlarda doğum sonrası ineklerle benzer olan (Brodzki ve diğerleri, 2021) bazı metabolik değişimlerden; obezite, düşük dereceli inflasyon ve insulin direnci ile bağırsak disbiyozisi büyük oranda ilişkili bulunmuştur (Hasain ve diğerleri, 2020). Yine kilolu hamile ve gestesyonel diyabeti bulunan kadınlarda serum zonulin seviyesi ile yangısal belirteçler, insulin ve insulin direncinin ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Güvey ve diğerleri, 2021; Mokka ve diğerleri, 2021). Hatta zonulin seviyesi yüksek bulunan gebe kadınlarda doğum sonrası komplikasyonların ve metabolik problemlerin arttığı bildirilmektedir (Daneshvar ve diğerleri, 2022). Gebe kadınlarla benzer şekilde postpartum dönemdeki sığırlarda daha önce açıklanan negatif enerji dengesine bağlı hiperketonemiye eşlik eden hipoglisemi ve/veya insulin direncinin gelişmesi söz konusudur (Hayirli ve diğerleri, 2006; Martens ve diğerleri, 2023; Zhang ve diğerleri, 2024). Ancak bu mekanizmayı destekler nitelikte zonulin ile BHBA arasında bri korelasyon elde edilememiştir.

Araştırmamızda elde edilen bu verilerden, ketozisli sığırlarda BHBA’ dan bağımsız olarak artan zonulin nedenleri arasında geçiş döneminde ketozisli sığırlarda da bildirilen yangısal değişimler ve/veya mikrobiyal değişimler neden olmuş olabilir. Nitekim geçiş döneminde meydana gelen inflamasyon, geçiş performansıyla ilişkili bir unsur olarak değerlendirilmektedir (Rodriguez ve diğerleri, 2023). Horst ve diğerleri (2021)’ nin yaptıkları güncel bir derlemede, metritis, mastitis, ketozis, süt humması ve retensiyo sekundinaryum gibi tüm başlıca geçiş dönemi hastalıklarının, artmış inflamatuar bir yanıtla başladığı tartışılmaktadır. Bu çalışmada araştırmacılar geçiş döneminde artan yangısal yanıtın uterus, meme bezi ve/veya gastrointestinal sistemdeki epitel bariyerin bozulmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürmektedirler (Ballou, 2012; Horst ve diğerleri, 2021). Enfeksiyonlar genellikle doğuma yakın ya da doğumdan hemen sonra görülse de, kolostrogenez, memede yeniden yapılanma ve uterusun genişlemesi gibi doğum öncesi olayların da yangının kaynağı olabileceği var sayılmaktadır (Ballou, 2012; Horst ve diğerleri, 2021). Yangı sırasında artan reaktif oksijen türleri oksidatif strese neden olmakta ve bu durum glukoz taşınımını bozarak karaciğer ve periferik dokularda insülin direncine yol açmaktadır (Sordillo ve diğerleri, 2013; Xu ve diğerleri, 2014). Bu nedenle, geçiş döneminde ortaya çıkan farklı yangısal süreçlerin ve tepkilerin, doğum sonrası erken dönemdeki postpartum 1. ve 2. haftalarda görülen hiperketoneminin farklı metabolitlerle olan ilişkisinin yansımaları olarak düşünülmektedir (Rodriguez ve diğerleri, 2023). Destekleyici nitelikte farklı bir çalışmada ketozisli ineklerde geçiş döneminde inflamasyon belirteçlerinin arttığı ve ketozisin gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş ancak belirgin bir enfeksiyon kaynağı veya inflamatuar medyatörler tam olarak bildirilmemiştir (Riboni ve diğerleri, 2015). Yapılan araştırmalarda orta derecede yem kısıtlamasının hem domuzlarda (Pearce ve diğerleri, 2013) hem de ruminantlarda (Stoakes ve diğerleri, 2015) bağırsak geçirgenliğini arttırdığı tespit edilmiş ve süt ineklerinin doğumdan hemen önce besin alımının belirgin şekilde azaldığı ortaya koyulmuştur (Drackley, 1999). Yapılan çalışmalar liposakkarit ve ilişkili inflamasyonun, normal karaciğer yağ metabolizmasını bozarak yağlı karaciğere katkıda bulunduğunu göstermektedir (Ametaj ve diğerleri, 2005; Bradford ve diğerleri, 2009; Ilan, 2012). Bağırsak hastalığı modellerinde (örneğin Crohn hastalığı) liposakkarit kaynaklı yağlı karaciğerin, dolaşan NEFA'nın artışıyla birlikte görülmediği dikkat çekici bir bulgudur. Periparturient dönem esnasında artığı düşünülen liposakkarit sızıntısının karaciğer yağ metabolizmasını etkileyebileceği ve ketozis gelişme riskinin artabileceği düşünülmektedir (Abuajamieh ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, geçiş dönemindeki ineklerde bağırsak bütünlüğündeki bozulmanın, hızlı rasyon değişiklikleri (örneğin doğum sonrası artan fermente edilebilir karbonhidratlar), yetersiz yem alımından (Stoakes ve diğerleri, 2015) veya uzak bölgelerdeki hasar görmüş dokulardan (örneğin uterus) kaynaklanan inflamatuar sitokinlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu sitokinlerin laboratuvar modellerinde bağırsak geçirgenliğini artırdığı gözlemlenmiştir (Paibomesai ve diğerleri, 2013). Ayrıca, yapılan çalışmalarda, sızıntılı bağırsakların monogastrik modellerde inflamasyon ve akut faz yanıta neden olduğu görülmüştür (Lambert ve diğerleri, 2002; Pearce ve diğerleri, 2013; Sanz-Fernandez ve diğerleri, 2014). Bu nedenle, deneysel tasarımlar ve seçim kriterleri, bağırsak geçirgenliğinin ketozisin gelişiminde merkezi bir rol oynayabileceği konusunu da düşündürmektedir. Ancak sızıntılı bağırsak ile laktasyona metabolik uyumsuzluk arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yine farklı bir mekanizma olan geçiş dönemindeki gelişen disbiyozis bağıntılı artmış olabilecek zonulin seviyelerine ilişkin değişim şu şekilde açıklanabilir; Geçiş döneminde yüksek sindirilebilir yemlerle beslenme sonucunda bağırsak pH'ının düşmesi (Emmanuel ve diğerleri, 2007) ve gastrointestinal kanaldaki hızlı fermantasyonun sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu azaltması, bağırsak geçirgenliği bozukluklarına yol açmaktadır. Bu durum, artan bağırsak geçirgenliği, bağırsak epitelinde hasar ve rumen ile kalın bağırsaklarda pro-enflamatuvar gen ve protein ekspresyonunun artması ile sonuçlanmaktadır (Liu ve diğerleri, 2013; Tao ve diğerleri., 2014). Sığırlarda geçiş döneminde azalan kuru madde tüketimi nedeniyle gastrointestinal epitel hücrelerine azalan besin temini, epitel hücre yapısında değişiklikler ve hücre çoğalmasının azalması yoluyla ve negatif enerji dengesine girerek BHBA oluşumunun artması ile bağırsak bariyer fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir (Kvidera ve diğerleri, 2017).

Sığırlarda yapılan bir çalışmada, geçiş dönemindeki hiperketonemili süt ineklerinde dışkı mikrobiyal topluluğu, dışkı/plazma metabolitleri ve serum belirteçleri arasındaki ilişkileri araştırmak için çoklu analizler gerçekleştirilmiş ve doğum sonrası artan lipoliz ve negatif enerji dengesine uyum sağlamak amacıyla süt ineklerinin bağırsak mikrobiyotasında Verrucomicrobiota ve Proteobacteria filumlarının artışı tespit edilmiştir. Rastgele ortam ve tek parametrelik analizler, Frisingicoccus'un hiperketonemi gelişimi sırasında ineklerin bağırsaklarında önemli bir bakteri cinsi olduğunu ve bu bakterinin artışının dolaşımdaki dallanmış zincirli amino asit seviyeleri ve ketogenez yolu ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Mikrobiyal bir metabolit olan taurodeoksikolik asit, kan BHBA seviyesindeki artışla güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuş ve diğer ikincil safra asitlerinin düzeyleri de hiperketonemi teşhisi konmadan önce süt ineklerinin dışkısında ve plazmasında değişiklik göstermiştir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotası ile hiperketonemi arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. Sonuçlar göstermektedir ki hiperketonemi geliştiği taktirde bağırsak mikrobiyatası ve onun oluşturduğu metabolitlerin değişimi aşırı lidpolize ve insülin direncine neden olabilmektedir (Luo ve diğerleri, 2024). Her iki durumdan yola çıkılarak ketozisli sığırlarda artan zonulin seviyelerinin gebe kadınlarda bildirilen BHBA ilişkisinden ziyade geçiş dönemindeki yangısal ve mikrobiyal değişime bağlı artan intestinal geçirgenlikle ilişkili olduğu düşünülmekte ve bu konuda daha fazla aydınlatıcı araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Bu çalışmada, ketozis tanısı konulan erken laktasyon dönemindeki süt sığırlarında zonulin düzeyleri incelenmiş ve ketozis ile intestinal geçirgenlik arasındaki olası ilişki araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, ketozisli ineklerde sağlıklı kontrollere kıyasla zonulin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ancak artan BHBA seviyeleri ile zonulin konsantrasyonu arasında gözlenen zayıf pozitif yönlü korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, ketozise bağlı intestinal bariyer fonksiyon bozulmalarının yalnızca BHBA düzeyiyle doğrudan ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları arasında, ketozisli grubu BHBA düzeylerine göre subklinik ve klinik olarak alt gruplara ayıramamak, örneklem sayısının görece düşük olması ve geçiş dönemiyle ilişkili diğer metabolik parametrelerin (örneğin NEFA, glikoz, insülin, sitokinler gibi) değerlendirilememesi yer almaktadır. Bu eksiklikler, özellikle zonulin düzeylerindeki artışın patofizyolojik mekanizmasını daha net ortaya koymada kısıtlayıcı olmuştur.

Gelecek çalışmalarda, daha büyük ve dengeli örneklem gruplarının kullanılması; subklinik ve klinik ketozisin ayrı ayrı değerlendirilmesi; geçiş dönemine ait diğer inflamatuar ve metabolik belirteçlerin de dâhil edilerek çok parametreli analizlerin yapılması önerilmektedir. Ayrıca, zonulinin bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için hem sistemik inflamasyon göstergeleri hem de mikrobiyota yapısına yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür veriler, ketozisin erken dönemde tespiti ve önlenmesi açısından bağırsak sağlığına odaklanan yeni yaklaşım ve stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

**KAYNAKLAR**

Abuajamieh, M., Kvidera, S. K., Fernandez, M. V. S., Nayeri, A., Upah, N. C., Nolan, E. A., ... Baumgard, L. H. (2016). Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. *Research in Veterinary Science*, 109, 81-85. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.09.015

Ametaj, B. N., Bradford, B. J., Bobe, G., Nafikov, R. A., Lu, Y., Young, J. W., Beitz, D. C. (2005). Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows. *Canadian Journal of Animal Science*, 85(2), 165-175. doi:10.4141/A04-043

Andersson, L., Emanuelson, U. (1985). An epidemiological study of hyperketonaemia in Swedish dairy cows; determinants and the relation to fertility.*Preventive Veterinary Medicine, 3*(5), 449-462. doi: 10.1016/0167-5877(85)90006-6

Arunvipas, P., Dohoo, I. R., VanLeeuwen, J. A., Keefe, G. P. (2003). The effect of non-nutritional factors on milk urea nitrogen levels in dairy cows in Prince Edward Island, Canada. *Preventive Veterinary Medicine*, *59*(1-2), 83-93. doi: 10.1016/S0167-5877(03)00061-8

Auerbach, H., Nadeau, E. (2020). Effects of additive type on fermentation and aerobic stability and its interaction with air exposure on silage nutritive value. *Agronomy*, 10(9), 1229. doi: 10.3390/agronomy10091229

Auldist, M. J., Johnston, K. A., White, N. J., Fitzsimons, W. P., Boland, M. J. (2004). A comparison of the composition, coagulation characteristics and cheesemaking capacity of milk from Friesian and Jersey dairy cows. *Journal of Dairy Research*, *71*(1), 51-57. doi: 10.1017/s0022029903006575

Bach, K. D., Barbano, D. M., McArt, J. A. A. (2019). Association of mid-infrared-predicted milk and blood constituents with early-lactation disease, removal, and production outcomes in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, *102*(11), 10129-10139. doi: 10.3168/jds.2019-16926

Bach, K. D., Heuwieser, W., McArt, J. A. A. (2016). Comparison of 4 electronic handheld meters for diagnosing hyperketonemia in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *99*(11), 9136-9142. doi: 10.3168/jds.2016-11077

Belić, B., Cincović, M., Lakić, I., Đoković, R., Petrović, M., Ježek, J., Starič, J. (2018). Metabolic status of dairy cows grouped by anabolic and catabolic indicators of metabolic stress in early lactation. *Acta Scientiae Veterinariae*, *46*, 9-9. doi: 10.22456/1679-9216.89179

Bell, A. W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of Animal Science*, *73*(9), 2804-2819. doi: 10.2527/1995.7392804x

Bendixen, P. H., Vilson, B., Ekesbo, I., Åstrand, D. B. (1987). Disease frequencies in dairy cows in Sweden. IV. Ketosis. *Preventive Veterinary Medicine*, *5*(2), 99-109. doi: 10.1016/0167-5877(87)90015-8

Benedet, A., Manuelian, C. L., Zidi, A., Penasa, M., De Marchi, M. (2019). Invited review: β-hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. *Animal*, *13*(8), 1676-1689. doi: 10.1017/S175173111900034X

Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. (2007). Biochemistry (loose-leaf). Macmillan.

Bisinotto, R. S., Greco, L. F., Ribeiro, E. S., Martinez, N., Lima, F. S., Staples, C. R., ... Santos, J. E. P. (2018). Influences of nutrition and metabolism on fertility of dairy cows. *Animal Reproduction (AR)*, *9*(3), 260-272.

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. doi: 10.14202/vetworld.2016.1242-1247

Bosenberg AT, Brock-Utne JG, Gaffin SL, Wells MT, Blake GT.1988.Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. *Journal of Applied Physiology*, 65(1): 106-108. doi: 10.1152/jappl.1988.65.1.106

Bradford, B. J., Swartz, T. H. (2020). Following the smoke signals: inflammatory signaling in metabolic homeostasis and homeorhesis in dairy cattle. *Animal*, 14(S1), s144-s154. doi: 10.1017/S1751731119003203

Bradford, B. J., Mamedova, L. K., Minton, J. E., Drouillard, J. S., Johnson, B. J. (2009). Daily injection of tumor necrosis factor-α increases hepatic triglycerides and alters transcript abundance of metabolic genes in lactating dairy cattle. *The Journal of Nutrition*, 139(8), 1451-1456. doi:10.3945/jn.109.108233

Brodzki, P., Marczuk, J., Lisiecka, U., Szczubiał, M., Brodzki, A., Gorzkoś, H., Kulpa, K. (2021). Comparative evaluation of cytokine and acute-phase protein concentrations in sera of dairy cows with subclinical and clinical ketosis as a different view of the causes of the disease. *Veterinary World*, 14(6), 1572.

Brodzki, P., Marczuk, J., Lisiecka, U., Szczubiał, M., Brodzki, A., Gorzkoś, H., Kulpa, K. (2021). Comparative evaluation of cytokine and acute-phase protein concentrations in sera of dairy cows with subclinical and clinical ketosis as a different view of the causes of the disease. *Veterinary World*, 14(6), 1572. doi: 10.14202/vetworld.2021.1572-1578

Brunner, N., Groeger, S., Canelas Raposo, J., Bruckmaier, R. M., Gross, J. J. (2019). 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. doi: 10.1093/tas/txy102

Burton, A. M., Else, K. J., Irving, J., Mair, I., Shultz, S. (2025). Antibodies and Inflammation: Fecal Biomarkers of Gut Health in Domestic Ruminants. *Journal of Experimental Zoology* Part A: Ecological and Integrative Physiology. doi: 10.1002/jez.2896

Busato, A., Faissler, D., Küpfer, U., Blum, J. W. (2002). Body condition scores in dairy cows: associations with metabolic and endocrine changes in healthy dairy cows. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, *49*(9), 455-460. doi: 10.1046/j.1439-0442.2002.00476.x

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. doi:10.3168/jds.2021-21539

Cao, Y., Zhang, J., Yang, W., Xia, C., Zhang, H. Y., Wang, Y. H., Xu, C. (2017). Predictive value of plasma parameters in the risk of postpartum ketosis in dairy cows. *Journal of Veterinary Research*, *61*(1), 91-95. doi: 10.1515/jvetres-2017-0011

Čejna, V., Chládek, G. (2005). The importance of monitoring changes in milk fat to milk protein ratio in Holstein cows during lactation. *Journal of Central European Agriculture*, *6*(4), 539-546.

Chandler, T. L., Pralle, R. S., Dórea, J. R. R., Poock, S. E., Oetzel, G. R., Fourdraine, R. H., White, H. M. (2018). Predicting hyperketonemia by logistic and linear regression using test-day milk and performance variables in early-lactation Holstein and Jersey cows. *Journal of Dairy Science*, *101*(3), 2476-2491. doi: 10.3168/jds.2017-13209

Cotter, D. G., Ercal, B., Huang, X., Leid, J. M., d’Avignon, D. A., Graham, M. J., ... Crawford, P. A. (2014). Ketogenesis prevents diet-induced fatty liver injury and hyperglycemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(12), 5175-5190. doi: 10.1172/JCI76388

Dahia, V. (2024). The Role Of Zonulin-Mediated Gut Permability In IBD. <https://www.usbiotek.com/blog/the-role-of-zonulin> adresinden erişildi.

Daradics, Z., Crecan, C. M., Rus, M. A., Morar, I. A., Mircean, M. V., Cătoi, A. F., ... Cătoi, C. (2021). Obesity-related metabolic dysfunction in dairy cows and horses: Comparison to human metabolic syndrome. *Life*, 11(12), 1406. doi:10.3390/life11121406

De Koster, J. D., Opsomer, G. (2013). Insulin resistance in dairy cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, *29*(2), 299-322. doi: 10.1016/j.cvfa.2013.04.002

De Koster, J., Hostens, M., Van Eetvelde, M., Hermans, K., Moerman, S., Bogaert, H., ... Opsomer, G. (2015). Insulin response of the glucose and fatty acid metabolism in dry dairy cows across a range of body condition scores. *Journal of Dairy Science*, *98*(7), 4580-4592. doi: 10.3168/jds.2015-9341

De Marchi, M., Bittante, G., Dal Zotto, R., Dalvit, C., Cassandro, M. (2008). Effect of Holstein Friesian and Brown Swiss breeds on quality of milk and cheese. *Journal of Dairy Science*, *91*(10), 4092-4102. doi: 10.3168/jds.2007-0788

De Marchi, M., Toffanin, V., Cassandro, M., Penasa, M. (2014). Invited review: Mid-infrared spectroscopy as phenotyping tool for milk traits. *Journal of Dairy Science*, *97*(3), 1171-1186. doi: 10.3168/jds.2013-6799

Đoković, R., Ilić, Z., Kurćubić, V., Petrović, M., Cincović, M., Petrović, M. P., Caro, P. V. (2019). Diagnosis of subclinical ketosis in dairy cows. *Biotechnology in Animal Husbandry*, *35*(2), 111-125. doi: 10.2298/BAH1902111D

Drackley, J. K. (1999). Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier?. *Journal of Dairy Science*, *82*(11), 2259-2273. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75474-3

Drackley, J. K., Overton, T. R., Douglas, G. N. (2001). Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, *84*, E100-E112. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(01)70204-4

Dubuc, J., Buczinski, S. (2018). Cow-and herd-level prevalence of hypoglycemia in hyperketonemic postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101(4), 3374-3379. doi:10.3168/jds.2017-13773

Duffield, T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. Veterinary clinics of *north america*: *Food Animal Practice*, 16(2), 231-253. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30103-1

Duval, J. E., Fourichon, C., Madouasse, A., Sjöström, K., Emanuelson, U., Bareille, N. (2016). A participatory approach to design monitoring indicators of production diseases in organic dairy farms. *Preventive Veterinary Medicine*, 128, 12-22. doi:10.1016/j.prevetmed.2016.04.001

Edmonson, A. J., Lean, I. J., Weaver, L. D., Farver, T., Webster, G. (1989). A body condition scoring chart for Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *72*(1), 68-78. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(89)79081-0

El Asmar, R., Panigrahi, P., Bamford, P., Berti, I., Not, T., Coppa, G. V., ... Fasano, A. (2002). Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*, 123(5), 1607-1615. doi:10.1053/gast.2002.36578

Emmanuel, D. G. V., Madsen, K. L., Churchill, T. A., Dunn, S. M., Ametaj, B. N. (2007). Acidosis and lipopolysaccharide from Escherichia coli B: 055 cause hyperpermeability of rumen and colon tissues. *Journal of Dairy Science*, 90(12), 5552-5557. doi:10.3168/jds.2007-0257

Erb, H. N., Martin, S. W. (1978). Age, breed and seasonal patterns in the occurrence of ten dairy cow diseases: a case control study. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, *42*(1), 1.

Erdogan, S., Ural, K., Erdogan, H., Ural, D. A., Gultekin, M., Pasa, S. (2021). Interpretation of 25-OH-D3, NEFA, and calcium correlations among cow and calf pairs. *Medycyna Weterynaryjna*, 77(04). doi :10.21521/mw.6511

Erdoğan, S., Ural, D. A. (2020). Assessing the correlation between metabolic parameters and risk factors in transition cows. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 5(3), 106-113. doi:10.31797/vetbio.779278

Erdoğan, S., Ural, K. (2021). Evaluation of some metabolic profile parameters in transition cows: thresholds for estimating postpartum diseases in Aydin province. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 24(1). doi: 10.15547/bjvm.2318

Fadul-Pacheco, L., Lacroix, R., Séguin, M., Grisé, M., Vasseur, E., Lefebvre, D. M. (2018). Characterization of milk composition and somatic cell count estimates from automatic milking systems sensors.

Fan, Y., Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55-71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9

Fernandez, M. S., Pearce, S. C., Gabler, N. K., Patience, J. F., Wilson, M. E., Socha, M. T., ... Baumgard, L. H. (2014). Effects of supplemental zinc amino acid complex on gut integrity in heat-stressed growing pigs. *Animal*, 8(1), 43-50. doi:10.1017/S1751731113001961

Fox, F. H. (1971). Clinical diagnosis and treatment of ketosis. *Journal of Dairy Science*, 54(6), 974-978. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(71)85953-2

Fukao, T., Mitchell, G., Sass, J. O., Hori, T., Orii, K., Aoyama, Y. (2014). Ketone body metabolism and its defects. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37, 541-551. doi: 10.1007/s10545-014-9704-9

Furken, C., Nakao, T., Hoedemaker, M. (2015). Energy balance in transition cows and its association with health, reproduction and milk production. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere/Nutztiere*, *43*(06), 341-349. doi: 10.15653/TPG-150371

Gao, W., Du, X., Lei, L., Wang, H., Zhang, M., Wang, Z., ... Li, X. (2018). NEFA‐induced ROS impaired insulin signalling through the JNK and p38MAPK pathways in non‐alcoholic steatohepatitis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *22*(7), 3408-3422. doi: 10.1111/jcmm.13617

García, A., Cardoso, F. C., Campos, R., Thedy, D. X., González, F. H. (2011). Metabolic evaluation of dairy cows submitted to three different strategies to decrease the effects of negative energy balance in early postpartum. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 31, 11-17. doi: 10.1590/S0100-736X2011001300003

Gillund, P., Reksen, O., Gröhn, Y. T., Karlberg, K. (2001). Body condition related to ketosis and reproductive performance in Norwegian dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *84*(6), 1390-1396. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(01)70170-1

Gordon, J. L., LeBlanc, S. J., Duffield, T. F. (2013). Ketosis treatment in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, *29*(2), 433-445. doi: 10.1016/j.cvfa.2013.03.001

Goto, Y., Ivanov, I. I. (2013). Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal–host immune crosstalk. *Immunology and Cell Biology*, 91(3), 204-214. doi: 10.1038/icb.2012.80.

Grelet, C., Bastin, C., Gelé, M., Davière, J. B., Johan, M., Werner, A., ... Dehareng, F. (2016). Development of Fourier transform mid-infrared calibrations to predict acetone, β-hydroxybutyrate, and citrate contents in bovine milk through a European dairy network. *Journal of Dairy Science*, *99*(6), 4816-4825. doi: 10.3168/jds.2015-10477

Gross, J. J., Bruckmaier, R. M. (2019). Metabolic challenges in lactating dairy cows and their assessment via established and novel indicators in milk. *Animal*, *13*(S1), s75-s81. doi: 10.1017/S175173111800349X

Gross, J., van Dorland, H. A., Bruckmaier, R. M., Schwarz, F. J. (2011). Performance and metabolic profile of dairy cows during a lactational and deliberately induced negative energy balance with subsequent realimentation. *Journal of Dairy Science*, *94*(4), 1820-1830. doi: 10.3168/jds.2010-3707

Gross, J., van Dorland, H. A., Bruckmaier, R. M., Schwarz, F. J. (2011). Milk fatty acid profile related to energy balance in dairy cows. *Journal of Dairy Research*, *78*(4), 479-488. doi: 10.1017/S0022029911000550

Gruber, S., Mansfeld, R. (2019). Herd health monitoring in dairy farms–discover metabolic diseases. An overview. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere/Nutztiere*, *47*(04), 246-255. doi: 10.1055/a-0949-1637

Grummer, R. R. (1993). Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 76(12), 3882-3896. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(93)77729-2

Guliński, P. (2021). Ketone bodies–causes and effects of their increased presence in cows’ body fluids: A review. *Veterinary World*, 14(6), 1492. doi: 10.14202/vetworld.2021.1492-1503

Ha, S., Kang, S., Han, M., Lee, J., Chung, H., Oh, S. I., ... Park, J. (2022). Predicting ketosis during the transition period in Holstein Friesian cows using hematological and serum biochemical parameters on the calving date. *Scientific Reports*, 12(1), 853. doi: 10.1038/s41598-022-04893-w

Ha, S., Kang, S., Jung, M., Kim, S. B., Hwang, S., Lee, J., ... Park, J. (2025). Changes in haematological and serum biochemical parameter concentrations from the day of calving to ketosis onset in Holstein dairy cows during the postpartum period. *Irish Veterinary Journal*, 78, 8. doi:10.1186/s13620-025-00293-4

Herdt, T. H. (1988). Fatty liver in dairy cows*. The Veterinary Clinics of North America*. *Food Animal Practice*, 4(2), 269-287. doi: 10.1016/s0749-0720(15)31048-3

Herdt, T. H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *16*(2), 215-230. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30102-x

Heuer, C., Schukken, Y. H., Dobbelaar, P. (1999). Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *Journal of Dairy Science*, *82*(2), 295-304. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75236-7

Holtenius, P., Holtenius, K. (1996). New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. *Journal of Veterinary Medicine* series A, 43(1‐10), 579-587. doi: 10.1111/j.1439-0442.1996.tb00491.x

Holzhauer, M., Valarcher, J. F. (2024). Literature Review and Metanalysis of Fatty Liver Syndrome in Dairy Cows and Evalu-ation of Reference Values of Triacyl Glycerides in Liver and NEFA, BHB, Glucose and Insulin in Serum. *Curr Trends Intern Med*, 8, 213 doi: 10.29011/2638-003X.100113

Ilan, Y. (2012). Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of Gastroenterology*: WJG, 18(21), 2609. doi: 10.3748/wjg.v18.i21.2609

Ingvartsen, K. L. (2006). Feeding-and management-related diseases in the transition cow: Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Animal Feed Science and Technology*, *126*(3-4), 175-213. doi: 10.1016/j.anifeedsci.2005.08.003

Jenkins, N. T., Peña, G., Risco, C., Barbosa, C. C., Vieira-Neto, A., Galvão, K. N. (2015). Utility of inline milk fat and protein ratio to diagnose subclinical ketosis and to assign propylene glycol treatment in lactating dairy cows. *The Canadian Veterinary Journal*, *56*(8), 850.

Jensen, H. B., Poulsen, N. A., Andersen, K. K., Hammershøj, M., Poulsen, H. D., Larsen, L. B. (2012). Distinct composition of bovine milk from Jersey and Holstein-Friesian cows with good, poor, or noncoagulation properties as reflected in protein genetic variants and isoforms. *Journal of Dairy Science*, *95*(12), 6905-6917. doi: 10.3168/jds.2012-5675

Kamphuis, C., Rue, B. D., Eastwood, C. R. (2016). Field validation of protocols developed to evaluate in-line mastitis detection systems. *Journal of Dairy Science*, *99*(2), 1619-1631. doi: 10.3168/jds.2015-10253

Kaufman, E. I., LeBlanc, S. J., McBride, B. W., Duffield, T. F., DeVries, T. J. (2016). Association of rumination time with subclinical ketosis in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *99*(7), 5604-5618. doi: 10.3168/jds.2015-10509

Khafipour, E., Krause, D. O., Plaizier, J. C. (2009). Alfalfa pellet-induced subacute ruminal acidosis in dairy cows increases bacterial endotoxin in the rumen without causing inflammation. *Journal of Dairy Science*, 92(4), 1712-1724. doi: 10.3168/jds.2008-1656

King, M. T. M., Duffield, T. F., DeVries, T. J. (2019). Assessing the accuracy of inline milk fat-to-protein ratio data as an indicator of hyperketonemia in dairy cows in herds with automated milking systems. *Journal of Dairy Science*, *102*(9), 8417-8422. doi: 10.3168/jds.2018-16070

Kleppe, B. B., Aiello, R. J., Grummer, R. R., Armentano, L. E. (1988). Triglyceride accumulation and very low density lipoprotein secretion by rat and goat hepatocytes in vitro. *Journal of Dairy Science*, 71(7), 1813-1822. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(88)79750-7

Klevenhusen, F., Humer, E., Metzler-Zebeli, B., Podstatzky-Lichtenstein, L., Wittek, T., Zebeli, Q. (2015). Metabolic profile and inflammatory responses in dairy cows with left displaced abomasum kept under small-scaled farm conditions. *Animals*, *5*(4), 1021-1033. doi: 10.3390/ani5040396

Knegsel, A. V., Hammon, H. M., Bernabucci, U., Bertoni, G., Bruckmaier, R. M., Goselink, R. M., ... Vuuren, A. V. (2014). Metabolic adaptation during early lactation: key to cow health, longevity and a sustainable dairy production chain. *CABI Reviews*, (2014), 1-15. doi: 10.1079/PAVSNNR20149002

Krogh, M. A., Toft, N., Enevoldsen, C. (2011). Latent class evaluation of a milk test, a urine test, and the fat-to-protein percentage ratio in milk to diagnose ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *94*(5), 2360-2367. doi: 10.3168/jds.2010-3816

Kvidera, S. K., Dickson, M. J., Abuajamieh, M., Snider, D. B., Fernandez, M. S., Johnson, J. S., Baumgard, L. H. (2017a). Intentionally induced intestinal barrier dysfunction causes inflammation, affects metabolism, and reduces productivity in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 100(5), 4113-4127. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.09.015

Kvidera, S. K., Horst, E. A., Fernandez, M. S., Abuajamieh, M., Ganesan, S., Gorden, P. J., Baumgard, L. H. (2017b). Characterizing effects of feed restriction and glucagon-like peptide 2 administration on biomarkers of inflammation and intestinal morphology. *Journal of Dairy Science*, 100(11), 9402-9417. doi: 10.3168/jds.2017-13229

Lambert GP, Gisolfi CV, Berg DJ, Moseley PL, Oberley LW, Kregel KC.1985.Selected contribution: hyperthermia-induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stress. *Journal of Applied Physiology*,92: 1750–1761. doi: 10.1152/japplphysiol.00787.2001

Larsen, M., Kristensen, N. B. (2009). Effect of abomasal glucose infusion on splanchnic amino acid metabolism in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *92*(7), 3306-3318. doi: 10.3168/jds.2008-1889

Larsen, M., Kristensen, N. B. (2013). Precursors for liver gluconeogenesis in periparturient dairy cows. *Animal*, *7*(10), 1640-1650. doi: 10.1017/S1751731113001171

Larsen, T., Nielsen, N. I. (2005). Fluorometric determination of β-hydroxybutyrate in milk and blood plasma. *Journal of Dairy Science*, *88*(6), 2004-2009. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(05)72876-9

LeBlanc, S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development*, *56*(S), S29-S35. doi: 10.1262/jrd.1056s29

LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., Duffield, T. F. (2005). Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 88(1), 159-170. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72674-6

Lei, M. A. C., Simões, J. (2021). Invited review: ketosis diagnosis and monitoring in high-producing dairy cows. *Dairy*, 2(2), 303-325 doi: 10.3390/dairy2020025

Lei, M. A. C., Simões, J. (2021). Milk beta-hydroxybutyrate and fat to protein ratio patterns during the first five months of lactation in Holstein dairy cows presenting treated left displaced abomasum and other post-partum diseases. *Animals*, *11*(3), 816. doi: 10.3390/ani11030816

Li, K., Wang, W. H., Wu, J. B., Xiao, W. H. (2023). Β-hydroxybutyrate: A crucial therapeutic target for diverse liver diseases. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 165, 115191. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115191

Liang, D., Arnold, L. M., Stowe, C. J., Harmon, R. J., Bewley, J. M. (2017). Estimating US dairy clinical disease costs with a stochastic simulation model. *Journal of Dairy Science*, 100(2), 1472-1486. doi: 10.3168/jds.2016-11565

Lindmark Månsson, H. (2008). Fatty acids in bovine milk fat. *Food Nutrition Research*, *52*(1), 1821. doi: 10.3402/fnr.v52i0.1821

Littledike, E. T., Young, J. W., Beitz, D. C. (1981). Common metabolic diseases of cattle: ketosis, milk fever, grass tetany, and downer cow complex. *Journal of Dairy Science*, 64(6), 1465-1482. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(81)82715-4

Liu, J. H., Xu, T. T., Liu, Y. J., Zhu, W. Y., Mao, S. Y. (2013). A high-grain diet causes massive disruption of ruminal epithelial tight junctions in goats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305(3), R232-R241. doi: 10.1152/ajpregu.00068.2013

Loiklung, C., Sukon, P., Thamrongyoswittayakul, C. (2022). Global prevalence of subclinical ketosis in dairy cows: A systematic review and meta-analysis. *Research in Veterinary Science,* 144, 66-76. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.01.003

Lucey, S., Rowlands, G. J., Russell, A. M. (1986). Short-term associations between disease and milk yield of dairy cows. *Journal of Dairy Research*, 53(1), 7-15. doi: 10.1017/S0022029900024602

Luk GD, Bayless TM, Baylin SB. 1980. Diamine oxidase (histaminase). A circulating marker for rat intestinal mucosal maturation and integrity. *J Clin Invest*, 66, 66-70. doi: 10.1172/JCI109836

Luo, Z., Du, Z., Huang, Y., Zhou, T., Wu, D., Yao, X., ... Cao, S. (2024). Alterations in the gut microbiota and its metabolites contribute to metabolic maladaptation in dairy cows during the development of hyperketonemia. *Msystems*, 9(4), e00023-24. doi: 10.1128/msystems.00023-24

Luo, Z., Yong, K., Du, Z., Huang, Y., Zhou, T., Ma, L., ... Cao, S. (2023). Association between tryptophan metabolism and inflammatory biomarkers in dairy cows with ketosis. *Metabolites*, 13(3), 333. doi: 10.3390/metabo13030333

Luo, Z., Yu, S., Zeng, W., Zhou, J. (2021). Comparative analysis of the chemical and biochemical synthesis of keto acids. *Biotechnology Advances*, 47, 107706. doi: 10.1016/j.biotechadv.2021.107706

Mann, S., McArt, J., Abuelo, A. (2019). Production‐related metabolic disorders of cattle: ketosis, milk fever and grass staggers. *In Practice*, 41(5), 205-219. doi: 10.1136/inp.l3041

Mann, S., Yepes, F. L., Duplessis, M., Wakshlag, J. J., Overton, T. R., Cummings, B. P., Nydam, D. V. (2016). Dry period plane of energy: Effects on glucose tolerance in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 99(1), 701-717. doi: 10.3168/jds.2015-9908

Mann, S., Yepes, F. L., Overton, T. R., Wakshlag, J. J., Lock, A. L., Ryan, C. M., Nydam, D. V. (2015). Dry period plane of energy: Effects on feed intake, energy balance, milk production, and composition in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *98*(5), 3366-3382. doi: 10.3168/jds.2014-9024

Mauvais-Jarvis, F., Sobngwi, E., Porcher, R., Riveline, J. P., Kevorkian, J. P., Vaisse, C., ... Gautier, J. F. (2004). Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of β-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*, 53(3), 645-653. doi: 10.2337/diabetes.53.3.645

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. doi: 10.3168/jds.2012-5443

McArt, J. A. 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. doi: 10.3168/jds.2012-5681

McArt, J. A. 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. doi: 10.3168/jds.2014-8740

McArt, J. A., Nydam, D. V., Oetzel, G. R., Overton, T. R., Ospina, P. A. (2013). Elevated non-esterified fatty acids and β-hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. *The Veterinary Journal*, 198(3), 560-570. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.08.011

McDonald, C. J., Blankenheim, Z. J., Drewes, L. R. (2021). Brain endothelial cells: metabolic flux and energy metabolism. In *Physiology, Pharmacology and Pathology of the Blood-Brain Barrier* (pp. 59-79). Cham: *Springer International Publishing*. doi: 10.1007/164\_2021\_494

McDonald, P., Edwards, R. A., Greenhalgh, J. F. D., Morgan, C. A., Sinclair, L. A., Wilkinson, R. G. (2011). Microbial digestion in ruminants and other herbivores. *Animal Nutrition, 7th ed.; Prentice Hall/Pearson: Harlow, UK*, 171-186

McGrath AP, Hilmer KM, Collyer CA, Shepard EM, Elmore BO, Brown DE, et al. 2009. Structure and inhibition of human diamine oxidase. *Biochemistry*, 48, 9810-22. doi: 10.1021/bi9014192

Mekuriaw, Y. (2023). Negative energy balance and its implication on productive and reproductive performance of early lactating dairy cows. *Journal of Applied Animal Research*, 51(1), 220-229. doi: 10.1080/09712119.2023.2176859

Miettinen, P. V., Setälä, J. J. (1993). Relationships between subclinical ketosis, milk production and fertility in Finnish dairy cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, *17*(1-2), 1-8. doi: 10.1016/0167-5877(93)90049-Y

Mooli, R. G. R., Ramakrishnan, S. K. (2022). Emerging role of hepatic ketogenesis in fatty liver disease. *Frontiers in Physiology*, 13, 946474. doi: 10.3389/fphys.2022.946474

Mostert, P. F., Bokkers, E. A. M., Van Middelaar, C. E., Hogeveen, H., De Boer, I. J. M. (2018). Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model. *Animal*, *12*(1), 145-154. doi: 10.1017/S1751731117001306

Mostert, P. F., Van Middelaar, C. E., De Boer, I. J. M., Bokkers, E. A. M. (2018). The impact of foot lesions in dairy cows on greenhouse gas emissions of milk production. *Agricultural Systems*, 167, 206-212. doi: 10.1016/j.agsy.2018.09.006

Nousiainen, J., Shingfield, K. J., Huhtanen, P. (2004). Evaluation of milk urea nitrogen as a diagnostic of protein feeding. *Journal of Dairy Science*, *87*(2), 386-398. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73178-1

O'Hara, E., Neves, A. L., Song, Y., Guan, L. L. (2020). The role of the gut microbiome in cattle production and health: driver or passenger?. *Annual review of Animal Biosciences*, 8(1), 199-220. doi: 10.1146/annurev-animal-021419-083952

Oetzel, G. R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, *20*(3), 651-674. doi: 10.1016/j.cvfa.2004.06.006

Oetzel, G. R. (2007, September). Herd-level ketosis–diagnosis and risk factors. In *Preconference seminar C* (Vol. 7, pp. 67-91).

Ok, M., Yildiz, R., Hatipoglu, F., Baspinar, N., Ider, M., Üney, K., ... Terzi, F. (2020). Use of intestine-related biomarkers for detecting intestinal epithelial damage in neonatal calves with diarrhea. *American Journal of Veterinary Research*, 81(2), 139-146.

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. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, *29*(2), 387-412. doi: 10.1016/j.cvfa.2013.04.003

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. doi: 10.3168/jds.2017-13054

ÖRTLEK, O., ERDOĞAN, H., ALIC URAL, D., ERDOĞAN, S., URAL, K. (2019). Evaluation of the Relationship Between Rumen pH and Fecal Score in Cows with Subakut Ruminal Acidosis. doi: 10.24880/maeuvfd.433720

Paibomesai, M., Hussey, B., Nino-Soto, M., Mallard, B. A. (2013). Effects of parturition and dexamethasone on DNA methylation patterns of IFN-γ and IL-4 promoters in CD4+ T-lymphocytes of Holstein dairy cows. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 77(1), 54-62.

Palmquist, D. L., Jenkins, T. C. (2017). A 100-Year Review: Fat feeding of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(12), 10061-10077. doi: 10.3168/jds.2017-12924

Palmquist, D. L., Beaulieu, A. D., Barbano, D. M. (1993). Feed and animal factors influencing milk fat composition. *Journal of Dairy Science*, *76*(6), 1753-1771. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(93)77508-6

Pearce, S. C., Mani, V., Weber, T. E., Rhoads, R. P., Patience, J. F., Baumgard, L. H., Gabler, N. K. (2013). Heat stress and reduced plane of nutrition decreases intestinal integrity and function in pigs. *Journal of Animal Science*, 91(11), 5183-5193. doi: 10.2527/jas.2013-6759

Plaizier, J. C., Krause, D. O., Gozho, G. N., McBride, B. W. (2008). Subacute ruminal acidosis in dairy cows: The physiological causes, incidence and consequences. *The Veterinary Journal*, *176*(1), 21-31. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.12.016

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. doi: 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. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.07.010

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. doi: 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. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.07.010

Rathbun, F. M., Pralle, R. S., Bertics, S. J., Armentano, L. E., Cho, K., Do, C., ... White, H. M. (2017). Relationships between body condition score change, prior mid-lactation phenotypic residual feed intake, and hyperketonemia onset in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(5), 3685-3696. doi: 10.3168/jds.2016-12085

Renaud, D. L., Kelton, D. F., Duffield, T. F. (2019). Validation of a test-day milk test for β-hydroxybutyrate for identifying cows with hyperketonemia. *Journal of Dairy Science*, *102*(2), 1589-1593. doi: 10.3168/jds.2018-14778

Riboni, M. V., Meier, S., Priest, N. V., Burke, C. R., Kay, J. K., McDougall, S., ... Loor, J. J. (2015). Adipose and liver gene expression profiles in response to treatment with a nonsteroidal antiinflammatory drug after calving in grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(5), 3079-3085. doi: 10.3168/jds.2014-8579

Roche, J. R., Bell, A. W., Overton, T. R., Loor, J. J. (2013). Nutritional management of the transition cow in the 21st century–a paradigm shift in thinking. *Animal Production Science,* 53(9), 1000-1023. doi: 10.1071/AN12293

Roche, J. R., Kay, J. K., Friggens, N. C., Loor, J. J., Berry, D. P. (2013). Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, *29*(2), 323-336. doi: 10.1016/j.cvfa.2013.03.003

Roche, J. R., Kay, J. K., Friggens, N. C., Loor, J. J., Berry, D. P. (2013). Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 29(2), 323-336. doi:10.1016/j.cvfa.2013.03.003

Rodriguez, Z., Shepley, E., Endres, M. I., Cramer, G., Caixeta, L. S. (2022). Assessment of milk yield and composition, early reproductive performance, and herd removal in multiparous dairy cattle based on the week of diagnosis of hyperketonemia in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 105(5), 4410-4420. doi: 10.3168/jds.2021-20836

Sailer, K. J., Pralle, R. S., Oliveira, R. C., Erb, S. J., Oetzel, G. R., White, H. M. (2018). Validation of the BHBCheck blood β-hydroxybutyrate meter as a diagnostic tool for hyperketonemia in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *101*(2), 1524-1529. doi: 10.3168/jds.2017-13583

Santschi, D. E., Lacroix, R., Durocher, J., Duplessis, M., Moore, R. K., Lefebvre, D. M. (2016). Prevalence of elevated milk β-hydroxybutyrate concentrations in Holstein cows measured by Fourier-transform infrared analysis in Dairy Herd Improvement milk samples and association with milk yield and components. *Journal of Dairy Science*, *99*(11), 9263-9270. doi: 10.3168/jds.2016-11128

Schirmann, K., Weary, D. M., Heuwieser, W., Chapinal, N., Cerri, R. L. A., Von Keyserlingk, M. A. G. (2016). Rumination and feeding behaviors differ between healthy and sick dairy cows during the transition period. *Journal of Dairy Science*, *99*(12), 9917-9924. doi: 10.3168/jds.2015-10548

Schoultz, I., Keita, Å. V. (2020). The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability. *Cells*, 9(8), 1909. doi: 10.3390/cells9081909

Schröder, U. J., Staufenbiel, R. (2006). Invited review: Methods to determine body fat reserves in the dairy cow with special regard to ultrasonographic measurement of backfat thickness. *Journal of Dairy Science*, *89*(1), 1-14. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72064-1

Schwab, C. G., Broderick, G. A. (2017). A 100-Year Review: Protein and amino acid nutrition in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(12), 10094-10112. doi: 10.3168/jds.2017-13320

Schwelberger HG, Hittmair A, Kohlwein SD. 1998. Analysis of tissue and subcellular localization of mammalian diamine oxidase by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Inflamm Res*, 47, 60-1. doi: 10.1007/s000110050273

Seifi, H. A., LeBlanc, S. J., Vernooy, E., Leslie, K. E., Duffield, T. F. (2007). Effect of isoflupredone acetate with or without insulin on energy metabolism, reproduction, milk production, and health in dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 90(9), 4181-4191. doi: 10.3168/jds.2006-897

Serrenho, R. C., Williamson, M., Berke, O., LeBlanc, S. J., DeVries, T. J., McBride, B. W., Duffield, T. F. (2022). An investigation of blood, milk, and urine test patterns for the diagnosis of ketosis in dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 105(9), 7719-7727. doi: 10.3168/jds.2021-21590

Service, F. J. (1995). Hypoglycemic disorders. *New England Journal of Medicine*, 332(17), 1144-1152. doi: 10.1056/NEJM199504273321707

Shin, E. K., Jeong, J. K., Choi, I. S., Kang, H. G., Hur, T. Y., Jung, Y. H., Kim, I. H. (2015). Relationships among ketosis, serum metabolites, body condition, and reproductive outcomes in dairy cows. *Theriogenology*, *84*(2), 252-260. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.03.014

Sordillo, L. M., Raphael, W. (2013). Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 29(2), 267-278. doi: 10.1016/j.cvfa.2013.03.002

Stoakes, S. K., Nolan, E. A., Valko, D. J., Abuajamieh, M., Seibert, J. T., Fernandez, M. S., ... Baumgard, L. H. (2015). Characterizing the effect of feed restriction on biomarkers of leaky gut. *J. Dairy Sci*, 98, 274. doi: 10.3168/jds.2017-13229

Stoop, W. M., Bovenhuis, H., Heck, J. M. L., Van Arendonk, J. A. M. (2009). Effect of lactation stage and energy status on milk fat composition of Holstein-Friesian cows. *Journal of Dairy Science*, *92*(4), 1469-1478. doi: 10.3168/jds.2008-1468

Suthar, V. S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A., Heuwieser, W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *96*(5), 2925-2938. doi: 10.3168/jds.2012-6035

Tao, S., Duanmu, Y., Dong, H., Ni, Y., Chen, J., Shen, X., Zhao, R. (2014). High concentrate diet induced mucosal injuries by enhancing epithelial apoptosis and inflammatory response in the hindgut of goats., 9(10), e111596. doi: 10.1371/journal.pone.0111596

Tripathi, A., Lammers, K. M., Goldblum, S., Shea-Donohue, T., Netzel-Arnett, S., Buzza, M. S., ... Fasano, A. (2009). Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(39), 16799-16804. doi: 10.1073/pnas.0906773106

Tripathi, A., Lammers, K. M., Goldblum, S., Shea-Donohue, T., Netzel-Arnett, S., Buzza, M. S., ... Fasano, A. (2009). Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(39), 16799-16804. doi: 10.1073/pnas.0906773106

Tufarelli, V., Colonna, M. A., Losacco, C., Puvača, N. (2023). Biological health markers associated with oxidative stress in dairy cows during lactation period. *Metabolites*, 13(3), 405. doi: 10.3390/metabo13030405

Ural, D. A. (2022). Zonulin as a noninvasive selected biomarker of gut barrier function identify and debug calves suffering from diarrhea. *International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR)*, 5(3), 159-161.

Ural, D. A., Erdoğan, S. Aydın İlinde Yetiştirilen Siyah Alaca İneklerde Karşılaştırmalı Vücut Kondisyon Skoru İle NEFA Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 3(1), 23-34. doi:10.31797/vetbio.413010

Ural, D. A., Ural, K., Erdogan, H., Erdogan, S. (2021). Alterations in gut integrity due to heat stress among dairy cattle of Aydin city: analytical interpretation of zonulin levels within repetitive measurements. *International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR)*, 4(3), 111-114.

Urrutia, N. L., Harvatine, K. J. (2017). Acetate dose-dependently stimulates milk fat synthesis in lactating dairy cows. *The Journal of Nutrition*, 147(5), 763-769. doi: 10.3945/jn.116.245001

Van der Drift, S. G. A., Jorritsma, R., Schonewille, J. T., Knijn, H. M., Stegeman, J. A. (2012). Routine detection of hyperketonemia in dairy cows using Fourier transform infrared spectroscopy analysis of β-hydroxybutyrate and acetone in milk in combination with test-day information. *Journal of Dairy Science*, *95*(9), 4886-4898 doi:10.3168/jds.2011-4417

Van Haelst, Y. N. T., Beeckman, A., Van Knegsel, A. T. M., Fievez, V. (2008). Elevated concentrations of oleic acid and long-chain fatty acids in milk fat of multiparous subclinical ketotic cows. *Journal of Dairy Science*, *91*(12), 4683-4686. doi: 10.3168/jds.2008-1375

Vanholder, T., Papen, J., Bemers, R., Vertenten, G., Berge, A. C. B. (2015). Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *Journal of Dairy Science*, *98*(2), 880-888. doi: 10.3168/jds.2014-8362

Vicente, F., Rodríguez, M. L., Martínez-Fernández, A., Soldado, A., Argamentería, A., Peláez, M., de la Roza-Delgado, B. (2014). Subclinical ketosis on dairy cows in transition period in farms with contrasting butyric acid contents in silages. *The Scientific World Journal,* 2014. doi: 10.1155/2014/279614

Victoria Sanz Fernandez, M., Johnson, J. S., Abuajamieh, M., Stoakes, S. K., Seibert, J. T., Cox, L., ... Baumgard, L. H. (2015). Effects of heat stress on carbohydrate and lipid metabolism in growing pigs. *Physiological Reports*, *3*(2), e12315.

von Martels, J. Z., Bourgonje, A. R., Harmsen, H. J., Faber, K. N., Dijkstra, G. (2019). Assessing intestinal permeability in Crohn’s disease patients using orally administered 52Cr-EDTA. *PLoS One*, 14(2), e0211973. doi: 10.1371/journal.pone.0211973

White, H. M. (2015). The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows. *Animals*, *5*(3), 793-802. doi: 10.3390/ani5030384

Wu, G. (2020). Management of metabolic disorders (including metabolic diseases) in ruminant and nonruminant animals. *In Animal Agriculture* (pp. 471-491). Academic Press. doi: 10.3390/ani14050816

Yoon, J. T., Lee, J. H., Kim, C. K., Chung, Y. C., Kim, C. H. (2004). Effects of milk production, season, parity and lactation period on variations of milk urea nitrogen concentration and milk components of Holstein dairy cows. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, *17*(4), 479-484. doi: 10.5713/ajas.2004.479

Yu, H., Fan, M., Chen, X., Jiang, X., Loor, J. J., Aboragah, A., ... Du, X. (2022). Activated autophagy-lysosomal pathway in dairy cows with hyperketonemia is associated with lipolysis of adipose tissues. *Journal of Dairy Science*, 105(8), 6997-7010. Doi: 10.3168/jds.2021-21287

Zhang, G., Ametaj, B. N. (2020). Ketosis an old story under a new approach. *Dairy*, *1*(1), 5. doi: 10.3390/dairy1010005

Zhang, M., Zhang, S., Hui, Q., Lei, L., Du, X., Gao, W., ... Li, X. (2015). β-Hydroxybutyrate facilitates fatty acids synthesis mediated by sterol regulatory element-binding protein1 in bovine mammary epithelial cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *37*(6), 2115-2124. doi: 10.1159/000438569

Zhang, Q., Guo, X., Zheng, M., Chen, D., Chen, X. (2021). Altering microbial communities: a possible way of lactic acid bacteria inoculants changing smell of silage. *Animal Feed Science and Technology*, 279, 114998. doi: 10.1016/j.anifeedsci.2021.114998

Zhang, Z., Liu, G., Wang, H., Li, X., Wang, Z. (2012). Detection of Subclinical Ketosis in Dairy Cows. *Pakistan Veterinary Journal*, 32(2).

**EKLER**

**Ek 1.** Etik Kurul Belgesi

metin, mektup, harf, yazı tipi, el yazısı içeren bir resim

Açıklama otomatik olarak oluşturuldu

**metin, mektup, harf, ekran görüntüsü, yazı tipi içeren bir resim

Açıklama otomatik olarak oluşturuldu**

**ÖZ GEÇMİŞ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Soyadı, Adı** | : TURGUT Ahmet |
| **Uyruk** | : T.C. |
| **Doğum yeri ve tarihi** | : Aydın / 14.08.2000 |
| **Telefon** | : 0 541 445 4340 |
| **E-posta** | : frenahmett@gmail.com |
| **Yabancı dil** | : İngilizce |

**EĞİTİM**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Derece** | **Kurum** | **Mezuniyet tarihi** |
| Lisans | Aydın Adnan Menderes Üniversitesi/ Veteriner Fakültesi | 16.06.2023 |
|  |  |  |
|  |  |  |

**AKADEMİK YAYINLAR**

**1.** **MAKALELER**