



Periparturient Dönemde Süt Sığırlarında Sıklıkla Görülen Subklinik Metabolik Hastalıklara Güncel Yaklaşımlar

Kerim Emre YANAR^{1*}, Mustafa Sinan AKTAŞ¹

¹ Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Erzurum, Türkiye

Kerim Emre YANAR ORCID No: 0000-0001-7302-7077

Mustafa Sinan AKTAŞ ORCID No: 0000-0002-7206-5757

*Sorumlu yazar: emre.yanar@atauni.edu.tr

(Alınış: 22.10.2020, Kabul: 08.02.2021, Online Yayınlanma: 25.06.2021)

Anahtar

Kelimeler

Subklinik hipokalsemi, Subklinik ketozis, Subakut rumen asidozu, İnek, Geçiş dönemi.

Öz: Subklinik metabolik hastalıklar, klinik bulgu göstermeksizin, üreticilerde yüksek miktarda mali kayıplara veya optimalin altında üretime neden olan, metabolik süreçlerin bir veya daha fazlasına yönelik bozukluklardır. Daha çok periparturient (geçiş) dönemde sıklıkla görülen subklinik metabolik hastalıkların en yaygın olanları; subakut rumen asidozu, subklinik ketozis ve subklinik hipokalsemidir. Prevalansı ve insidansı dünya genelinde oldukça yüksek olan bu hastalıkların hem kendileri, hem de yatkınlığı artırdığı diğer hastalıklar nedeniyle (metritis, abomazum deplasmanı, klinik ketozis, kistik ovaryum, laminitis ve ruminitis) ciddi anlamda ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu derlemede subklinik metabolik hastalıkların etiyoloji ve patogenezi, prevelans ve seroprevalansları, periparturient dönem hastalıklarıyla ilişkili tanı yöntemleri, subklinik hastalıkların takip prosedürleri ve korunma yolları hakkında detaylı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Current Approaches to Common Subclinical Metabolic Diseases in Dairy Cattle During the Periparturient Period

Keywords

Subclinical hypocalcemia, Subclinical ketosis, Subacute rumen acidosis, Cow, Periparturient period.

Abstract: Subclinical metabolic diseases are disorders of one or more metabolic processes that cause high financial losses or sub-optimal production for producers without clinical signs. The most common subclinical metabolic diseases, which are mostly seen in the periparturient (transition) period; subacute rumen acidosis, subclinical ketosis and subclinical hypocalcemia. These diseases, which have a high prevalence and incidence worldwide, cause serious economic losses due to both themselves and other diseases that increase susceptibility (metritis, abomasum displacement, clinical ketosis, cystic ovary, laminitis and ruminitis). The aim of this review is to give detailed information about the etiology and pathogenesis of subclinical metabolic diseases, prevalence and seroprevalence, diagnostic methods associated with periparturient period diseases, follow-up procedures and prevention methods of subclinical diseases.

1. GİRİŞ

Uygulanan ıslah ve modern besleme yöntemlerinin bir sonucu olarak, günümüzde süt sığırlarının bireysel verim seviyelerinde sağlanan önemli artışlarla birlikte, metabolizma ve üreme hastalıklarına karşı daha hassas hale geldikleri bildirilmektedir [1]. Metabolik bozukluklar, metabolik süreçlerin bir veya daha fazlasına yönelik bozukluklardır. Söz konusu bu süreç, ya üretim aşamasında ya da dışkı olarak atılan metabolitlerin biyokimyasal dönüşümü sırasında meydana gelmektedir. Buradaki işlemlerden herhangi birinin işlevsel bozukluğu veya fizyolojik dengesizliği metabolik

hastalıkların veya bozuklukların meydana gelmesine neden olmaktadır [2].

Metabolik hastalıklar, yüksek süt verimli ineklerde özellikle laktasyon dönemlerinde subklinik olarak ortaya çıkmaktadır [3]. Genel olarak subklinik metabolik hastalıklar klinik hastalık riskini artıran, süt verimini düşüren, önemli ekonomik kayıplara yol açan, döl verim performansını olumsuz etkileyen ve kolay fark edilemeyen bozukluklardır [4].

Önemli subklinik metabolik hastalıklardan birisi olan subklinik ketozis nedeniyle 2018 yılında Hollanda'da yıllık vaka başına süt sığırlarında 83 € ile 175 € arası

ekonomik kaybın söz konusu olduğu Mostert et al. [5] tarafından rapor edilmiştir. Bu ekonomik kaybın %36'sı iki buzağılama arası geçen sürenin uzamasından, %24'ü düşen süt veriminden, %19'u veteriner tedavi masraflarından, %14'ü imha edilen (atılan) süttten, %6'sı da sürüden çıkarılma gibi nedenlerden gerçekleşmiştir. ABD ve Fransa'da ise yine aynı hastalık nedeniyle vaka başına sırasıyla 289 \$ ve 257 € luk ekonomik kayıpların söz konusu olduğu bildirilmiştir [6]. Diğer bir subklinik metabolik bozukluk olan subakut rumen asidozuna bağlı ekonomik kayıpların, ABD'de yıllık bazda toplam 500 milyon–1 milyar \$ olduğu ve bu hastalık nedeniyle ineklerin günlük masraflarının tahmini 1.12 \$ olduğunu bildirmektedir [7]. Ayrıca, subakut rumen asidozunun tek başına sebep olduğu yem alımındaki düşüşün et sığırlarında büyümedeki azalma sonucunda hayvan başına 10-13 \$ lık bir kayba yol açtığı, yine aynı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Yukarıda bahsedilen subklinik metabolik hastalıkların yanı sıra subklinik hipokalseminin de süt verimindeki düşüşlerden ve sürüden çıkarılan hayvanlar nedeniyle sebep olduğu ekonomik kaybın vaka başına 220 \$ olduğu rapor edilmiştir [8].

Bu derlemede, subakut rumen asidozu, subklinik ketozis ve subklinik hipokalseminin etiyolojisi, patogenezi, sürü takip prosedürleri, güncel laboratuvar tanı teknikleri, son yıllarda saha koşullarında kullanılan tanı test kitleri ve hayvan davranış ölçütlerinin bu subklinik metabolik hastalıklarla ilişkilerinin detaylı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. PERİPARTURİENT DÖNEM

Periparturient (geçiş) döneminin sınırları, farklı şekillerde ifade edilmesine rağmen, genellikle doğum öncesi ve sonrası 3 haftalık süreyi içine alan, gebeliğin sonları ile erken laktasyon dönemlerini kapsayan zaman dilimi olarak tanımlanmaktadır [9]. Süt sığırları kuru dönemde yüksek oranda selüloz içeren rasyonlarla beslenirken, doğumu takip eden dönemde selüloz oranı düşük ancak enerji oranı yüksek rasyonları tüketmeye başlarlar. Periparturient dönemde hayvanların karşılaştıkları en önemli zorluk maksimum süt veriminin sürdürülebilmesi için artan besin madde ihtiyaçlarının karşılanamamasıdır [10].

Periparturient dönem boyunca yüksek verimli süt ineklerinde yaşanan birtakım metabolik hastalık ve bozuklukların başlangıcını bu dönemde başlayan negatif enerji dengesi oluşturmaktadır [11]. Fetüsün gebeliğin son haftalarında artan besin madde gereksinimleri ile buzağılama sonrası başlayan laktasyonla beraber artan besin madde ihtiyaçları ve bu dönemde düşen yem tüketimi ile negatif enerji dengesi etkileri belirgin bir şekilde ortaya çıkmaya başlar. Hayvanlar artan enerji ihtiyacını karşılamak üzere vücut depo yağlarını mobilize ederek kan dolaşım sistemine esterleşmemiş yağ asidi (EYA) formunda aktarırlar. Negatif enerji balansının devam ettiği sürede, artan miktarlarda EYA'lar karaciğere gelmeye devam ederler. Karaciğerin lipid işleme kapasitesini aşan aşırı miktarlardaki EYA'ların buldukları dönemde, karaciğer bunların bir

kısmını keton bileşiklerine dönüştürerek uzaklaştırmaya çalışır. Bu durum ineklerin ketozis veya karaciğer yağlanma riskleri ile karşı karşıya gelmelerine neden olur [12, 13].

Periparturient dönem, laktasyonun diğer dönemleriyle karşılaştırıldığında özellikle fizyolojik olayların çok hızlı değişim göstermesi önemli problemler oluşturabilmektedir. Ayrıca, bu durum metabolik hastalıklara yol açan hormon ve metabolitlerin dengesizliğine de neden olabilmektedir [14]. Periparturient dönemde belirlenen ve en sık ortaya çıkan subklinik metabolik hastalıklar subklinik ketozis, subakut rumen asidosiz, subklinik hipokalsemidir [15].

3. SUBKLİNİK METABOLİZMA HASTALIKLARIN ETİYOLOJİ VE PATOGENEZLERİ

3.1. Subakut Rumen Asidozunun Etiyoloji ve Patogenezi

Subakut rumen asidozu, akut ve kronik dönem arasındaki, orta dereceli depresif ruminal pH (yaklaşık 5.5–5.0) dönemi olarak tanımlanır [16, 17]. Mevcut subakut rumen asidozu tanımları, rumen sıvısının pH'sına dayanmaktadır [18, 19]. Rumen pH'sı, uçucu yağ asitleri ve laktik asit gibi organik asitlerin rumende birikmesi ve rumen tamponlamasının yetersiz kaldığı durumlarda düşmektedir. Örneğin rumende tane yemler, yeşil otlardan daha fazla sindirilebildiğinden, fazla tane yem ve daha az yeşil ot ile beslenme, rumende uçucu yağ asitlerinin üretimini artıracaktır [20]. Bu durum subakut rumen asidozunun oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Tane yemlere bağlı subakut rumen asidozunun oluşumunda rumen, sekum ve dışkıdaki lipopolisakkarit endotoksinlerin (LPS) sayısında artış meydana getirmektedir. Bununla birlikte öğütülmüş yonca peletlerine dayalı beslenmeyle oluşan subakut rumen asidozunda kalın bağırsakta LPS oranı değişmezken sadece rumendeki LPS'de artışlar meydana gelmektedir. Ayrıca tane yeme bağlı oluşan subakut rumen asidozunda periferik kandaki akut faz proteinlerinde artışlar da görülmektedir. Bu durumun subakut rumen asidozunun oluşumunda rol oynayabilmektedir [21].

Ayrıca çiğneme süresinin tükürük üretimini artırdığı, tükürüğün de rumen fermantasyonu sırasında üretilen organik asitlerin nötralizasyonuna katkı sağlayan sodyum bikarbonat gibi inorganik tamponlar içerdiği bildirilmektedir [22]. Yem kaynakları arasında da farklı çiğnemeyi uyarma kapasiteleri mevcuttur. Bu durum yemin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Bu problemin üstesinden gelmek için fiziksel olarak etkili lif (peNDF) kavramı geliştirilmiştir. Bu ölçü, bir yemin rumende çiğneme ve tükürük tamponlamasını uyarma yeteneğini yansıtmaktadır [23]. Plaizier et al. [24] yapmış oldukları çalışmada kuru madde oranı %12,5 veya daha düşük peNDF'den oluşan diyetlerde subakut rumen asidozunun meydana geldiğini bildirmiştir.

Ek olarak rumen fermantasyonu sonucu oluşan asitlerin rumenden uzaklaştırılması, bu asitlerin emilim hızını

belirleyen rumen papillalarının boyutu ve yoğunluğuna bağlıdır [25]. Emilimdeki azalma (örneğin rumen pH'ına bağlı rumenitis veya parakeratoz), ineklerde subakut rumen asidozu oluşumuna katkı sağlamaktadır. Rumen papillalarının uzunluğu ve yoğunluğundaki azalmaya bağlı asitlerin absorpsiyon kapasitesi kuru dönemde %50 azalabildiğinden, yeni doğmuş inekler, orta ve geç laktasyondaki ineklere kıyasla daha yüksek subakut rumen asidozu riski altındadır [26].

3.2. Subklinik Ketozisin Etiyoloji ve Patogenezi

Süt inekleri, laktasyonun ilk dönemlerinde hakim olan negatif enerji dengesi nedeniyle belirgin bir metabolik yük altındadırlar, bu da onları bulaşıcı ve metabolik hastalıklara duyarlı hale getirir [27, 28]. Yemlerle alınan kalori miktarı ile kalori ihtiyacı arasındaki dengenin bozulması ile subklinik ve klinik ketozis ortaya çıkabilmektedir. Gebeliğin son dönemlerinde hayvanın enerji ihtiyacının normalden fazla olup, gebelik sonrası dönemde yem alımında azalmaya karşılık besin madde ihtiyacındaki artış önemli boyuttadır. Sağlıklı bir inekte gebelik sonrası 4. gün enerji ihtiyacı, yemden sağlanan enerjiden yaklaşık olarak %26 daha fazladır. Ayrıca kuru madde tüketimiyle elde edilen net enerjinin %97'si ve metabolik proteinin %83'ü süt üretimi için harcanmaktadır [29]. Doğumdan sonraki ilk haftalarda kolostrum ve süt ile yüksek miktarda laktoz üretildiği ve 30 litre süt veren bir inekte sütle atılan laktoz miktarının günde 1500 grama ulaştığı bildirilmektedir [30]. Dolayısıyla, gebeliğin son döneminde ve laktasyonun ilk döneminde hayvanların enerji ihtiyacının tam olarak karşılanması büyük önem taşır. Gebelik ve doğum sonrası tüketilen kalori miktarı ile vücudun enerji ihtiyacı arasındaki dengenin hayvanın aleyhine değişmesi halinde, organizma enerji ihtiyacını karaciğerde bulunan karbohidratlardan karşılamaya çalışır. Karaciğerde yeterli miktarda enerji kaynağı olmadığı zaman, organizma yağları parçalayarak glikoneojezis yolu ile enerji sağlama yoluna gider [31]. Ruminantlar yemdeki karbohidratları rumende fermentasyon sonucu parçalar, glikozu sentezler ve absorbe ederler [32]. Ergin hayvanlarda 50-100 gr glikoz sentezlenirken glikoz gereksinimi gebe ve laktasyondaki ineklerde daha fazladır. Bu ihtiyaç gebeliğin son 3 ayında %20-50 oranında artış göstermektedir. Söz konusu dönemde ve laktasyonun başında gereksinim karşılanamadığı için glikoz dengesi süratle bozulur. Hayvanlar enerji kaynağı olarak yağ dokularını ve daha sonra vücut proteinlerini harekete geçirerek glikoz sentezleme mekanizmasını devreye sokarlar [33]. İşte bu anda negatif enerji dengesine karşı organizmanın zayıf adaptif yanıtın bir sonucu olarak hiperketonemi meydana gelir ve karaciğerdeki EYA seviyesi en yüksek noktaya çıkar. Hiperketonemi, klinik olarak hayvanlarda iştahta azalma, kilo kaybı ve süt üretiminde azalma olarak ortaya çıkabilmektedir ancak ineklerin, ketozisin klinik belirtileri olmaksızın dolaşımdaki keton cisimlerinin artması olarak tanımlanan subklinik ketozisten muzdarip olma olasılığı çok yüksektir [34].

3.3. Subklinik Hipokalseminin Etiyoloji ve Patogenezi

Subklinik hipokalsemi laktasyonun yüksek seviyelere ulaşmasını büyük ölçüde engelleyen geçiş dönemi hastalığı olarak bilinmektedir. Laktasyonun ilk dönemlerinde subklinik hipokalsemiye bağlı yem alımı düşmekte ve vücutta büyük ölçüde yağ mobilizasyonu meydana gelmektedir [35].

Laktasyon başında ineklerin kan kalsiyum (Ca) seviyesindeki düşüşten korumak için mutlaka sütle atılan ekstrasellüler Ca'nın yerine ikame edilmesi gerekmektedir. İnekler bu işlemi kemiklerinden mobilize ettikleri Ca ile veya rasyonla aldıkları Ca'nın absorpsiyon etkinliğini artırarak yaparlar. Süt sığırları çoğu memeli hayvanlar gibi erken laktasyon döneminde Ca seviyesini normalde tutmak için kemiklerden Ca mobilize ederek laktasyonel osteoporosise girerler [36]. Bu durum laktasyonun ilerleyen dönemlerinde dönüşümlü olmak kaydıyla ilk ayda iskelet Ca'sının %9-13 oranında bir kaybına yol açar. Kemiklerden Ca'nın mobilizasyonu kan Ca seviyesi düştüğünde salgılanan paratiroid hormon sayesinde düzenlenir. Ca'nın renal tübüler reabsorpsiyonu paratiroid hormon tarafından artırılır. Ancak idrardan geri emilen Ca miktarı günlük olarak idrarla atılan Ca çok az bir miktardır. İkinci bir hormon 1,25-Dihidroksi Vitamin-D yemle alınan Ca'nın etkin bir şekilde absorpsiyonunu stimüle etmek için gereklidir [37]. Bu hormon böbreklerde artan paratiroid hormon seviyesine bir cevap olarak böbreklerde D vitamininden sentezlenir. Hipokalsemi sütle atılan Ca'nın diyet ve kemiklerden yeterli miktarda Ca mobilize edilemediği durumlarda meydana gelmektedir. Hipokalsemiye yol açan Ca homeostazisinin bozulmasına katkıda bulunan birçok beslenme faktörü bulunmaktadır [35]. Hastalığın oluşumunda rol oynayan ve hücresele seviyede Ca homeostazisini bozan başlıca nedenler metabolik alkaloz, hipomagnezemi, kuru dönemdeki hayvanların Ca'ca zengin rasyonlarla beslenmesi, D vitamini seviyesi, kalsitonin ve glikokortikoidlerin düzeyi örnek verilmektedir [38].

4. SUBKLİNİK HASTALIKLARIN PREVELANSI VE İNSİDANSI

Subakut rumen asidozunun insidansları (yeni hasta inek sayısının, risk altındaki ineklerin sayısına oranı, yeni vaka artış hızı) Kolombiya, Polonya, İran ve Mısır'da yetiştirilen süt sığırlarında sırasıyla %23,3, %44,0, %27,6 ve %26,3 olarak saptanmıştır [39-42]. ABD'de yapılan bir çalışmada, incelenen süt sığırlarının %19'unda erken laktasyon, %26'sının da orta laktasyon döneminde subakut rumen asidozunun şekillendiği bildirilmiştir [43]. Öte yandan Almanya'da yürütülen bir araştırmada da, subakut rumen asidozlu ineklerin insidansları erken ve orta laktasyon dönemlerinde sırasıyla %11 ve %18 olarak rapor edilmiştir [44]. Yurdumuzda, Aydın ilinde yapılan bir çalışmada, subakut rumen asidoz insidansı %8,25 olarak belirlenmiştir [45].

Dünyada farklı ülkelerde subklinik ketozisin bildirilen prevalansı (mevcut vaka sayısının örneklenen inek

sayısına oranı) ve insidansı önemli farklılıklar göstermektedir. Kolombiya ve Brezilya'da mera koşullarında yetiştirilen süt sığırlarında subklinik ketozis insidansının %25,3 ve %20,0 olduğu Daros et al. [46] ve Audor et al. [47] tarafından bildirilmiştir. Amerika ve Kanada'da yapılan ve laktasyonun 1. ve 2. haftalarında kanda Beta hidroksi bütirik asit (BHBA) seviyesi 1,2 mmol L-1 den yüksek olan ineklerin subklinik ketozis hastası olarak tanımlandığı çalışmalarda, subklinik ketozis insidansı sırasıyla %24 ve %25 olarak tespit edilmiştir [48, 49]. Amerika'da yapılan diğer bir çalışmada da, toplam 1717 inekten 741 inde (%43,2) kan BHBA seviyesinin deneme süresince en az bir defa 1,2 ile 2,9 mmol L-1 arasında değerler gösterdiği ve pik prevelans değerine (%28,9) doğumu takip eden 5. günde ulaştığı bildirilmiştir [50]. Dohoo et al. [51] Kanada'da yaptıkları bir çalışmada sütçü ineklerde maksimum subklinik vakalarına laktasyonun 3. veya 4. haftalarında en sık rastlanıldığını bildirmişken, son yıllarda yapılan çalışmalarda 5. günde pik seviyeye ulaşıldığı bildirilmiştir. Bu durum genetik ve besleme alanında sağlanan hızlı gelişmelerin bir sonucu olarak, yüksek süt verimine daha hızlı geçişin sonucunda metabolik zorlanmanın doğum sonrası daha yakın bir zamanda gerçekleşmesi ile açıklanabilir. Ülkemizde subklinik ketozisin prevelansının araştırıldığı çalışmalar bölgesel ve il bazlıdır. Şentürk ve ark. [52] yapmış oldukları çalışmada Akdeniz Bölgesindeki postpartum subklinik ketozis prevelansının %14,8, Ege Bölgesinin %16,6 ve Marmara Bölgesinin %22,3 olduğunu bildirmiştir. Başbug ve ark. [53] ise yaptıkları bir çalışmada Sivas yöresindeki subklinik ketozis prevelansının %12 olduğunu bildirmiştir.

Amerika'da yapılan ve subklinik hipokalsemi insidansının belirlendiği bir çalışmada, serum Ca seviyesi 2,0 mM un altında olan inekler hasta olarak belirlenmiş ve yaşla birlikte insidans değerlerinin 1. laktasyondan 6. laktasyona doğru sırasıyla %25, %41, %49, %51, %54 ve %42 olarak belirlenmiştir [54]. Ayrıca, yine Amerika'da yapılan başka bir çalışmada Kimura et al. [55] ikinci laktasyon ve sonrasındaki ineklerin %47 sinde, fizyolojik ve immun sistem fonksiyonlarını bozacak subklinik vakalarının görüldüğünü rapor etmişlerdir. Öte yandan, subklinik tanısı için minimum serum Ca sınır değerlerinin çeşitli çalışmalarda farklı seçilmesi nedeniyle insidans değerlerinin %20 ile %40 arasında değiştiği bildirilmiştir [4]. Yapılan literatür taramasında subklinik hipokalseminin ülkemizdeki prevelans ve insidansına yönelik herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

5. SUBKLİNİK METABOLİK HASTALIKLARIN PERİPARTURİENT DÖNEM HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLERİ

Geçiş döneminde, yukarıda belirtildiği gibi görülme ihtimali fazla olan subklinik metabolik hastalıklar, söz konusu dönemde bir takım diğer hastalıkların görülme riskini artırmaktadır. Örneğin Corium Ungulae'nin subakut, akut, kronik ve subklinik seyirli diffuz ve aseptik bir yangısı olarak bilinen laminitis, sığır yetiştiriciliğinde önemli bir sağlık ve hayvan refahı

sorunudur. Beslenme, özellikle subakut ve akut ruminal asidoz, laminitisle yakından ilişkilidir. Kesin olarak subakut rumen asidozu ve laminitis arasındaki ilişki aydınlatılmamış olsa da, subakut ve kronik laminitis olguları subakut rumen asidozlu ineklerde tırnaklarda renk kaybı, ülser, hemoroji ve yapısının bozulması şeklinde klinik bulgularla tanımlanmıştır [56]. Enemark et al. [57] sığırcılık işletmelerinde laminitis prevalansının %10'dan fazla olması durumunun, subakut rumen asidozlu bir sürüden şüphelenmeye yol açan önemli nedenler arasında sayılabileceğini bildirmiştir. Ayrıca laminitis sebepleri multifaktöriyel olup, genetik, ahırdaki gübre temizlik sistemleri ile enfeksiyöz hastalıkların olup olmaması, sürüdeki subakut rumen asidozunun tetiklediği laminitis prevalansını etkilemektedir. Periparturient dönemde görülen, diğer bir subklinik metabolik hastalık olan subklinik ketozis, klinik ketozis, metritis ve kistik ovaryum gibi hastalıklara zemin hazırlayarak üreme performansında düşüşlere yol açabilmektedir [58]. Ayrıca, subklinik ketozisli hayvanlarda hem mastitis hem de metritis insidansının önemli derecede yükseldiği ve mastitis ile metritis gibi periparturient dönemde önemli enfeksiyöz hastalıklara yatkınlığın arttığı Uyarlar ve ark. [59] tarafından rapor edilmiştir. Subklinik ketozise bağlı oluşan hiperketonemi ile metritis arasındaki pozitif ilişkinin nedeni olarak, doğumu takip eden ilk 1-2 hafta boyunca yem tüketiminin düşmesi ile kanda metritis için önemli bir risk kaynağı olan EYA ve BHBA seviyelerinin yükselmesi gösterilmiştir [60].

Subklinik ketozisin zemin hazırladığı bir diğer hastalık abomazum deplasmanı olup, kan BHBA konsantrasyonunun 1000 µmol L-1'nin üzerindeki seviyelerde abomazum deplasmanı riskinin arttığı bildirilmektedir [61]. Ayrıca, doğum sonrası ilk iki hafta, BHBA seviyesinin 1600 µmol L-1 veya üstünde olması durumunda da abomazum deplasmanı veya klinik ketozis şekillenme ihtimalinin üç kat arttığı da rapor edilmiştir [48]. Sığırlarda subklinik hipokalsemi durumunda kasların kontraksiyonu azalmakta, bu durum ketosiz ve abomazum deplasmanı riskini artırabilmektedir [35]. Martinez et al. [62] yaptıkları bir çalışmada, subklinik hipokalsemi hayvanlarda ketozis riskinin laktasyonun 7. gününde en yüksek seviyeye ulaştığını ve sağım sonrası meme sfinkterlerinin tam kapanmamasına bağlı olarak ineklerde mastitis insidansının yükseldiğini bildirmişlerdir. Kan Ca düzeyinin azalmasına bağlı olarak polimorfonükleer yangı hücrelerinde, hücre içi Ca seviyesi düşmektedir. Bunun sonucu olarak, fagositoz işleminin yavaşladığı, hücrel immun yanıtın olumsuz yönde etkilendiği ve sonuçta metritis ile mastitis riskinin artırdığı rapor edilmiştir [63, 64]. Aynı şekilde, Martinez et al. [62] subklinik hipokalsemi ile metritis arasında önemli bir bağlantının bulunduğunu bildirirken, Chapinal et al. [64] böyle bir ilişkinin mevcut olmadığını, ancak subklinik hipokalsemiye bağlı abomazum deplasmanı riskinde artışların bulunduğunu belirtmiştir. Öte yandan, LeBlanc et al. [61] serum Ca konsantrasyonu ile abomazum deplasmanı insidansı arasında bir korelasyon tespit edememişlerdir.

6. SUBKLİNİK METABOLİK HASTALIKLARDA GÜNCEL TANI YÖNTEMLERİ

Süt sığırı sürülerinde subakut rumen asidozunun tanısının güç olduğu, kesin sonuç veren sürü bazlı testlerin bulunmadığı daha çok erken laktasyon döneminde sürü problemi olarak ortaya çıkan bu hastalığın teşhisinde sürü performansı, klinik bulgular ve ölçülen rumen pH değerlerinin mutlaka bir arada değerlendirilerek sürü bazlı değerlendirmelerin yapılması gerektiği Oetzel et al. [65] tarafından bildirilmiştir. Öte yandan literatürde subakut rumen asidozu ile metabolik profil parametreleri arasındaki ilişki hakkında çok az veri mevcuttur. Subakut rumen asidozu, ortak klinik belirtiler olmadan ortaya çıkmakta ve çoğu zaman teşhis edilememektedir. Bilim adamlarının çoğu, subakut rumen asidozunun teşhisi için kan gazı analizine odaklanmış ve kan gazı analizinin, süt ineklerinde asidoz teşhisi için değerli bir araç olduğunu, rumen pH analizinden daha az invaziv bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak kan gazı analizinin yüksek maliyet gibi birçok sınırlaması olmakla birlikte çoğu çiftlikte de mevcut değildir [66]. Bu nedenle Gianesella et al. [67] ruminal hastalıklara ve bunların metabolik profil parametreleri üzerindeki spesifik etkilerine odaklanılmasını önermektedirler.

Subakut rumen asidozunun teşhisi klinik bulguların spesifik olmaması nedeniyle güçtür [7]. Spesifik olmayan klinik tabloyla birlikte yem analizleri, idrarın laboratuvar analizleri (renal düzenleyicinin kullanım yüksekliği konusunda yol gösterdiği için idrarda net asit-baz ifrazı ve idrar pH değerlerinin tayini), metabolik muayeneler (intraseküller asidoz hakkında aydınlatıcı olduğu için eritrosit hemolizatında baz fazlalığı tespiti; tampon sistemlerin kapasitesi hakkında bilgi verdiği için venöz kanda baz fazlalığı tespiti; kanda asidozun varlığı konusunda açıklayıcı bilgi sağladığı için venöz kanda pH değerinin tespiti) ile tanı konur. Hemen hemen bütün subakut rumen asidoz vakalarında pH değeri ve net asit-baz ifrazı değerinin klinik-şimik idrar muayenelerinde düştüğü, ayrıca kalsiuri, fosfaturi ve fenol kırmızısı yarı değer süresinin uzadığı gözlenir. Ancak farklı nedenlerin de asidüri meydana getirebileceği unutulmamalıdır. İdrarın pH'sının saptanmasındansa, idrarda inorganik fosfat ifrazının artışı nedeniyle, net asit-baz ifrazının hesaplanması daha doğru olmaktadır. Net asit-baz ifrazı tespitinin özellikle saha testi olarak daha uygun olduğu rapor edilmiştir [68]. Ruminosentez ile alınan rumen içeriğinin pH'sı 5,8'in üzerinde ise negatif, 5,5 veya altında ise subakut rumen asidozu pozitif olarak değerlendirilmelidir [69].

Sahada rumen pH'sını belirlemede yaygın olarak kullanılan teknikler rumenosentez ve oral sonda uygulamasıdır [70]. Oral sonda tekniğinde salya kontaminasyonunun sıklıkla olması nedeniyle rumenosentezin, ruminal pH'nın tespitinde oral sonda tekniğinden daha güvenilir bir uygulama olduğu Duffield et al. [19] tarafından bildirilmiştir. Subakut rumen asidozunun teşhisinde rumenosentez uygulaması yerine süt yağ oranı, kan laktat dehidrogenaz, BHBA ve fruktozamin, idrarda fosfor atılımı ile renal net asit baz

salınımının (NABE) incelendiği bir araştırmada bakılan parametrelerin subakut rumen asidozuna bağlı etkilenebileceği ancak rumen pH'sı hakkında net bilgi vermediği, subakut rumen asidozunun teşhisi için rumenosentez gibi çeşitli tanı uygulamalarının rutin olarak yapılması gerektiği bildirilmiştir [18]. AlZahal et al. [71] ise minimum ruminal pH değeri ile rumen sıcaklık derecesi arasında negatif bir ilişkinin olduğunu ve dolayısıyla ruminal sıcaklığın ruminal pH'yı ve subakut rumen asidozunun tanısı koymada potansiyel bir yöntem olarak kullanılabilirliğini ileri sürmüşlerdir. Brown et al. [72] subakut rumen asidozlu genç tosunlarda kan pH ve bikarbonat seviyesinin düştüğünü göstermiştir. Gül ve ark. [68] ise subakut rumen asidoz vakalarında uçucu yağ asitlerinin konsantrasyonunun yükseldiğini, süt yağı oranının azaldığını, hemogramda ise sürekli olmayan bir lenfositoz olduğunu bildirmişlerdir. Sahada kullanılabilen portatif cihazlar son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bai et al. [73] subakut rumen asidozuna bağlı artan histamin seviyesini belirlemek amacıyla organik bir yarı iletken dayalı empedimetrik histamin biyosensör geliştirmişler, düşük maliyetli ve yüksek ticari hacimli sensör üretiminin kapısını açmışlardır. Zabasta et al. ise [74] subakut rumen asidozunun erken tanısında rumen parametrelerinin izlenmesi için siber-fiziksel sistem geliştirmişlerdir. Bu sistemde süt ineklerinde subakut rumen asidozunun erken teşhisi için düşük güçteki kablosuz sensör ağ sisteminin bir prototipi oluşturulmuştur. Bu prototip pH ve sıcaklık sensörlü retikulo-ruminal bolus, bir mikro denetleyici, bir radyo vericisi ve bir güç kaynağı modülü içermektedir ancak uzun vadeli güç kaynağı sistemi oluşturmak için araştırmalar devam etmektedir.

Rumen pH'sı ile idrar pH'sı arasında pozitif bir ilişki olup, NABE değerlendirilmesinin idrarın pH ölçümünden daha doğru sonuç verdiği bildirilmektedir [75]. Sahada NABE'nin sığırlarda subakut rumen asidozunun izlenmesi açısından önemli bir yöntem olabileceği bildirilmiştir [7].

NEFA ve BHBA, geçiş dönemindeki sığırlarda yaygın olarak kullanılan negatif enerji dengesi ve ketozisin belirteçleridir [33]. Subklinik ketozisli ineklerde, kan örneklerinde bakılan BHBA konsantrasyonunun sınır değerleri 1,2-1,4 mmol L⁻¹ olarak bildirilirken serum NEFA için bu değer > 0,26 mmol L⁻¹ olarak belirlenmiş ve kandaki BHBA'ya kıyasla %82,54 duyarlılık ve %91,89 özgüllük göstermiştir [34, 76]. Ancak NEFA seviyelerinin araştırıldığı birçok çalışma olmasına rağmen, test maliyeti ve örnekleme zorluğu büyük ölçekli çalışmaların yapılmasına engel olmuştur [77].

BHBA seviyesinin tespiti geleneksel olarak laboratuvar koşullarında yoğun ve kalifiye iş gücü gerektiren yöntemlerle yapılmaktadır [78]. BHBA konsantrasyonunu tespit etmek için mevcut ticari kitler (Cayman Chemical® β -Hydroxybutyrate (Ketone Body) Colorimetric Assay Kit; Abcam's beta Hydroxybutyrate (beta HB) Assay; BHBA ELISA Kit from antibodies-online Cow (Bovine) kullanılmaktadır. Sahada kullanılabilen BHBA tespitine dayalı ticari ketozis kitleri (Ketolac, Biolab, München, Germany) mevcut olmasına

rağmen, bu kitler kısmi doğruluktadır (Sensivite idrarda $\leq 4,000$ μmol BHBA L-1, sütte 100 μmol BHBA L-1. Spesifite idrarda $\geq 4,000$ μmol BHBA L-1, sütte 200 μmol BHBA L-1) [79]. Çok yakın zamanda sahada kullanılmak üzere beşeri ketozis el dedektörleri de kullanılmaya başlanmıştır [80]. Beşeri el dedektörleriyle elde edilen veriler, laboratuvar da tespit edilen BHBA değerleriyle karşılaştırıldığında subklinik ketozis için BHBA konsantrasyonu ≥ 1200 μmol L-1 olarak kabul edildiğinde el dedektörünün sensitivitesinin %85, spesifitesinin %94 olduğu, laboratuvar eşliğinin ≥ 1400 μmol L-1'e yükseltildiğinde sensitivitenin %90, spesifitenin %98'e yükseldiği, beşeri el dedektörünün saha koşullarında subklinik ketozisi tespit etmek için hızlı ve güvenilir bir teşhis testi olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir [81]. Söz konusu test kiti özellikle insan kullanımı için dizayn edildiğinden Veteriner hekimlikte kullanımı sınırlı kalmış bu nedenle hayvanlara yönelik test kitlerinin geliştirilmesi amaçlı çalışmalar başlatılmıştır. Bu amaçla Weng et al. [82] yürüttükleri bir çalışmada hızlı, düşük maliyetli yüksek hassasiyet ve spesifiklikte subklinik ketozis tespitine yönelik bir biosensör geliştirmişlerdir. Düşük maliyetli ve minyatür hale getirilen optikal sensör kullanan çiplerle $0,05$ mM BHBA konsantrasyonları 1 dakika içerisinde tespit edilebilmektedir. Geliştirilen bu biyosensörün subklinik ketozisli süt ineklerinden alınan serum örneklerinin başarılı bir şekilde analizini yapabildiği, bu yolla elde edilen sonuçlar ile laboratuvar koşullarında yapılan analiz sonuçlarının benzer olduğu da bildirilmiştir.

İneklerde davranış ölçütlerinin hastalık riskini belirlemede kullanılabilmesi Huzzey et al. [83] tarafından ileri sürülmüştür. Goldhawk et al. [84] buzağılama döneminde kuru madde tüketiminde 1 kg'lık azalma ve yem yeme süresindeki 10 dakikalık azalma subklinik ketozis olma ihtimalini sırasıyla $2,2$ ve $1,9$ oranında artırdığını tespit etmişlerdir.

Subklinik hipokalsemi ise, kesin tanı serum Ca seviyesinin belirlenmesi ile konulmaktadır. Sığırlarda normal değer $9-12$ mg dl-1 iken, subklinik hipokalsemi vakalarında kanda toplam Ca konsantrasyonunun $1,38-2,0$ mmol L-1 ($5,5-8,0$ mg dL-1) seviyelerine indiği görülür [85]. Ayrıca Etlenen diamin tetra asetik asit (EDTA) miktarının ölçülmesi ile de tanı konulabileceği bildirilmiştir [86]. Son yıllarda yapılan çalışmalar, hayvan davranışlarından klinik ve subklinik hipokalsemi tanısının konulup konulamayacağı üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu kapsamda Hendriks et al. [87] yapmış oldukları bir çalışmada doğumun gerçekleştiği günde subklinik ($\text{Ca} > 1,4$ ve $< 2,0$ mmol L-1) ve klinik ($\text{Ca} \leq 1,4$ mmol L-1) hipokalsemili ineklerin, sağlıklı ($\text{Ca} \geq 2,0$ mmol L-1) ineklere kıyasla, dinlenme amaçlı duraklara istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla giriş çıkışı yaptığını (sağlıklı ineklerde $16,3$ -gün, subklinik hipokalsemili ineklerde $18,2$ -gün) bildirmiştir. Aynı çalışmada subklinik hipokalsemili ineklerin günlük adım sayısının sağlıklı ineklere göre sayısal olarak daha az olduğu rapor edilmiştir. Barraclough et al. [88] yukarıda belirtilen araştırma sonucundan farklı olarak sağlıklı ineklerde geçiş dönemi süresince adım sayısının azaldığını, subklinik hipokalsemili ineklerde ise adım

sayısının bu dönem boyunca sabit kaldığını tespit etmiştir. Son yıllarda yapılan diğer bir çalışmada kulak derisi sıcaklığı ile serum Ca konsantrasyonu arasındaki ilişki araştırılarak subklinik hipokalsemili ineklerin kulak derisi sıcaklığından yararlanılarak subklinik hipokalsemi tanısının konulabilmesi imkanları araştırılmıştır. Venjakob et al. [89] kulak sıcaklığının $0,39$ derece düşüşüne bağlı olarak serum Ca seviyesinin $0,1$ mmol L-1 azaldığını, ancak ortam sıcaklığının deri sıcaklığını etkilediğini ve bu nedenle pratik anlamda kullanılabilirliğinin güç olduğunu belirtmişlerdir.

7. SUBKLİNİK METABOLİK HASTALIKLARDA SÜRÜ TAKİP PROSEDÜRLERİ

Subklinik metabolik hastalıklar süt sığırları işletmelerinde infertilite ve süt veriminde azalma problemleri başta olmak üzere önemli ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Erken dönemde subklinik metabolik hastalıkların ortaya konulması, takibinin yapılması, beslenme ve fertilitite durumlarının değerlendirilmesi amacıyla dünyada ve ülkemizde birçok işletmede metabolik profil testleri yapılmaktadır [90]. Metabolik profil test, süt sığırlarının bazı kan biyokimyasal parametrelerinin yorumlanması temeline dayanır. Bu metabolitlerdeki normal limitlerden sapma ve anormalliklerin sebepleri araştırılarak değerlendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

7.1. Metabolik Profil Testte Değerlendirilen Parametreler

7.1.1. Enerji dengesinin değerlendirilmesi

Sürü bazlı metabolik profil değerlendirmelerinde geleneksel olarak, canlı ağırlık ve kondisyon değişiklikleri incelenmektedir. Ancak bu yöntem geçiş dönemi ele alındığında yeterli ve duyarlı bir yöntem olarak görülmemektedir [91]. Bu amaçla kullanılan parametreler BHBA, EYA, glikoz, kolesterol ve trigliseridlerdir. BHBA laktasyonun $5-50$. günler arası subklinik ketozisin belirlenmesinde önem taşır. Laktasyondaki sığırlarda 1 mmol L-1'nin altında, kurudaki sığırlarda $0,6$ mmol L-1'nin altında olmalıdır. $1,4$ mmol L-1'den fazla olduğunda klinik ketozis gelişme ihtimali yüksektir. Ayrıca BHBA konsantrasyonunun $1,0$ mmol L-1'den yüksek ineklerde abomazum deplasmanı görülme riski BHBA düzeyi düşük olanlardan $13,6$ kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [92]. Walsh et al. [93]'da laktasyonun 1 . haftası içerisinde serum BHBA düzeyi yüksek ineklerde %20 daha az gebe kalma oranı görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Doğumdan önceki $2-14$. günler arası ideal EYA seviyesi $0,4$ mmol L-1 iken laktasyondaki sığırlarda EYA konsantrasyonu $0,7$ mmol L-1'nin altında olmalıdır. Bu değerler üzeri sürüde negatif enerji dengesi, karaciğer yağlanması, subklinik ve klinik ketozisin gelişebileceğini düşündürmelidir [94].

Enerji dengesinin değerlendirilmesinde BHBA ve EYA kadar güvenli olmasa da kan glikoz düzeyi bakılabilecek

bir diğer parametre olup 45-75 mg dL-1 normal düzeyidir. Bu değerın altındaki veriler negatif enerji dengesi ve ketozis riskine işaret edebilir [90].

Sığırlarda normal kolesterol düzeyi 80-180 mg dL-1'dir. Bu değerin düşmesi anoreksi ve karaciğer yağlanması görüldür. Doğum öncesi sığırlarda serum kolesterol düzeyi artarken, karaciğer yağlanması, ketozis, abomazum deplasmanı ve retensiyon sekondinarium olgularında hipokolesterolemi meydana gelir. Serum kolesterol seviyesindeki bu düşüş karaciğer yağlanması tanısında önem taşır. Yüksek süt verimli ineklerde gelişen yağlı karaciğer, ketozis ve abomazumun sola deplasmanı gibi problemlerde kan trigliserid ve total kolesterol değerleri azalır [95].

7.1.2. Protein dengesinin değerlendirilmesi

Hayvanlardaki protein durumunu doğrudan yansıtabilen herhangi bir parametre bulunmamaktadır [91]. Bu sebeple total protein, albümin, globülin, üre ve süt üre nitrojen düzeyleri bu amaçla kullanılan parametrelerdir. Sığırlarda normal değeri 6,7-7,5 g dL-1 olan total protein, albümin ve globülin miktarlarının toplamından oluşur. Sığırlarda albüminin normal değeri 3-3,6 g dL-1 olup protein bakımından yetersiz beslenme, sindirim ve emilim bozuklukları ile aşırı albümin kaybı durumlarında hipoalbuminemi oluşur. Hipoalbuminemi sürü sağlığı için önemli problemlerden olan paratüberkülozis, salmonellozis ve paraziter hastalıklarda da şekillenmektedir [96].

Sığırlarda globülinlerin normal değeri 3,0-3,5 g dL-1 olup büyük bölümünü immunglobülinler oluşturur. Hipoglobulinemi yeni doğanların şiddetli enfeksiyonlarında ve pasif transfer yetmezliklerinde önemli bir bulgudur [97]. Öte yandan hiperglobulinemi yetişkinlerde kronik RPT, karaciğer apseleri ve kronik pnömoni gibi kronik yangısal hastalıklarda ortaya çıkar [69].

Süt sığırlarında kan üre ve süt üre nitrojen konsantrasyonları 7,5-31,5 mg dL-1 arasındadır. Optimum değerin 12-15 mg dL-1 arasında değiştiği bildirilmektedir [98].

7.1.3. Mineral dengesinin değerlendirilmesi

Kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor ve magnezyum bu amaçla değerlendirilmede kullanılan minerallerdir. Sığırlarda normal serum Ca düzeyi 9,7-12,4 mg dL-1'dir. Gebeliğin son ayında kalsiyum fosfor oranı 2 1-1'den fazla olan rasyon ile besleme, gebelik döneminde fosfor eksiliğine sebep olan beslenme şekilleri, gebeliğin son aylarında aşırı beslenerek karaciğer yağlanması da hipokalsemi riskini artırır. Yüksek süt verimli ineklerde görülen hipokalsemi, retensiyon sekondinarium, mastitis ve abomazum deplasmanları gibi problemlere yol açabilir [90].

8. SUBKLİNİK METABOLİK HASTALIKLARDAN KORUNMA YOLLARI

Subakut rumen asidozundan korunma, yemleme şartlarıyla yakından ilişkilidir. Rasyonların ve-veya yemleme uygulamalarının düzeltilmesi bu problemin çözümü için esastır. Diğer bir ifadeyle subakut rumen asidozunun önlenmesi için geçiş dönemi periyotta ruminal mukozanın ve ruminal mikrofloranın uygun bir adaptasyonu ve doğum sonrası periyotta yüksek enerji alınma rağmen ruminal pH'nın fizyolojik sınırlar içerisinde tutulması gerekmektedir [99]. Kullanılan rasyondaki enerji 1,54- 1,63 Mcal kg-1 net enerji olmalı ve yeterli miktarda kaba yem laktasyon başında verilmelidir. Tahıllar ve kaba yem karıştırılmalı ve kaba yemler uzun partiküllü olmalı, yemler ıslatılarak verilmemelidir. Doğum sonrası ilk haftada kesif yem kuru maddesi 3-5 kg'ı geçmemeli 100 kg canlı ağırlık için 800-1000 gram hesabı ile fabrika yemi verilmeli ve kademeli olarak birinci haftadan 6-8. haftaya kadar günlük 110-220 gram kadar artırılmalıdır [30].

Kuzey Amerika'daki sığır besi çiftliklerinde kimyasal tampon maddeleri (Bufferler) düzenli olarak yem rasyonlarına katıldığı ve bu maddelerin süt sığırlarında da asidozun önlenmesinde faydalı olduğu, ayrıca tamponlama özelliğine sahip bileşikler içerisinde sodyum bikarbonatın (110-225 gr gün-1) en etkili olduğu, subakut ve akut rumen asidozlu ineklerde faydalı olabileceği, ancak optimumun altında yemleme uygulamalarını tolere etmek için rutin bazlı kullanılmaması gerektiği Enemark [7] tarafından bildirilmektedir.

Subklinik ketozisten korunma ve kontrol başta iyi bir hayvan besleme yönetimi ile mümkün olabilmektedir. İlerleyen laktasyon sürecinde vücut kondisyon skoru (VKS) mutlaka yakından takip edilmeli, kondisyon skoru yüksek olan hayvanlar ile düşük olanlar ayırt edilerek farklı yemleme rejimlerine tabi tutulmalıdır. Laktasyonun ileri dönemindeki hayvanlar yağlandırılmamalı, rasyon hayvanın gerekli enerji ihtiyacını büyük ölçüde nişasta dışındaki kaynaklardan sağlayan, sindirilebilir selüloz oranı yüksek olmalıdır [100]. Nişasta içeren enerji kaynakları azaltılmalı ve adipoz dokulardan yağ mobilizasyonu en aza indirilmelidir. Kuru dönemde VKS'yi düşürmeye çalışmak yağ mobilizasyonuna davetiye çıkarabileceğinden, laktasyonun son dönemlerinde VKS'yi düşürmek daha avantajlıdır [34].

Subklinik ve klinik ketozisten korunmada, rasyona ayrıca; Kalsiyum propiyonat, niasin, propilen glikol, sodyum propiyonat ve rumen koruyucu kolin katılması önemlidir. Ayrıca monensin sodyum da subklinik ketozisin önlenmesine katkı sağlayan ürünlerden biridir. Doğumdan 2-3 hafta önce rasyona katıldığında, uygun içerikle birlikte, ketozis ve oluşabilecek komplikasyonları minimize edilebilir [101].

Subklinik ve klinik hipokalsemiyi önlemek amacıyla son yıllarda D vitamini kullanımı, enteral-parenteral Ca takviyesi ve diyetle Ca ve katyon-anyon farkı

(DCAD)'nin düzenlenmesi gibi birçok strateji test edilmiştir [102]. Diyetlerde Ca düzenlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda düşük Ca içerikli bir prepartum diyetin uygulanması ile PTH salgılanmasını uyaran bir Ca açığı oluşturulmak amaçlanmaktadır. Ancak preparatum dönemde sadece düşük Ca içerikli bir diyet ile beslenerek hipokalseminin önlenmesi zordur. Çünkü hayvanların günde 20 g Ca'dan daha az beslenmesi gerekli olup, bu durum ticari süt çiftliklerinde oldukça zordur. Düşük Ca içeren prepartum bir diyet oluşturmak, diyete Ca bağlayıcıların dahil edilmesiyle daha kolay elde edilebilir. Bu durum en yaygın olarak sentetik bir sodyum-alüminyum silikat olan zeolit A'nın uygulanması yoluyla gerçekleştirilir. Zeolit A, rumende Ca, P ve Mg'yi bağlar ve böylece Ca'da düşük bir diyet oluşturur [103]. Son çalışmalar, doğum öncesi 2 ile 3 hafta süreyle zeolit A ile beslenen ineklerin, erken peripartum dönemde serum Ca konsantrasyonlarının arttığını ancak doğum sonrası performansta farklılık bildirmediğini göstermiştir [104-106].

Son yıllarda yapılan diğer bir korunma yöntemi asidojenik diyetlerin hazırlanmasıdır [107, 108]. Negatif diyet katyon-anyon farkı (DCAD)'nin prensibi, güçlü katyonlara göre orantılı daha güçlü anyonlarla besleme yaparak kompanse edilmiş bir metabolik asidoz oluşturmaktır. Prepartum diyetlerin DCAD'si, $DCAD = [(mEq \text{ of } K) + (mEq \text{ of } Na)] - [(mEq \text{ of } Cl) + (mEq \text{ of } S)]$ formülünü dayandırılarak hazırlanmaktadır. Bazı araştırmalar hayvanların asidotik beslenme koşulları altında, muhtemelen idrarla atılan Ca'yı telafi etmek için Ca sindirilebilirliğinin arttığını göstermiştir [109-111].

4. SONUÇ

Periparturient dönemde sığırlarda görülen, ekonomik olarak önemli kayıplara neden olan ve bu dönemde abomazum deplasmanı, laminitis, rumenitis ve mastitis gibi birçok hastalığa zemin hazırlayan, subakut rumen asidozu, subklinik ketozis ve subklinik hipokalsemi gibi metabolik hastalıklar gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda klinik semptom göstermediklerinden teşhisi zor olan bu hastalıkların göz önünde bulundurulup koruma tedbirlerinin alınması ve düzenli aralıklarla sürü bazlı metabolik profil testlerin uygulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Fleischer P, Metzner M, Beyerbach M, Hoedemaker M, Klee W. The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2001;84(9):2025-35.
- [2] Pryce J, Gaddis KP, Koeck A, Bastin C, Abdelsayed M, Gengler N, et al. Invited review: Opportunities for genetic improvement of metabolic diseases. *J. Dairy Sci.* 2016;99(9):6855-73.
- [3] Kleen J, Cannizzo C. Incidence, prevalence and impact of SARA in dairy herds. *Anim. Feed Sci. Tech.* 2012;172(1-2):4-8.
- [4] Duffield TF. Minimizing subclinical metabolic diseases in dairy cows. *Adv. Dairy Technol.* 2006;18:43-55.
- [5] Mostert P, Bokkers E, Van Middelaar C, Hogeveen H, De Boer I. Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model. *Anim.* 2018;12(1):145.
- [6] McArt J, Nydam D, Overton M. Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case. *J. Dairy Sci.* 2015;98(3):2043-54.
- [7] Enemark JM. The monitoring, prevention and treatment of sub-acute ruminal acidosis (SARA): A review. *Vet. J.* 2008;176(1):32-43.
- [8] Liang D, Arnold L, Stowe C, Harmon R, Bewley J. Estimating US dairy clinical disease costs with a stochastic simulation model. *J. Dairy Sci.* 2017;100(2):1472-86.
- [9] Avcı C, Kızıl Ö. Geçiş Dönemindeki İneklerde Stres Parametreleri Üzerine Mineral Uygulamasının Etkileri. *F. Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.* 2012;26(2):87-91.
- [10] Sundrum A. Metabolic disorders in the transition period indicate that the dairy cows' ability to adapt is overstressed. *Anim.* 2015;5(4):978-1020.
- [11] Esposito G, Irons PC, Webb EC, Chapwanya A. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2014;144(3-4):60-71.
- [12] Nigussie T. A Review on the Role of Energy Balance on Reproduction of Dairy Cow. *J. Dairy Res. Tech.* 2018;1(003).
- [13] Atalay H. Milk Fat/Protein Ratio in Ketosis and Acidosis. *BAUN Sağ Bil Derg.* 2019;8(3):143-6.
- [14] White HM. The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows. *Anim.* 2015;5(3):793-802.
- [15] Fiorentin EL, Zanollo S, Gato A, Piovezan AL, Alves MV, Rocha RX, et al. Occurrence of subclinical metabolic disorders in dairy cows from western Santa Catarina state, Brazil. *Pesq. Vet. Bras.* 2018;38(4):629-34.
- [16] Garrett EF, Pereira MN, Nordlund KV, Armentano L, Goodger W, Oetzel GR. Diagnostic methods for the detection of subacute ruminal acidosis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1999;82(6): p. 1170-1178.
- [17] Nordlund KV, Garrett EF, Oetzel GR. Herd-based rumenocentesis-a clinical approach to the diagnosis of sub acute rumen acidosis. 36th Annual Conference, 1995. Columbus. p.1-6
- [18] Enemark J, Jørgensen R. On-farm determination of blood acid-base and related parameters in diagnosing subclinical rumen acidosis. *Danish Veterinary Journal.* 2002;85(6)-13.
- [19] Duffield T, Plaizier JC, Fairfield A, Bagg R, Vessie G, Dick P, et al. Comparison of techniques for measurement of rumen pH in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2004. 87(1): p. 59-66.
- [20] Council NR. Nutrient requirements of dairy cattle, National Academies Press.2001.

- [21] Plaizier JC, Khafipour E, Li S, Gozho GN, Krause DO. Subacute ruminal acidosis (SARA), endotoxins and health consequences. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2012;172(1-2):p.9-21.
- [22] Church DC. *The Ruminant animal: digestive physiology and nutrition*, Englewood Cliffs, NJ : Prentice-Hall;1988.
- [23] Mertens DR. Creating a system for meeting the fiber requirements of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1997;80(7):1463-1481.
- [24] Plaizier JC, Garner T, Droppo T, Whiting T. Nutritional practices on Manitoba dairy farms. *Can. J. Anim. Sci.* 2004;84(3):501-509.
- [25] Van Soest PJ. *Nutritional ecology of the ruminant*, Cornell university press. 1994.
- [26] Dirksen G, Liebich H, Mayer E. Adaptive changes of the ruminal mucosa and their functional and clinical significance. *AABP.* 1985;116-120.
- [27] Gross J, van Dorland HA, Bruckmaier RM, Schwarz FJ. Performance and metabolic profile of dairy cows during a lactational and deliberately induced negative energy balance with subsequent realimentation. *J. Dairy Sci.* 2011;94(4):1820-1830.
- [28] Bruckmaier R, Gross JJ. Lactational challenges in transition dairy cows. *Anim. Prod. Sci.* 2017;57(7):1471-1481.
- [29] Serbest U, Çınar M, Hayırlı A. Sütçü ineklerde negatif enerji dengesi ve metabolik indikatörleri. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2012;18(4):705-11.
- [30] Batmaz H. Sığırların İç Hastalıkları, Semptomdan Tanıya, Tanıdan Sağaltıma. *VETAR Bursa Ltd Şti*; 2010.
- [31] Komiñiarek MA, Rajan P. Nutrition recommendations in pregnancy and lactation. *Med. Clin. North Am.* 2016;100(6):1199-215.
- [32] Cerrilla MEO, Martínez GM. Starch digestion and glucosemetabolism in the ruminant: a review. *Interciencia.* 2003;28(7):380-386.
- [33] Herdt TH. Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2000;16(2):215-230.
- [34] Duffield T. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2000;16(2):231-253.
- [35] Goff JP. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Vet. J.* 2008;176(1):50-7.
- [36] Fedota OM, Babalian VO, Mitiohlo LV, Mazniakov SM, Valilshchikov MV, Tyzhnenko TV, et al. Bone mineral density in evaluation of the productive traits and reproductive health of dairy cows. *Journal for veterinary medicine, biotechnology and biosafety.* 2017;3(4):16-22.
- [37] Goff JP, Liesegang A, Horst R. Diet-induced pseudohypoparathyroidism: A hypocalcemia and milk fever risk factor. *J. Dairy Sci.* 2014;97(3):1520-1528.
- [38] Goff JP. Macromineral physiology and application to the feeding of the dairy cow for prevention of milk fever and other periparturient mineral disorders. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2006;126(3-4):237-57.
- [39] Nasr MY, Elkhodary SA, Beder NA, Elshafey BG. Epidemiological and Diagnostic Studies on Subacute Ruminal Acidosis in Dairy Cows. *Alex. J. Vet. Sci.* 2017;53(2).
- [40] Stefańska B, Nowak W, Komisarek J, Taciak M, Barszcz M, Skomiał J. Prevalence and consequence of subacute ruminal acidosis in Polish dairy herds. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)* 2017;101(4):694-702.
- [41] Tajik J, Nadalian M, Raoufi A, Mohammadi GR, Bahonar AR. Prevalence of subacute ruminal acidosis in some dairy herds of Khorasan Razavi province, northeast of Iran. *Iran. J. Vet. Res.* 2009;10(1):28-32.
- [42] Vallejo-Timarán D, Reyes-Vélez J, VanLeeuwen J, Maldonado-Estrada J, Astaiza-Martínez J. Incidence and effects of subacute ruminal acidosis and subclinical ketosis with respect to postpartum anestrus in grazing dairy cows. *Heliyon.* 2020;6(4):e03712.
- [43] Garrett E, Nordlund K, Goodger W, Oetzel G. A cross-sectional field study investigating the effect of periparturient dietary management on ruminal pH in early lactation dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1997;80(Suppl 1):169.
- [44] Kleen J, Hooijer G, Rehage J, Noordhuizen J. Rumenocentesis (rumen puncture): a viable instrument in herd health diagnosis. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 2004;111(12):458-62.
- [45] Kerem U, Örtlek O. Aydın İlinde Bazı Sütçü Sığır İşletmelerinde Subakut Ruminal Asidozis İnsidansının Belirlenmesi. *MAE Vet. Fak. Derg.* 2017;2(1):25-39.
- [46] Daros RR, Hötzel MJ, Bran JA, LeBlanc SJ, von Keyserlingk MA. Prevalence and risk factors for transition period diseases in grazing dairy cows in Brazil. *Prev. Vet. Med.* 2017;145:16-22.
- [47] Garzón Audor AM, Oliver Espinosa OJ. Incidence and prevalence of clinical and subclinical ketosis in grazing dairy cattle in the Cundiboyacencian Andean plateau, Colombia. *CES med. vet. zootec.* 2018;13(2):121-36.
- [48] Duffield T, Lissemore K, McBride B, Leslie K. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J. Dairy Sci.* 2009;92(2):571-80.
- [49] McArt J, Nydam D, Ospina P, Oetzel G. A field trial on the effect of propylene glycol on milk yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. *J. Dairy Sci.* 2011;94(12):6011-20.
- [50] McArt J, Nydam D, Oetzel G. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2012;95(9):5056-66.
- [51] Dohoo IR, Martin S. Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Comp. Med.* 1984;48(1):1.
- [52] Şentürk S, Cihan H, Mecitoglu Z, Çatık S, Akgül GD, Kasap S, et al. Prevalence of ketosis in dairy herds in Marmara, Aegean and Mediterranean

- regions of Turkey. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* 2016;63,283-288.
- [53] Başbuğ O, Akar Y, Ercan N. The investigation of the prevalence of subclinical ketosis in Sivas region dairy cows. *Eurasian J Vet Sci.* 2014;30(3),123-128.
- [54] Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ, Goff JP, Horst RL. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Vet. J.* 2011;188(1):122-4.
- [55] Kimura K, Reinhardt T, Goff J. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2006;89(7):2588-95.
- [56] Stone W. Nutritional approaches to minimize subacute ruminal acidosis and laminitis in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2004;87:E13-E26.
- [57] Enemark JMD, Jorgensen R, Enemark PS. Rumen acidosis with special emphasis on diagnostic aspects of subclinical rumen acidosis: a review. *Vet. ir Zootech.* 2002;20(42):16-29.
- [58] Whitaker D, Smith E, Da Rosa G, Kelly J. Some effects of nutrition and management on the fertility of dairy cattle. *Vet. Rec.* 1993;133(3):61-4.
- [59] Uyarlar C, Çetingül S, Gültepe EE, Sial AR, Bayram İ. Effects of Subclinical and Clinical Ketosis on The Incidence of Mastitis, Metritis, Culling Rate and Some Hematological Parameters in Dairy Cows. *Kocatepe Vet. J.* 2018;11(2):186-93.
- [60] Chapinal N, Carson M, Duffield T, Capel M, Godden S, Overton M, et al. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *J. Dairy Sci.* 2011;94(10):4897-903.
- [61] LeBlanc S, Leslie K, Duffield T. Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2005;88(1):159-70.
- [62] Martinez N, Risco C, Lima F, Bisinotto R, Greco L, Ribeiro E, et al. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *J. Dairy Sci.* 2012;95(12):7158-72.
- [63] Ducusin R, Uzuka Y, Satoh E, Otani M, Nishimura M, Tanabe S, et al. Effects of extracellular Ca²⁺ on phagocytosis and intracellular Ca²⁺ concentrations in polymorphonuclear leukocytes of postpartum dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 2003;75(1):27-32.
- [64] Chapinal N, Carson M, LeBlanc S, Leslie K, Godden S, Capel M, et al. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *J. Dairy Sci.* 2012;95(3):1301-9.
- [65] Oetzel GR. Diagnosis and management of subacute ruminal acidosis in dairy herds. *Vet. Clin. North Am. Food Anim.* 2017;33(3):463-480.
- [66] Madreseh-Ghahfarokhi S, Dehghani-Samani A. Blood metabolic profile tests at dairy cattle farms as useful tools for animal health management. *Bulg.* 2020;23(1).
- [67] Giancesella M, Morgante M, Cannizzo C, Stefani A, Dalvit P, Messina V et al. Subacute ruminal acidosis and evaluation of blood gas analysis in dairy cow. *Vet. Med. Int.* 2010.
- [68] Gül Y. Latent asidotik stres. *F. Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.* 2010;24(1):51-55.
- [69] Smith B. Large animal internal medicine. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2002.
- [70] Enemark JMD, Jørgensen RJ, Kristensen NB. An evaluation of parameters for the detection of subclinical rumen acidosis in dairy herds. *Vet. Res. Commun.* 2004;28(8):687-709.
- [71] AlZahal O, Kebreab E, France J, Froetschel M, McBride B. Rumen temperature may aid in the detection of subacute ruminal acidosis. *J. Dairy Sci.* 2008;91(1):202-7.
- [72] Brown M, Krehbiel C, Galyean M, Remmenga M, Peters J, Hibbard B, et al. Evaluation of models of acute and subacute acidosis on dry matter intake, ruminal fermentation, blood chemistry, and endocrine profiles of beef steers. *J. Anim. Sci.* 2000;78(12):3155-68.
- [73] Bai H, Vyshniakova K, Pavlica E, Malacco VMR, Yiannikouris A, Yerramreddy TR, et al. Impedimetric, PEDOT: PSS-Based Organic Electrochemical Sensor for Detection of Histamine for Precision Animal Agriculture. *IEEE Sensors Letters.* 2020;4(10):1-4.
- [74] Zabasta A, Kunicina N, Vitols N, Duritis I, Grunde U, Judvaitis J, et al. Low-power wireless sensor network system for early diagnostic of subacute rumen acidosis in cows. in 2019 IEEE 7th IEEE Workshop on Advances in Information, Electronic and Electrical Engineering (AIEEE). 2019.
- [75] Lachmann G, Siebert H. Bestimmung des Saure-Basen-Status in den Erythrozyten und im Lebergewebe beim Rind. *Monatshefte für Veterinarmedizin*, 1980.
- [76] Asl AN, Nazifi S, Ghasrodashti AR, Olyae A. Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis. *Prev. Vet. Med.* 2011;100(1):38-43.
- [77] McArt JA, Nydam DV, Oetzel GR, Overton TR, Ospina PA. Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. *Vet. J.* 2013;198(3):560-570.
- [78] Townsend J. Cowside tests for monitoring metabolic disease. *Tri-State Dairy Nutrition Conference*, 2011. Indiana: 2011. p. 55-60
- [79] Samiei A, Liang J, Ghorbani G, Hirooka H, Yaakub H, Tabatabaei M. An evaluation of [Beta]-hydroxybutyrate in milk and blood for prediction of subclinical ketosis in dairy cows. *Pol. J. Vet. Sci.* 2010;13(2):349.
- [80] Mahrt A, Burfeind O, Voigtsberger R, Müller A, Heuwieser W. Evaluation of a new electronic handheld meter for measurement of β -

- hydroxybutyric acid in dairy cows. *Tierarztl Prax. Ausg. G. Grosstiere Nutztiere* 2014;42(1):5-10.
- [81] Voyvoda H, Erdogan H. Use of a hand-held meter for detecting subclinical ketosis in dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 2010;89(3):344-51.
- [82] Weng X, Zhao W, Neethirajan S, Duffield T. Microfluidic biosensor for β -Hydroxybutyrate (β HBA) determination of subclinical ketosis diagnosis. *J. Nanobiotechnology.* 2015;13(1):13.
- [83] Huzzey J, Duffield T, LeBlanc S, Veira D, Weary D, Von Keyserlingk M. Haptoglobin as an early indicator of metritis. *J. Dairy Sci.* 2009;92(2):621-5.
- [84] Goldhawk C, Chapinal N, Veira D, Weary D, Von Keyserlingk M. Prepartum feeding behavior is an early indicator of subclinical ketosis. *J. Dairy Sci.* 2009;92(10):4971-7.
- [85] Gül Y. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi). In: Gül Y editör. II. Baskı Malatya:Medipres Matbaacılık Ltd Şti; 2006. p.452-4.
- [86] Alaçam E. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. In: Alaçam E editör. Ankara: Medisan Yayınları;1997.
- [87] Hendriks S, Huzzey J, Kuhn-Sherlock B, Turner S-A, Mueller K, Phyn C, et al. Associations between lying behavior and activity and hypocalcemia in grazing dairy cows during the transition period. *J. Dairy Sci.* 2020;103(11):10530-10546.
- [88] Barraclough R, Shaw D, Thorup V, Haskell M, Lee W, Macrae A. The behavior of dairy cattle in the transition period: Effects of blood calcium status. *J. Dairy Sci.* 2020;103(11):10604-10613.
- [89] Venjakob P, Borchardt S, Thiele G, Heuwieser W. Evaluation of ear skin temperature as a cow-side test to predict postpartum calcium status in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2016;99(8):6542-9.
- [90] LeBlanc S. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J. Reprod. Dev.* 2010;56(S):S29-S35.
- [91] Salman M, Bölükbaş B. P45-Geçiş Dönemindeki Süt İneklerinde Metabolik Profil ve Analitik Testler. 1. Uluslararası Hayvan Besleme Kongresi, 2016. Antalya.
- [92] Seifi HA, LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF. Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *Vet J.* 2011;188(2):216-20.
- [93] Walsh R, Walton J, Kelton D, LeBlanc S, Leslie K, Duffield T. The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2007;90(6):2788-96.
- [94] Duffield T, LeBlanc S, Bagg R, Leslie K, Ten Hag J, Dick P. Effect of a monensin controlled release capsule on metabolic parameters in transition dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2003;86(4):1171-6.
- [95] Quiroz-Rocha GF, LeBlanc S, Duffield T, Wood D, Leslie KE, Jacobs RM. Evaluation of prepartum serum cholesterol and fatty acids concentrations as predictors of postpartum retention of the placenta in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. A.* 2009;234(6):790-3.
- [96] Kennerman E. Süt Sığırlarında Metabolik Profil Test. *Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci.* 2011;2(2):96-101.
- [97] Weaver DM, Tyler JW, VanMetre DC, Hostetler DE, Barrington GM. Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *J. Vet. Intern. Med.*2000;14(6):569-77.
- [98] Godden SM, Kelton D, Lissemore K, Walton J, Leslie K, Lumsden J. Milk urea testing as a tool to monitor reproductive performance in Ontario dairy herds. *J. Dairy Sci.* 2001;84(6):1397-406.
- [99] Kleen J, Hooijer G, Rehage J, Noordhuizen J. Subacute ruminal acidosis (SARA): a review. *J. Vet. Med. A.* 2003;50(8):406-14.
- [100] Souissi W, Bouraoui R. Relationship between Body Condition Score, Milk Yield, Reproduction, and Biochemical Parameters in Dairy Cows. *Lactation in Farm Animals-Biology, Physiological Basis, Nutritional Requirements, and Modelization: IntechOpen: 2019.*
- [101] Duffield T, Sandals D, Leslie K, Lissemore K, McBride B, Lumsden J, et al. Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1998;81(11):2866-73.
- [102] Wilkens MR, Oberheide I, Schröder B, Azem E, Steinberg W, Breves G. Influence of the combination of 25-hydroxyvitamin D3 and a diet negative in cation-anion difference on peripartal calcium homeostasis of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2012;95(1):151-164.
- [103] Thilising T, Jørgensen RJ, Poulsen HD. In vitro binding capacity of zeolite A to calcium, phosphorus and magnesium in rumen fluid as influenced by changes in pH. *J. Vet. Med. A.* 2006;53(2):57-64.
- [104] Niu M, Ying Y, Bartell P, Harvatine K. The effects of feeding rations that differ in fiber and fermentable starch within a day on milk production and the daily rhythm of feed intake and plasma hormones and metabolites in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2017;100(1):187-98.
- [105] Roche J, Heiser A, Crookenden M, Burke C, Turner S, Kuhn-Sherlock B, et al. The effect of feeding synthetic zeolite A prepartum on indices of mineral and metabolic status, milk production and reproduction in grazing dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2018;101:175.
- [106] Kerwin A, Ryan C, Leno B, Jakobsen M, Theilgaard P, Barbano D, et al. Effects of feeding synthetic zeolite A during the prepartum period on serum mineral concentration, oxidant status, and performance of multiparous Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 2019;102(6):5191-207.
- [107] Lean I, Santos J, Block E, Golder H. Effects of prepartum dietary cation-anion difference intake on production and health of dairy cows: A meta-analysis. *J. Dairy Sci.* 2019;102(3):2103-33.
- [108] Santos J, Lean I, Golder H, Block E. Meta-analysis of the effects of prepartum dietary cation-anion difference on performance and

- health of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2019;102(3):2134-54.
- [109] Damir HA, Phillippo M, Thorp B, Milne J, Dick L, Inevison I. Effects of dietary acidity on calcium balance and mobilisation, bone morphology and 1, 25 dihydroxyvitamin D in prepartal dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 1994;56(3):310-8.
- [110] Schonewille JT, Van't Klooster AT, Dirkwager A, Beynen A. Stimulatory effect of an anion (chloride)-rich ration on apparent calcium absorption in dairy cows. *Livest. Prod. Sci.* 1994;40(3):233-40.
- [111] Roche JR, Dalley DE, O'Mara FP. Effect of a metabolically created systemic acidosis on calcium homeostasis and the diurnal variation in urine pH in the non-lactating pregnant dairy cow. *J. Dairy Res.* 2007;74(1):34-9.