

Primer Ketozisli Süt İneklerinin Tedavisinden Önce Subkutan İnsülin Uygulamasının Kan Glikoz Düzeyleri Üzerine Etkileri

Mustafa İSSİ¹ Yusuf GÜL¹ Fatih Mehmet KANDEMİR² Onur BAŞBUĞ¹

¹ Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Elazığ, Türkiye

² Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Elazığ, Türkiye

Geliş tarihi: 03.04.2009

Kabul Tarihi: 19.04.2009

ÖZET

Bu çalışmada, primer ketozisli süt ineklerinde hastalığın tedavisinden önce subkutan insülin uygulamasının kan glikoz düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma materyalini, primer ketozis teşhisi konan toplam 18 baş süt ineğinden 6'sı kontrol grubunu, 12'si ise deney grubunu oluşturmuştur. Her iki gruba da hastalığın geleneksel tedavisi uygulanmıştır. Ancak deney grubundaki hayvanlara bu tedavi şekli uygulanmadan yarım saat önce subkutan insülin tatbik edilmiştir. Kan glikoz seviyeleri O-toluidine yöntemiyle tayin edilmiştir. Ayrıca tüm hayvanların (kontrol ve deney grubu) klinik muayeneleri her kan alınmasından sonra tekrarlanmıştır. İstatistiksel hesaplamalar için "SPSS 13.0 for Windows" (SPSS Chicago, IL, USA) bilgisayar programı kullanılmıştır. Vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansının grup içi ve gruplar arasındaki farklılığın önemsiz olduğu ($p>0.05$), rumen hareketi ve kan glikoz düzeylerinin ise grup içi farklılıklarının önemli olduğu ($p<0.001$), gruplar arası farklılığın önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir. Sonuç olarak, İV glikoz verilmesinden önce insülin uygulamasının ketotik sığırlarda bile glikoz düzeyini hafif derecede de olsa düşürdüğü için İV glikoz tedavisinden önce insülin enjeksiyonuna gerek olmadığı, muhtemelen ketoziste oluşan karaciğer yağlanmasına karşı antilipolitik ve antiketojenik etkisinden yararlanmak için daha sonra uygulanmasının yararlı olabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler

Ketozis, İnsülin, Glikoz, Süt ineği

The Effect of Pre-Treatment Subcutaneous Insulin on the Blood Glucose Levels of Dairy Cattle with Primary Ketosis

SUMMARY

This study evaluates the effects of subcutaneous insulin, prior to treatment, on the blood glucose levels of dairy cattle with primary ketosis. The study involved 18 dairy cattle, which were allocated to an experimental group (n=12) or a control group (n=6). Both groups underwent the same traditional treatment method. However, 30 minutes prior to treatment, the animals in the experimental group were injected subcutaneously with insulin. Their blood glucose levels were determined according to the O-toluidine method. In addition, clinical treatments of all the animals (control and experimental groups) were repeated after each blood sample. Data was analyzed using SPSS statistical software (Version 13.0 for Windows). No statistically significant difference was found for body temperature, heart rate or respiration frequency ($p>0.05$) at an inter-group or intra-group level. Significant differences were found between rumen movements and blood glucose levels ($p<0.001$) at an intra-group level, but no significant differences were observed at an inter-group level ($p>0.05$). As a result, it is suggested that insulin injection is not necessary before intravenous glucose treatment, as it reduces the glucose level (albeit marginally), even in ketotic cattle. Therefore, it may be more logical to administer insulin following glucose treatment, in order to benefit from the antilipolytic and antiketogetic effects against hepatic lipidosis during ketosis.

Key Words

Ketosis, Insulin, Glucose, Dairy cattle

GİRİŞ

Ketozis, daha çok yüksek verimli süt ineklerinde görülen, subakut ve kronik seyirli bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Kanda glikoz seviyesinin düşmesi (hipoglisemi), karaciğer glikojeni ve diğer glikoz rezervlerinin tüketilmesi, glikoneogenetik aktivitenin düşmesi, karaciğerde yağ dejenerasyonu ve kanda (ketonemi), idrarda (ketonüri), sütte (ketolakti) ve solunum havasında keton cisimlerinin artışı ile karakterizedir (Ağaoğlu ve Akgül 2006; Bilal 2004; Ormanci 2009; Rosenberger 1994).

Ketozis, klinik semptomların varlığına, kan, idrar ve sütteki keton cisimlerinin düzeylerine göre subklinik veya klinik olarak sınıflandırılır (Fleming 2009). Klinik olarak sindirim (digestiv form) ve sinirsel formda (nevroz form) seyreden bu hastalık primer ve sekonder nitelikte olabilir. Uygun yemlerin yeterli alınmaması sonucu primer ketozis, başka hastalıklar nedeniyle [örneğin; retentio secundarium, metritis, mastitis, retiküloperitonitis traumatika (RPT) veya sola abomazum deplasmanı gibi] yem alımının engellenmesi sonucu sekonder ketozis ortaya çıkar (Rosenberger 1994).

Ketoziste tedavinin amacı kan glikoz düzeyinin normalleşmesi ve keton cisimleri konsantrasyonunun azaltılmasına yöneliktir (Rosenberger 1994). Bu amaçla günümüzde primer ketozis tedavisinde en önemli yeri tutan glikoz solüsyonlarının İV kullanımıdır (Fleming 2009). Genellikle de literatürlerde (Fleming 2009; Ormancı 2009; Rosenberger 1994) %25-50'lik glikoz solüsyonundan 500-1000 ml kullanılması önerilir. Ancak tek başına glikoz uygulaması her zaman başarılı olmadığı gibi sıklıkla problemlerin ortaya çıkmasına yol açar. Zira etkisi çoğunlukla geçicidir ve yaygın olarak nüks eder. Ayrıca her ne kadar bazı araştırmacılar (Fleming 2009; Ormancı 2009) %50'lik 500 ml glikoz solüsyonlarının verilmesini tavsiye ediyorlarsa da bu tarz yüksek konsantrasyonlarının her zaman komplikasyonları (titreme, salivasyon, yatalak hal) ortaya çıkabilir (Rosenberger 1994). Bazı araştırmacılar (Başoğlu ve Sevinç 2004; Fleming 2009; Ormancı 2009) bu sakıncalar nedeniyle İV glikoz uygulamalarının insülin uygulaması ile birlikte yapılmasını önermektedir. Glikozun hücrelere daha etkin ulaşması için 0.5 IU/kg SC veya İM insülin hormonu verilebileceği belirtilmiştir (Ağaoğlu ve Akgül 2006).

Bu çalışmada, primer ketozisli süt ineklerinde hastalığın tedavisinden önce subkutan insülin uygulamasının kan glikoz düzeyleri üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma materyalini, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine teşhis ve tedavi için getirilen laktasyonun ilk iki ayı içerisinde bulunan (3-8 hafta), 3-7 yaşlarında değişik ırkta (Holstein, Montafon ve bunların yerli melezzleri) primer ketozisli toplam 18 baş süt ineğin 6'sı kontrol grubunu, 12'si ise deney grubunu oluşturmuştur.

Kontrol ve deney grubundaki tüm hastaların sağaltımında poliklinikte uygulanan geleneksel tedavi uygulanmıştır. %30'luk glikoz solüsyonundan 500 ml sürekli damla infüzyonu şeklinde bir kez (Dekstro-30 / Vilsan, 1 ml'de 300 mg dekstro); 0.05 mg/kg dozda, İM yolla, günde bir kez, 2 gün deksametazone (Devamed / Topkim, 1 ml'de 2.5 mg deksametazone undercoat); günde bir kez, 2 gün, 500 ml peros, glikoz prokorsörü (Gliserin) ve penisilin + streptomisin ihtiva eden bir preparattan (Strepto-Veticilline flk / Ezacıbaşı, her flakonda 1500000 IU Prokain penisilin G, 500000 IU kristalize penisilin, 2 g

streptomisin sulfat) günde bir flakon, 3 gün süreyle kas içi kullanılmıştır.

Deney grubuna intavenöz glikoz uygulamasından yarım saat önce 0.5 IU/kg dozda subkutan insülin (Humulin R / Lilly, 1 ml'de 100 ünite insan insülini-rekombinant DNA kökenli, gliserin 16.0 mg, m-krezol 2.5 mg, enjeksiyonluk su, pH ayarı için HCl ve NaOH) uygulanmıştır.

Primer ketozisli ineklerin tanısında klinik bulgular yanında Rothera ayracı ile idrarda keton cisimlerinin belirlenmesi ile semikantitatif olarak ketozis tanısı konmuştur (Rosenberger 1994).

Çalışmaya alınan tüm hayvanlardan intravenöz glikoz uygulamasından 30 dakika önce usulüne uygun olarak vena jugularis'ten kan örnekleri alınmış (1. örnek) Otuz dakika sonra tekrar kan örneği alındıktan sonra (2. örnek) sürekli damla infüzyonu şeklinde İV glikoz (%30 dekstro) uygulanmıştır. Her iki gruptaki hastaların geri kalan tedavileri (glikokortikoid, gliserin ve antibiyotik) glikoz infüzyonundan sonra tamamlanarak yaklaşık 1.5-2 saat sonra 3. kan örneği alınmış, daha sonra iki saat arayla kan örneklerinin alınması (4, 5, 6 ve 7. örnekler) tekrarlanmıştır. Kan glikoz seviyelerinin etkilenmemesi için serumlar hemen kandan ayrılarak aynı gün içerisinde O-toluidine yöntemiyle (Bauer ve ark. 1974) glikoz tayinleri Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında tayin edilmiştir. Ayrıca tüm hayvanların (kontrol ve deney grubu) klinik muayeneleri her kan alınmasından sonra tekrarlanmıştır.

Gruplara ait istatistiksel hesaplamalar ve gruplar arası farklılığın önemliliği "SPSS 13.0 for Windows" (SPSS Chicago, IL, USA) bilgisayar programında GLM (General Linear Mode) prosedürü ile belirlenmiş, tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi yapılmıştır. İstatistiki olarak farklılığın tespit edildiği gruplarda önemliliğin belirlenmesi için Duncan testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Anamnezden genellikle doğumdan sonra iştahsızlık, süt veriminde azalma ve hayvanların zayıfladığı öğrenilmiştir. Yapılan klinik muayenelerde ise iştahsızlık, zayıflama, depresyon, bazı hastalarda solunum havasında aseton kokusu, bazı hastaların gaitalarının şekilli olduğu ve yumaklar arasında muhat bulunduğu gözlenmiştir.

Kontrol ve deney grubundaki hayvanların genel klinik muayene bulguları Tablo 1'de ve kan glikoz düzeyleri Grafik 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kontrol ve deney grubundaki hayvanların klinik muayene bulguları

Table 1. The clinical examination findings of the animals in control and experimental groups

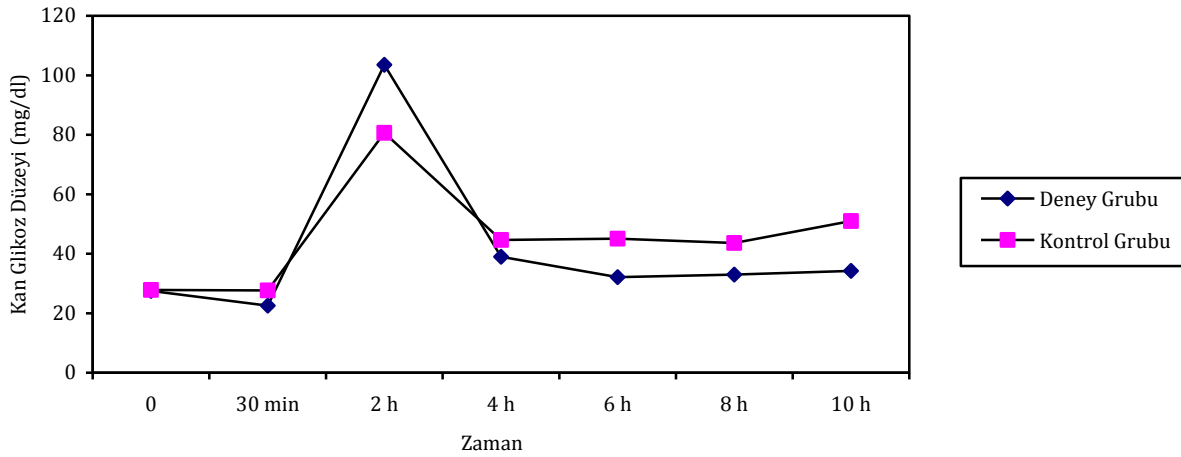
Parametre	Gruplar	n	Başlangıç	2 saat sonra	4 saat sonra	6 saat sonra	8 saat sonra	10 saat sonra	P	
									Zaman	Grup
Vücut Sıcaklığı (°C)	Kontrol	6	39.05±0.37	38.78±0.27	38.70±0.34	38.70±0.34	38.16±0.39	38.53±0.36	-	-
	Deney	12	38.85±0.53	38.89±0.46	38.74±0.44	38.74±0.43	38.56±0.34	38.48±0.35	-	-
Kalp frekansı (adet/dk)	Kontrol	6	74.33±8.43	72.66±8.16	73.33±8.26	70.66±6.53	70.66±8.26	70.00±8.29	-	-
	Deney	12	76.66±10.35	76.33±11.11	76.83±10.35	74.50±11.66	73.66±11.24	71.33±8.49	-	-
Solunum frekansı (adet/dk)	Kontrol	6	27.33±3.01	26.66±3.26	26.66±2.06	25.33±2.06	25.33±2.06	24.66±3.01	-	-
	Deney	12	24.00±3.81	24.00±4.82	24.00±3.81	23.83±4.21	23.33±3.74	23.00±3.86	-	-
Rumen hareketi (adet/5dk)	Kontrol	6	4.83±0.75 ^b	4.83±0.75 ^b	6.33±1.21 ^a	6.83±1.47 ^a	7.16±1.16 ^a	7.50±1.04 ^a	**	-
	Deney	12	5.16±2.08 ^c	5.25±2.17 ^c	6.50±2.35 ^{ab}	6.83±2.44 ^{ab}	7.00±2.55 ^{ab}	7.58±2.06 ^{ab}	*	-

-: p>0.05; *: p<0.01; **: p<0.001; abc: Aynı satırdaki farklı harfleri içeren grup ortalamaları arası farklar önemlidir (p<0.05)

Tablo 2. Kontrol ve deney grubundaki hayvanların ortalama kan glikoz düzeyleri (mg/dl)**Table 2.** The mean blood glucose levels of the animals in control and experimental groups (mg/dl)

Gruplar	n	Başlangıç	30 dk sonra	2 saat sonra	4 saat sonra	6 saat sonra	8 saat sonra	10 saat sonra	P	
									Zaman	Grup
Kontrol	6	27.83±10.18 ^c	27.65±10.30 ^c	80.66±16.85 ^a	44.65±22.21 ^{bc}	45.06±21.07 ^{bc}	43.63±30.71 ^{bc}	51.00±33.87 ^{ab}	*	-
Deney	12	27.50±8.97 ^b	22.55±8.13 ^b	103.53±45.21 ^a	39.00±27.70 ^b	32.12±32.66 ^b	32.98±37.45 ^b	34.24±36.60 ^b	*	-

-.: p>0.05; *: p<0.001; abc: Aynı satırdaki farklı harfleri içeren grup ortalamaları arası farklar önemlidir (p<0.05)

**Grafik 1.** Kontrol ve deney grubundaki hayvanların kan glikoz düzeyleri**Graphic 1.** Blood glucose levels of the animals in control and experimental groups

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ketozis genellikle yüksek verimli süt ineklerinin metabolizma bozukluğu olarak ortaya çıkar (Müler ve Schäfer 1979). Hastalığın teşhisinde klinik bulguların yanında idrar ve sütte keton cisimlerinin kalitatif veya semikantitatif tayinleri öneme sahiptir. Süt sadece klinik olarak belirgin ketoziste pozitif bir reaksiyon vermesine rağmen, idrar örnekleri subklinik ketoziste de pozitif bir reaksiyon verir (Rosenberger 1994).

Anamnez bilgileri ve hastaların muayenesinde elde edilen iştahsızlık, süt veriminde düşme, rumen hareketlerinde azalma, zayıflama, depresyon, solunum havasının aseton kokması ve dışkının şekilli ve muhatlı olması gibi bulgular klinik ketozisin sindirim formuna ilişkin bulgularla benzerlik göstermektedir (Ağaoğlu ve Akgül 2006; Bilal 2004; Can ve ark. 1987; Fleming 2009; Kennerman 2004; Rosenberger 1994; Sevinç ve ark. 1998).

Literatür bildirimleriyle (Ağaoğlu ve Akgül 2006; Bilal 2004; Can ve ark. 1987; Fleming 2009; Kennerman 2004; Rosenberger 1994; Sevinç ve ark. 1998) uyumlu olarak çalışma hayvanlarındaki vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı ortalama değerlerinin fizyolojik sınırlarda olduğu ve rumen hareketlerinin sayı ve kontraksiyon gücünde belirgin azalma olduğu belirlenmiştir.

Kontrol ve deney grubundaki hayvanlarda klinik muayene bulgularının gruplar arasındaki farkın önemsiz (p>0.05), grup içi istatistiksel farklılığın ise yalnızca rumen hareketinde önemli olduğu (p<0.001) saptanmıştır.

Rosenberger (1994) primer ketozisli sığırlarda ortalama glikoz değerlerinin 35 mg/dl'nin altında olduğunu, Fleming (2004) ise 28 mg/dl'den daha düşük olduğunu bildirmiştir. Sevinç ve ark. (1998), ketozisli ineklerde

ortalama kan glikoz düzeyini 31 mg/dl olarak belirlemişlerdir. Kolb (1981) ise ketozisli hastalarda kan plazması glikoz değerleri 15-35 mg/dl arasında ifade edilmiştir. Kontrol ve deney grubundaki hayvanlarda saptanan ortalama kan glikoz değerleri (sırasıyla; 27.83±10.18 mg/dl, 27.50±8.97 mg/dl) bu bildirimlerle uyum içerisindedir. Ancak çalışmada saptanan ortalama kan glikoz değerleri, Kennerman (2004) ve Can ve ark. (1987) ketozisli sığırlarda bildirdikleri (sırasıyla 42.63±4.37 mg/dl ve 56.10±5.06 mg/dl) kan şekeri ortalama değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Yine Gründer ve Klee (1974) asetonemili hastalarda kan glikoz düzeyi ortalamalarında belirgin bir düşüşün olmadığını ifade etmiştir.

Çalışmadaki kontrol ve deney hayvanlarında saptanan ortalama kan glikoz değerleri araştırmacılarca (Kolb 1981; Rosenberger 1994) sağlıklı sığırlarda bildirilen değerlerden (40-70 mg/dl) oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak her iki grupta da glikoz infüzyonundan sonra bir hiperglisemi oluşmuş ise de kontrol hayvanlarında daha sonraki değerler normal sınırlarda olmasına rağmen deney hayvanlarında normalin biraz altında seyretmiştir. Literatürde (Fleming 2009) ifade edilen, %50'lik 100-500 ml İV glikoz uygulanmasından sonra geçici bir hiperglisemi olacağı ve 2 saat içinde enjeksiyondan önceki düzeylere geri döneceği bildirimini destekler niteliktedir.

Hipoglisemi ve ketonuri ketozisin en önemli laboratuvar bulgularıdır (Müler ve Schäfer 1979). Çalışma hayvanlarında hipoglisemi ve ketonurinin bulunması bu görüşü destekler niteliktedir.

Enerji metabolizmasının normalleştirilmesi için uygulanan glikozun dozu düşükse etkili olmaz veya verilen doz fazla

olursa kısa sürede idrarla atılır. İnatçı olaylarda pratikte mümkünse sürekli damla infüzyonu şeklinde verilmesinin faydalı olabileceği ifade edilmektedir (Rosenberger 1994). Bunlar dikkate alınarak çalışmadaki hayvanlara %30'luk glikoz solüsyonundan 500 ml sürekli damla infüzyonu şeklinde intravenöz verilmiş ise de hiçbir koplakasyon gözlenmemiştir.

Yine glikoneogenetik aktiviteyi düzenlemek amacıyla sağaltımda glikokortikoidler kullanılır. Özellikle deksametazonun etkili olduğu, hatta kan glikoz seviyesinin daha yüksek kalması için izleyen birkaç gün yapılması önerilmektedir (Ormancı 2009). Gründer ve Klee (1974) komplike olmayan primer ketozisli 47 inekten 24'ünün bir defalık kortikosteroid enjeksiyonuyla düzeldiğini ancak diğerlerine ikinci uygulamanın gerektiğini bildirmiştir. Çalışmada nükseleri önlemek amacıyla iki gün deksametason uygulanmıştır.

Glikokortikoidlerin immun depresif etkileri nedeniyle antibiyotik uygulanması yapılmıştır (Rosenberger 1994).

Yaşlı sığırların düşük glikoz böbrek eşiği (1 g/l) nedeniyle yüksek kortikosteroid dozları ile kan şeker miktarının aşırı artışı maksada uygun olmadığı için tedavide başarının artması amacıyla destekleyici olarak iştahının uyarılması amacıyla yapılan antihipoglisemik substitution tedavisinde İV glikoz uygulaması yanında oral glikoplastik maddelerin (glikoz prokürsörleri) verilmesi önerilir (Rosenberger 1994). Glikoplastik maddeler rumende propiyonat sentezini artırarak tedaviye yardımcı olurlar (Stöber ve Scholz 1991). Bu amaçla çalışmadaki hastalara gliserin verilmiştir.

Ketozisli sığırlarda insülin düzeylerinin düştüğü (Kennerman 2004; Kolb 1981) ve bunun sonucunda karaciğer ve kaslarda glikojen sentezinin, karaciğer ve yağ dokusunda trigliseritlerin sentezinin ve de glikolizin azaldığı ifade edilmiştir (Kolb 1981). Antilipolitik etkiye sahip insülinin kan plazmasındaki miktarının azalması antilipolitik etkiyi düşürür (Hayirli ve ark. 2002; Kolb 1981). İnsülin glikoz kullanımını kolaylaştırır ve yağ asitlerinin kullanımını engelleyerek hemen antiketojenik olarak etkir (Hayirli ve ark. 2002; Tausk 1973).

Sakai ve ark. (1993)'ları ketotik süt ineklerinde glikoz ve insülinin eş zamanlı kullanımının terapötik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kan glikoz düzeyinin başlangıçta 32.4±3.7 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada (Sakai ve ark. 1993) yalnız başına glikoz uygulanan hayvanların bir gün sonraki kan glikoz konsantrasyonları insülin ve glikoz uygulanan gruptan önemsiz derecede daha yüksek olmasına rağmen altı gün sonra ise insülin ve glikoz uygulanan grupta önemli derecede (p<0.05) daha yüksek olarak bulunduğu bildirilmiştir. Sakai ve ark. (1993) tarafından bildirilen ortalama kan glikoz değerleri ile birinci gün değerleri bu çalışmanın sonuçlarıyla uyum içerisindedir.

Glikozun hücre içine girmesinde gerekli bir hormon olan insülin hayvanlara 0.5 İU/kg parenteral uygulanması, bu hayvanlarda hipoglisemi, fiziki depresyon ve anoreksi gibi ketozis belirtileri oluştuğu bildirilmiş ise de; çalışmada deney grubu hayvanlarına uygulanan insülinin kan glikoz seviyesinin düşüşüne neden olmasına rağmen (Grafik 1, Tablo 2) istatistiksel açıdan farklılığın önemli olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmada primer ketozisin (kontrol ve deney hayvanları) sindirim şeklinden hasta süt ineklerinin erken ve uygun

bir tedaviyle iyileşmesi ve nükslerin görülmemesi literatür (Başoğlu ve Sevinç 2004; Can ve ark. 1987; Fleming 2009; Ormancı 2009) bildirimleriyle uyum içerisindedir.

Sonuç olarak, İV glikoz verilmesinden önce insülin uygulamasının ketotik sığırlarda bile glikoz düzeyini hafif derecede de olsa düşürdüğü için İV glikoz tedavisinden önce insülin enjeksiyonuna gerek olmadığı, muhtemelen ketoziste oluşan karaciğer yağlanmasına karşı antilipolitik ve ketojenik etkisinden yararlanmak için daha sonra uygulanmasının yararlı olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Ağaoğlu Z, Akgül Y (2006).** Metabolizma hastalıkları. In: Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi), Gül Y (Ed), II Baskı, 405-440, Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti., Malatya.
- Başoğlu A, Sevinç M (2004).** Metabolik ve Endokrin Hastalıkları. s. 53-66, Pozitif Matbaacılık, Konya.
- Bauer MD, Ackermann PG, Toro G (1974).** Clinical Laboratory Methods. pp. 472-487, The C.V Mosby Co., Saint Louis.
- Bilal T (2004).** Sığır İç Hastalıkları. s. 547-567. İstanbul Üniversitesi Yayın No: 4467, Veteriner Fakültesi Yayın No: 9, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul.
- Can R, Yılmaz K, Erkal N (1987).** Primer ketozisli süt ineklerinde bazı kan özellikleri ve sağıtımı üzerinde klinik araştırmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 34 (3): 433-448.
- Fleming SA (2009).** Ketosis of ruminants (acetoneimia). In: Large Animal Internal Medicine, Smith BP (Ed), Fourth edition, 1364-1369, Mosby Elsevier.
- Gründer HD, Klee W (1974).** Wirkungsvergleich von Kortikosteroiden (Dexamethasone, Flumethasone, Triamcinolon) bei der Azetonämie des Rindes. *Dtsch Tierärztl Wschr*, 81, 583-585.
- Hayirli A, Bertics SJ, Grummer RR (2002).** Effects of slow-release insulin on production, liver triglyceride, and metabolic profiles of holsteins in early lactation. *J Dairy Sci*, 85, 2180-2191.
- Kennerman E (2004).** Ketozisli ineklerde serum insülin, triidotronin (T₃) ve troksin (T₄) düzeyleri. *Vet Cer Derg*, 10 (3-4): 34-37.
- Kolb E (1981).** Neure biochemische Erkenntnisse zum Mechanismus der Entstehung und der Verwertung der Ketonkörper. *Mh Vet Med*, 36, 625-629.
- Müller KH, Schäfer M (1979).** Untersuchungen zur Häufigkeit und Dauer der Ketonurie bei Milchkühen. *Mh Vet Med*, 34, 481-484.
- Ormancı N.** Ketozis. http://www.veteriner.tv/tr/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=1807
Erişim tarihi: 26.02.2009.
- Rosenberger G (1994).** Krankheiten des Rindes. 3. unveränderte Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin.
- Sakai T, Hayakawa T, Hayakawa M, Ogura K, Kubo S (1993).** Therapeutic effects of simultaneous use of glucose and insulin in ketotic dairy cows. *J Dairy Sci*, 76, 109-114.
- Sevinç M, Başoğlu A, Öztok İ, Sandıkçı M, Birdane F (1998).** The clinical-chemical parameters, serum lipoproteins and fatty infiltration of the liver in ketotic cows. *Tr J Vet Anim Sci*, 22, 443-447.
- Stöber M, Scholz H (1991).** Therapie des Lipomobilisationsyndroms der Michkuh. *Mh Vet Med*, 46, 563-566.
- Tausk M (1973).** Pharmakologie der Hormone. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.