

DOI 10.5937/FeMeSPRumNS24009D
UDC 637.1

Article
Originalni rad

VARIJABILNOST LABORATORIJSKIH PARAMETARA METABOLIČKOG PROFILA U KETOZI KOD KRAVA – DA LI JE DOVOLJNO SAMO POREĐENJE SA REFERENTNIM VREDNOSTIMA?

VARIABILITY OF LABORATORY PARAMETERS OF THE METABOLIC PROFILE IN KETOSIS IN COWS - IS ONLY COMPARISON WITH REFERENCE VALUES SUFFICIENT?

**Biljana Delić Vujanović^{a*}, Maja Došenović Marinković^a, Slaviša Đokić^b,
Radojica Djoković^c, Miloš Ži. Petrović^c, Mira Majkić^d**

^aAcademy of applied studies Šabac, Dobropoljska 5, 15000 Šabac, Serbia;

^bVeterinary clinic Djokic, Derventa, R.Srpska, BiH

^cFaculty of Agronomy, Čačak, Srbija

^dUniversity of Novi Sad, Faculty of Agriculture, Department of veterinary medicine, Novi Sad, Serbia

*Correspondence: biljana_delic@hotmail.com



M.D.M. <https://orcid.org/0009-0007-8904-0197>, R.Dj. <https://orcid.org/0000-0003-0900-3227>, M.Ž.P. <https://orcid.org/0000-0002-4707-6796>, M.M. <https://orcid.org/0009-0007-0110-7327>

SAŠETAK

Ketoza predstavlja značajni metabolički poremećaj kod krava koji nastaje kao posledica negativnog energetskeg bilansa, kada raste koncentracija ketonskih tela u krvi, mleku i urinu. Ketoza krava je metabolička bolest koju se odlikuje poremećajem metabolizma ugljenih hidrata i masti sa povećanom proizvodnjom ketonskih tela u organizmu. Osnovne metaboličke adaptacije kod krava u ketozi su: povišena koncentracija BHB, povišena koncentracija NEFA, niža koncentracija glukoze, povišena vrednost jetrinih enzima i bilirubina, poremećaj makro i mikro elemenata, povišene vrednosti inflamatornih markera, oksidativni stres, insulinska rezistencija, a prate je i različite pridružene bolesti i poremećaji ponašanja. Obzirom da se ketoza često javlja u različitim formama, a da dobijene vrednosti metaboličkog profila kod većine parametara ostaju u okviru referentnih vrednosti, potrebno je ispitati varijabilnost krvnih parametara kako bi se preporučio novi način interpretacije metaboličkog profila u proceni ketoze kod krava. Očekujemo da ćemo utvrditi koji parametri pokazuju najveći stepen varijabilnosti, čime ćemo moći da damo praktični doprinos dijagnostici ketoze, jer ćemo utvrditi parametre koji su najsenzitivniji na ketozu, a čija varijabilnost u kombinaciji sa specifičnim promenama u vrednosti BHB omogućuju ne samo dijagnostiku ketoze već i graduisanje njene težine kod svake krave posebno. Svakodnevni praktični način procene zdravlja životinja ogleda se u poređenju dobijenih vrednosti sa referentnim vrednostima zbog toga je bilo potrebno da odredimo u kom procentu postoji veliko odstupanje vrednosti parametara (Z skor preko ili ispod 2), a koje u praktičnom smislu znači da je došlo do promene dobijenih vrednosti izvan referentnih. Kada se isključi BHB čije visoko odstupanje je u osnovi definicije ketoze i posmatraju se vrednosti ostalih metaboličkih parametara, zaključujemo da u 360 merenja postoji 105 odstupanja od referentnih vrednosti, što je 29,17%, dok su u 70,83% merenja vrednosti metaboličkih parametara bili u okviru referentnih vrednosti. Navedeni rezultati ukazuju da se u praksi mora pristupiti novom načinu čitanja i interpretacije rezultata koje u obzir mora uzeti poziciju vrednosti metaboličkog parametra u okviru referentne vrednosti, a ne samo činjenicu da li se metabolički parametar nalazi izvan referentnih vrednosti.

Ključne reči: krave, ketoza, metabolički profil, z-skor.

ABSTRACT

Ketosis is a significant metabolic disorder in cows that occurs as a result of a negative energy balance, when the concentration of ketone bodies in the blood, milk and urine increases. Cow ketosis is a metabolic disease

characterized by a disturbance in carbohydrate and fat metabolism with increased production of ketone bodies in the body. Basic metabolic adaptations in cows in ketosis are: increased concentration of BHB, increased concentration of NEFA, lower concentration of glucose, increased value of liver enzymes and bilirubin, disorder of macro and micro elements, increased values of inflammatory markers, oxidative stress, insulin resistance, and are accompanied by various associated diseases and behavioral disorders. Given that ketosis often occurs in different forms, and that the obtained values of the metabolic profile for most parameters remain within the reference values, it is necessary to examine the variability of blood parameters in order to recommend a new way of interpreting the metabolic profile in the assessment of ketosis in cows. We expect to determine which parameters show the greatest degree of variability, which will allow us to make a practical contribution to the diagnosis of ketosis, because we will determine the parameters that are most sensitive to ketosis, and whose variability in combination with specific changes in the BHB value allow not only the diagnosis of ketosis, but also the graduation its weight in each cow separately. The everyday practical way of assessing the health of animals is reflected in the comparison of the obtained values with the reference values, therefore it was necessary to determine in what percentage there is a large deviation of the parameter values (Z score above or below 2), which in a practical sense means that there has been a change obtained values outside the reference ones. When BHB is excluded, whose high deviation is the basis of the definition of ketosis, and the values of other metabolic parameters are observed, we conclude that in 360 measurements there are 105 deviations from the reference values, which is 29.17%, while in 70.83% of the measurements, the values of metabolic parameters are were within the reference values. The above results indicate that in practice a new way of reading and interpreting the results must be approached, which must take into account the position of the metabolic parameter value within the reference value, and not just the fact whether the metabolic parameter is outside the reference values.

Key words: cow, ketosis, metabolic profile, z-score.

UVOD

Ketoza predstavlja značajni metabolički poremećaj kod krava koji nastaje kao posledica negativnog energetskeg bilansa, kada raste koncentracija ketonskih tela u krvi, mleku i urinu. Osnovne metaboličke adaptacije kod krava u ketozi su: povišena koncentracija BHB, povišena koncentracija NEFA, niža koncentracija glukoze, povišena vrednost jetrinih enzima i bilirubina, poremećaj makro i mikro elemenata, povišene vrednosti inflamatornih markera, oksidativni stres, insulinska rezistencija, a prate je i različite pridružene bolesti i poremećaji ponašanja. Ketoza krava je metabolička bolest koju se odlikuje poremećajem metabolizma ugljenih hidrata i masti sa povećanom proizvodnjom ketonskih tela u organizmu. Ova bolest nastaje kao posledica nemogućnosti kontrolisanja homeoretskih procesa i lošeg tolerisanja negativnog energetskeg bilansa. Ketonska tela se normalno proizvode u organizmu zdravih krava (referentne vrednosti 0,2-0,6 mmol/L), ali je ketogeneza mnogo intenzivnija kod postojanja ketoze. Krave sa subkliničkom ketozom imaju vrednosti BHB više od 1,2 mmol/L, dok krave sa kliničkim znacima ketoze imaju koncentracije BHB koje su više od 2,6 mmol/L (1-3). Poznavanje

vrednosti laboratorijskih parametara je od presudnog značaja za prepoznavanje patofizioloških i kliničkih efekata ketote. Obzirom da se ketoza često javlja u različitim formama, a da dobijene vrednosti metaboličkog profila kod većine parametara ostaju u okviru referentnih vrednosti, potrebno je ispitati varijabilnost krvnih parametara kako bi se preporučio novi način interpretacije metaboličkog profila u proceni ketoze kod krava.

Postoji velika potreba da se ispita stepen varijabilnosti ostalih krvnih parametara koji služe za procenu i evaluaciju težine ketoze kod krava, a mogu poslužiti i kao pomoćni dijagnostički i prognostički kriterijumi prilikom primene različitih terapijskih protokola. Pored navedenog, u radu ćemo predstaviti osnove kliničke patologije ketoze, sa posebnim aspektom na uticaj kliničko-patoloških procesa na vrednosti laboratorijskih dijagnostičkih parametara. Cilj ovog istraživanja je da se u nezavisnoj kazuističkoj analizi utvrdi stepen varijabilnosti krvnih parametara kod krava u ketozi. Očekujemo da ćemo utvrditi koji parametri pokazuju najveći stepen varijabilnosti, čime ćemo moći da damo praktični doprinos dijagnostici ketoze, jer ćemo utvrditi parametre koji su najsenzitivniji na ketozu, a čija varijabilnost u kombinaciji sa specifičnim promenama u vrednosti

BHB omogućuju ne samo dijagnostiku ketoze već i građuisanje njene težine kod svake krave posebno.

MATERIJAL I METODE

U ogled je uključeno 45 krava koje su bile u različitim fazama ketoze u smislu klinička ketoza, subklinička ketoza, krave pod terapijom i u smislu perioda laktacije, zastupljene su krave u ranoj laktaciji i krave u piku laktacije kada se ova bolest najčešće javlja. Izvršen je klinički pregled, analiza ishrane, ocena telesne kondicije i prisustvo ketozi pridruženih bolesti. U obzir su uzete krave koje su barem jednom pre ovog uzorkovanja ili neposredno pre ovog uzorkovanja bile pozitivne na ketonska tela urinu, što je detektovano test trakama. Po završenom odabiru uzimani su uzorci krvi. Uzorci krvi su uzimani venepunkcijom iz repne vene (*v.coccigea*) u serumske vakutajnere. Nakon toga, uzorci krvi su transportovani u Laboratoriju za patološku fiziologiju, Departman za veterinarsku medicinu, gde je posle centrifugiranja i izdvajanja seruma vršena biohemijaska analiza krvi.

Određivanje metaboličkog profila – Prilikom analize metaboličkog profila krava, korišćene su fotometrijske reakcije i spektrofotometar Chemray proizvođača Rayto (Kina). Fotometrisanje je vršeno na talasnoj dužini i u vremenskom intervalu prema specifikaciji proizvođača. Korišćeni su standardni kitovi proizvođača Biosystems (Španija).

U cilju procene odstupanja najvažnijih biohemijaskim parametara krvi u ketozi kod krava izvršeno je izračunavanje Z skora. Z skor predstavlja razliku dobijene vrednosti kod jedinke i srednje vrednosti populacije koja je podeljena sa vrednošću standardne devijacije. U ovom ogledu je korišćena srednja vrednost i standardna devijacije referentnih vrednosti kod krava koju su ustanovili autori iz Laboratorije za patološku fiziologiju i koji su objavljeni u knjizi *Belić B., Cincović M. „Referentne vrednosti laboratorijskih parametara u krvi životinja“, Novi Sad, 2020.* Dobijeni rezultati su predstavljeni broičano i grafički u tabeli. Pored brojčanih vrednosti radi lakše orijentacije izvršeno je i grafičko predstavljanje varijabilnosti i to na tri načina: kazuistički (varijacija svih parametara u okviru jedne jedinke), sa aspekta vrednosti parametra, a posebno su izdvojeni parametri čiji je skor ispod odnosno iznad 2, što ukazuje da su vrednosti izvan referentnih vrednosti sa kojima u

svakodnevnom radu poredimo ono što smo odredili u laboratoriji i na osnovu čega se donosi određeni zaključak. Korišćen je *Microsoft Excel* i statistički paket *SPSS* za statističku obradu i prezentaciju podataka.

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati istraživanja pokazuju da se sa intenzitetom ketoze kod krava može očekivati različit stepen odstupanja osnovnih parametara metaboličkog profila. Najveća vrednost odstupanja nađena je kod BHB, čiji je skor bio 6,15 (od 1,5 do 13,5). Skorovi odstupanja za ostale parametre iznosili su: za glukozu -0,04 (od -2,19 do 1,25), za holesterol 0,13 (od -2,42 do 3,57), za trigliceride -2,1 (od -3,13 do 1,13), za NEFA -0,06 (od -4,8 do 5,1), za alanin aminotransferazu -1,14 (od -3,2 do 2,6), za gama glutamil transferazu 1,36 (od -0,84 do 3,4), za ukupni bilirubin -0,64 (od -1,4 do 1,5) i za albumin -0,36 (od -3,67 do 5,10). Na osnovu prosečnih vrednosti odstupanja zaključujemo da se radi o veoma malim odstupanjima u odnosu na referentnu vrednost za vrstu, osim za vrednosti BHB i trigliceride, koja su takva da se neće primetiti kao odstupanja od poznatih referentnih vrednosti (što se vidi poređenjem apsolutnih vrednosti sa utvrđenim referentnim vrednostima). Međutim, raspon vrednosti pokazuje da kod pojedinih životinja postoje visoka i niska odstupanja. Kod određene grupe životinja postoje visoke vrednosti pozitivnog odstupanja BHB iz pozitivno odstupanje vrednosti glukoze i holesterola i negativno odstupanje aspartat aminotransferaze, što je slika koja odgovara ketoznim krava koje su pod terapijom i koje uspešno odgovaraju na terapiju, a mogu se na osnovu apsolutnih vrednosti krvnih parametara klasifikovati i kao zdrave krave. Međutim kod ove grupe životinja skor odstupanja za trigliceride je dosta nizak, što znači da je jetra i dalje pati od akumulacije lipida, a verovatno je potrebno vreme da se akumulirani lipidi iz jetre razlože i da se jetra vrati u normalan funkcionalni status. U ovoj grupi krava je varijabilnost NEFA nestabilna, pa je kod nekih krava ispodprosečna, dok kod nekih krava i dalje prevazilazi i gornje referentne vrednosti, što dodatno objašnjava status triglicerida. Kod krava sa visokim vrednostima BHB postoje negativni skorovi za NEFA i albumin, što govori u prilog razvoju poremećaja funkcije jetre pod dejstvom ketonskih tela. Za razliku od aspartata koji značajno varira od slučaja do slučaja, vrednosti gama glutamil

transferaze pokazuje pozitivna odstupanja koja mogu biti veća u zavisnosti od slučaja. Odstupanje bilirubina je bilo najmanje i kretalo se u rasponu jedne standardne devijacije, što ukazuje da je bilirubin parametar koji se ne menja ekstremno tokom ketoze. Kazuističko posmatranje govori u prilog tome da je potrebno posmatrati ne samo vrednosti određenih parametara nego i poziciju parametra u okviru referentnog opsega kako bi se zaključilo da li je i u kojoj meri ketoza pokrenula druge patofiziološke mehanizme. Ovo se posebno vidi kada se posmatra intenzitet odstupanja vrednosti u funkciji parametra. Nađeno je da sa porastom pozitivnog odstupanja BHB postoji statistički značajno negativno odstupanje vrednosti glukoze (-0,62; $r < 0,01$), holesterola (-0,5; $r < 0,01$), triglicerida (-0,38; $r < 0,01$) i albumina (-0,40; $r < 0,01$), a pozitivno odstupanje vrednosti NEFA (0,40; $r < 0,01$), aspartata aminotransferaze (0,67; $r < 0,01$), gama glutamil transferaze (0,06; NS) i ukupnog bilirubina (0,56; $r < 0,01$). Navedene veze ukazuju da se težina stanja kod krave sa ketozom mora razmatrati određivanjem pozicije dobijene vrednosti u okviru referentne vrednosti nekog metaboličkog parametra. Našli smo da je odstupanje vrednosti bilirubina malo i ukoliko bismo želeli da posmatramo samo da li je bilirubin izvan ili u okviru referentne vrednosti da bi ocenili kravu u ketozi, došli bi u zabludu jer je bilirubin gotovo kod svih jedinki u okviru referentnih vrednosti i to u okvirima prve standardne devijacije, ali se vidi da i te fine promene u okviru jedne devijacije koreliraju sa odstupanjem BHB. Svakodnevni praktični način procene zdravlja životinja ogleda se u poređenju dobijenih vrednosti sa referentnim vrednostima zbog toga je bilo potrebno da odredimo u kom procentu postoji veliko odstupanje vrednosti parametara (Z skor preko ili ispod 2), a koje u praktičnom smislu znači da je došlo do promene dobijenih vrednosti izvan referentnih. Kada se isključi BHB čije visoko odstupanje je u osnovi definicije ketoze i posmatraju se vrednosti ostalih metaboličkih parametara, zaključujemo da u 360 merenja postoji 105 odstupanja od referentnih vrednosti, što je 29,17%, dok su u 70,83% merenja vrednosti metaboličkih parametara bili u okviru referentnih vrednosti. Navedeni rezultati ukazuju da se u praksi mora pristupiti novom načinu čitanja i interpretacije rezultata koje u obzir mora uzeti poziciju vrednostimetaboličkog parametra u okviru referentne vrednosti, a ne samo činjenicu da li se metabolički parametar nalazi izvan referentnih

vrednosti. Zbog toga je potrebno kroz više terenske ali i strogo kontrolisane naučne studije utvrditi granične vrednosti parametara koje ukazuju da određena bolest postoji, čak iako se ta vrednost nalazi u okviru referentne vrednosti.

Predviđanje nastanka ketoze i razlike u metaboličkoj adaptaciji utvrđeni su u jednom skorijem istraživanju (4). Cilj jednog rada bio je da se utvrdi razlika u metaboličkoj adaptaciji u prvoj nedelji posle teljenja kod zdravih krava i krava koji će razviti posle teljenja subkliničku ili kliničku ketozu tipa I i II. U ogled je uključeno 50 zdravih, 50 sa ketozom tipa I (3-6 nedelja) i 50 sa ketozom tipa II (1-3 nedelje posle teljenja) koje su izabrane retrospektivno. Metabolički markeri su određivani u prvoj nedelji posle teljenja, potom je za sve krave vršeno ispitivanje koncentracije BHB svaki drugi dan pomoću test traka (od kraja 1. do kraja 6. nedelje). Kod krava sa ketozom tipa I postojala je viša koncentracija NEFA i niža koncentracija insulina i glukoze u odnosu na kontrolnu grupu krava. Kod krava sa ketozom tipa II nađena je viša koncentracija BHB, TNF-alfa i ukupnog bilirubina u odnosu na kontrolnu grupu. Vrednost RQUICKI indeksa je niža, a AST viša u krvi krava sa ketozom tipa II u odnosu na ketozu tipa I. Prediktivni značaj ovih markera koji su pokazali statistički značajno odstupanje ispitan je za svaku grupu krava formiranjem logističkih modela. Značaj modela je prikazan kroz area under curve (AUC) i iznosi: ketoza tipa I - ($AUC = 0,78 \pm 0,11$); ketoza tipa II - ($AUC = 0,87 \pm 0,14$); razlikovanje ketoze tipa I i II - ($AUC = 0,74 \pm 0,13$). Udeo zajedničke varijanse markera koji su pokazali statistički značajno odstupanje i BHB u prvoj nedelji posle teljenja je značajno viši kod ketoznih (11,2-35,5%) nego kod zdravih krava (2,4-9,1%), što znači da metabolička adaptacija u funkciji ketogeneze nastaje rano posle partusa, pre razvoja pojavnih oblika ketoze.

Nastanak ketoze kod krava i njeno predviđanje ispitano je pomoću različitih modela. Svi modeli su pokazali da veliki značaj u predikciji ketoze imaju vrednosti NEFA, AST, glukoze i drugih parametara, sa čime se slažu naši rezultati. Nađeno je da granična vrednost od 0,26 mmol/L za NEFA pomaže u dijagnozi ketoze u prvih osam nedelja posle teljenja (5). Vrednosti iznad 0,76 mmol/L za NEFA, iznad 104 U/L za AST, ispod 140 U/L za holinesterazu i više od 3,3 μ mol/L za ukupni bilirubin (6). Drugi autori (7) su potvrdili značaj glukoze, AST i NEFA u proceni razlikovanja zdravih i ketoznih krava (glukoza $> 3,04$ mmol/L,

AST <100 U/L, NEFA <0,82 mmol/L). U navedenim ogledima se radi o graničnim vrednostima u momentu kada je dijagnostikovana ketoza bez obzira na tip. Za razliku od ovih ogleda, u našem ogledu smo ispitali da li se na osnovu vrednosti krvnih parametara u prvoj nedelji posle teljenja može izvršiti predikcija nastanka ketoze. Poređenjem vrednosti AUC u ogledu i drugim ogledima koje smo spominjali zaključujemo da naš model (koji u obzir uzima vrednost parametara u prvoj nedelji posle teljenja) sa sličnom efikasnošću diskriminiše krave sa ketozom, kao i model koji uključuje pojedinačne krvne parametre (izmerene u momentu dijagnostike ketoze). Ovakav nalaz govori u prilog ranog prestrojanja metabolizma krava ka nastanku ketoze. Klasifikovanje krava na osnovu lipolize, ketogeneze ili aktivnosti anaboličkih hormona u prvoj nedelji posle teljenja dovodi do metaboličkih razlika u ranoj laktaciji. Klasifikovanje krava na osnovu vrednosti lipolize i ketogeneze dovodi do razlika u metaboličkog adaptaciji. Potvrđeno je da krave sa višom koncentracijom BHB u prvom danu po teljenju (preko 1 mmol/L) imaju višu koncentraciju BHB, NEFA, AST i GGT i nižu koncentraciju IGF-I, posmatrano u prvih 14 nedelja posle teljenja (8). Rezultati domaćih autora su pokazali da kataboličko opterećenje i visoka ketogeneza dovode do opadanja vrednosti glukoze, porasta aktivnosti AST i ostalih metaboličkih promena u skladu sa nalazima u našem istraživanju (9). Kod krava u ketozi tipa I nađena je viša koncentracija BHB i NEFA i niža koncentracija insulina i glukoze u odnosu na kontrolnu grupu. Ketoza tipa I nastaje u periodu 3-6 nedelja posle teljenja najčešće kao posledica nedovoljnog unosa hrane u odnosu na proizvodne potrebe. Pokazan je značajan porast vrednosti NEFA, kao i opadanje

koncentracije glukoze i insulina kod krava izloženih restrikciji hrane u ranoj laktaciji. Krave u ranoj laktaciji bile su u periodu 49±22 dana laktacije, što se slaže sa našim periodom dijagnostike ketoze tipa I, a to je 41±17 dana laktacije (10). Drugi autor u svom pregledu navodi da je masna jetra zapravo glavni pojavni oblik ketoze tipa II (11). Kao što je ranije diskutovano parametri jetre su značajni u dijagnostici ketoze kod krava. Utvrđeno je da su koncentracija BHB, NEFA, NEFA/holesterol i AST vrlo specifični u proceni nastanka masne jetre kod krava (12). Noviji rezultati pokazuju da kod krava u ketozi postoji viša koncentracija TNF-alfa (13, 14). Razlika između ketoze različitog tipa potvrđena je aspekta utinskih biohemijskih parametara, od kojih smo mnoge i mi koristili u našem ogledu (15). Hiperketonemija povećava koncentraciju TNF-alfa u kulturi monocita, kada se one kultiviraju sa BHB (16). Visoka ekspresija TNF-alfa je regulisana interleukinima i u vezi je sa funkcionisanjem hepatocita (17). Poređenjem ketoze tipa I i II zaključujemo da je kod krava koje su razvile ketozu tipa II postojala viša aktivnost AST i niža vrednost RQUICKI indeka u odnosu na krave sa ketozom tipa I. Veća insulinska rezistencija (koja se ogleda u nižoj vrednosti RQUICKI indeksa) uz višu vrednost AST govori u prilog sklonosti ka nastanku ketoze tipa II. Utvrđena je viša koncentracija BHB, NEFA, glukoze, bilirubina, AST i ALT kod krava u ketozi tipa II u odnosu na ketozu tipa I. U jednom ispitivanju našli su nižu vrednost RQUICKI indeksa kod krava u ketozi u odnosu na krave kontrolne grupe (18). Naši autori su pokazali da indeksi insulinske rezistencije izmereni u bazalnim uslovima značajno utiču na dinamičke promene u vrednosti insulina, glukoze i NEFA kod krava u ketozi (19).

Tabela 1. Varijabilnost Z skora u uslovima interakciji pojedinačnih slučajeva i parametara

	BHB (mmol/L)	Глукоза (mmol/L)	Холесте рол (mmol/L)	Триглиц ериди (mmol/L)	NEFA (mmol/L)	AST (IU/L)	GGT (IU/L)	Ук.билир убин (μmol/L)	Албумин (g/L)
Средња вр.	0,60	3,00	3,90	0,35	0,60	80,00	15,00	8,00	38,00
SD	0,10	0,80	1,10	0,08	0,10	20,00	5,00	4,00	3,00
Zскор1	1,50	0,63	0,09	-0,75	-3,90	-2,82	2,78	-0,88	1,80
Zскор2	1,50	1,25	0,96	-2,63	-1,50	-2,55	0,82	-1,30	-1,20
Zскор3	0,10	0,00	-1,55	1,13	2,90	0,79	-0,58	-0,48	-0,47
Zскор4	1,60	-0,75	3,14	-1,50	-2,10	-2,02	1,76	-1,23	-0,53
Zскор5	1,60	0,13	-1,31	-2,88	0,00	-3,19	0,62	-0,53	-2,27
Zскор6	1,80	1,25	3,57	-1,88	-0,50	-2,48	2,26	-1,33	1,63
Zскор7	1,90	0,38	-0,36	-0,63	1,00	-2,65	1,38	-1,05	2,77
Zскор8	1,90	-0,13	1,77	-2,88	-0,10	-2,71	-0,18	-1,25	0,50
Zскор9	2,00	0,88	0,13	0,38	0,10	-2,27	3,40	-1,30	1,07
Zскор10	2,00	0,50	-0,73	-1,13	-1,50	-2,24	3,08	-1,20	3,43
Zскор11	2,00	-0,28	2,38	-2,50	-0,10	-2,44	1,02	-1,28	0,03
Zскор12	2,00	1,25	1,00	-2,75	0,00	-3,20	-0,86	-1,30	-0,80
Zскор13	2,20	0,50	2,17	-2,25	-2,00	-2,05	0,56	-1,30	-0,57
Zскор14	3,20	-0,05	0,96	-2,50	3,00	-1,51	1,16	-1,38	-0,67
Zскор15	3,60	1,25	1,45	-2,63	-2,00	-1,92	2,66	-1,38	0,93
Zскор16	4,90	0,50	0,32	-1,50	0,00	-2,49	2,02	-1,28	1,93
Zскор17	4,90	-0,50	1,91	-0,50	-0,50	-2,50	0,52	-1,25	-2,93
Zскор18	4,90	0,00	0,86	-2,13	0,00	-2,39	0,94	-0,73	-1,37
Zскор19	4,90	0,63	1,59	-2,00	-2,00	-2,25	1,00	-0,90	0,93
Zскор20	5,00	0,88	0,15	0,50	-2,40	-1,77	2,92	-1,23	5,10
Zскор21	5,00	1,25	1,15	-2,75	-3,50	-2,21	2,44	-1,30	0,90
Zскор22	5,50	0,25	0,09	0,25	-4,80	-2,44	1,24	-1,25	4,23
Zскор23	5,50	-0,35	0,84	-2,88	0,00	-2,43	1,42	-1,35	-0,10
Zскор24	5,60	0,38	-0,83	-2,25	-0,50	0,15	1,60	-1,23	-2,47
Zскор25	5,60	-0,38	1,30	-3,13	1,00	-2,23	1,54	-1,40	0,40
Zскор26	6,00	0,63	-1,70	-1,25	-4,10	-2,78	0,22	-1,23	-0,97
Zскор27	6,00	-0,45	0,30	-3,13	-4,60	0,10	1,26	1,00	-2,60
Zскор28	6,50	-0,66	-1,73	-2,75	-1,40	-2,37	0,70	0,50	0,13
Zскор29	6,80	-0,06	-1,51	-0,63	2,00	-1,13	2,32	0,25	-1,23
Zскор30	7,00	0,16	1,15	-2,50	1,10	2,00	0,62	0,75	-1,67
Zскор31	8,00	-1,00	0,01	-2,50	1,50	2,25	1,62	-1,28	-0,57
Zскор32	8,00	-0,75	0,40	-3,00	2,00	-1,25	1,62	-1,30	-0,97
Zскор33	9,00	-0,75	-2,42	-2,88	5,10	-1,58	1,28	1,40	-3,47
Zскор34	9,00	-0,19	-1,30	-2,88	0,90	1,45	0,62	0,25	-2,27
Zскор35	9,80	1,00	0,33	-1,75	2,90	1,05	1,58	-1,28	0,87
Zскор36	10,00	-0,50	-0,03	-2,25	-0,20	0,25	1,26	-1,33	-1,00
Zскор37	10,50	0,50	-0,15	-1,13	-1,50	-2,06	1,50	0,00	2,80
Zскор38	11,00	-1,13	-1,73	-2,88	-2,10	2,60	2,58	0,75	-3,67
Zскор39	11,00	-0,88	-1,31	-3,13	2,80	-1,50	-0,86	1,50	-0,97
Zскор40	11,50	-0,63	-0,59	-2,50	0,90	0,95	1,40	0,25	-3,67
Zскор41	12,00	-1,08	-1,17	-3,13	2,20	0,95	0,56	0,00	-3,33
Zскор42	13,00	-1,50	-1,73	-2,63	2,00	0,00	2,48	0,75	-0,03
Zскор43	13,50	-1,83	-1,04	-3,00	2,30	1,25	0,84	0,00	-1,07
Zскор44	13,70	0,25	0,23	-1,88	2,10	2,10	3,38	-1,10	-2,33
Zскор45	13,80	-2,19	-1,08	-3,13	2,90	0,00	0,84	0,50	-2,43

ZAKLJUČAK

Na osnovu svega navedenog zaključujemo da je potrebno posmatrati ne samo vrednosti određenih parametara nego i poziciju parametra u okviru referentnog opsega kako bi se zaključilo da li je i u kojoj meri ketoza pokrenula druge patofiziološke mehanizme. Ovo se posebno vidi kada se posmatra intenzitet odstupanja vrednosti u funkciji parametra. Nađeno je da porastom pozitivnog odstupanja BHB postoji statistički značajno negativno odstupanje vrednosti glukoze, holesterola, triglicerida i albumina, a pozitivno odstupanje vrednosti NEFA, aspartata aminotransferaze, gama glutamil transferaze i ukupnog bilirubina. Navedene veze ukazuju da se težina stanja kod krave sa ketozom mora razmatrati određivanjem pozicije dobijene vrednosti u okviru referentne vrednosti nekog metaboličkog parametra. Svakodnevni praktični način procene zdravlja životinja ogleda se u poređenju dobijenih vrednosti sa referentnim vrednostima zbog toga je bilo potrebno da odredimo u kom procentu postoji veliko odstupanje vrednosti parametara (Z skor preko ili ispod 2), a koje u praktičnom smislu znači da je došlo do promene dobijenih vrednosti izvan referentnih. Kada se

isključi BHB čije visoko odstupanje je u osnovi definicije ketoze i posmatraju se vrednosti ostalih metaboličkih parametara, zaključujemo da u 360 merenja postoji 105 odstupanja od referentnih vrednosti, što je 29,17%, dok su u 70,83% merenja vrednosti metaboličkih parametara bili u okviru referentnih vrednosti. Navedeni rezultati ukazuju da se u praksi mora pristupiti novom načinu čitanja i interpretacije rezultata koje u obzir mora uzeti poziciju vrednostimetaboličkog parametra u okviru referentne vrednosti, a ne samo činjenicu da li se metabolički parametar nalazi izvan referentnih vrednosti. Zbog toga je potrebno kroz više terenske ali i strogo kontrolisane naučne studije utvrditi granične vrednosti parametara koje ukazuju da određena bolest postoji, čak iako se ta vrednost nalazi u okviru referentne vrednosti.

ACKNOWLEDGEMENT

This paper was created as a result of research within the "Agreement on the transfer of funds for the financing of scientific research work of teaching staff at accredited Higher Education Institutions in 2024, contract registration number: 451-03-65/2024-03/ 200117".

LITERATURA

1. Oetzel G.R. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2004, 20, 651-674.
2. Djoković R., Cincović M., Belić B., Toholj B., Davidov I., Hristovska T. Relationship between blood metabolic hormones, metabolites and energy balance in Simmental dairy cows during peripartum period and lactation. *Pak Vet J* 2015, 35, 2, 163-167.
3. Belić B., Cincović M., Lakić I., Đoković R., Petrović M., Ježek J., Starić J. Metabolic Status of Dairy Cows Grouped by Anabolic and Catabolic Indicators of Metabolic Stress in Early Lactation. *Acta Scientiae Veterinariae* 2018, 46, 1, 9.
4. Delić B., Belić B., Cincović M.R., Djoković R., Lakić, I. Metabolic adaptation in first week after calving and early prediction of ketosis type I and II in dairy cows. *Large Animal Review* 2020, 26, 2, 51-55.
5. Nowroozi Asl A., Nazifi S., Rowshan Ghasrodashti A., Olyaei 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, 38-43.
6. Sun Y., Wang B., Shu S., Zhang H., Xu C., Wu L., Xia C. Critical thresholds of liver function parameters for ketosis prediction in dairy cows using receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Veterinary Quarterly* 2015, 35, 3, 159-164.
7. Cao Y., Zhang J., Yang W., Xia C., Zhang H.Y., Wang Y.H., Xu C. Predictive value of plasma parameters in the risk of postpartum ketosis in dairy cows. *J Vet Res* 2017, 61, 91-95.
8. Kessel S., Stroehl M., Meyer H.H.D., Hiss S., Sauerwein H., Schwarz F.J., Bruckmaier R.M. Individual variability in physiological adaptation to metabolic stress during early lactation in dairy cows kept under equal conditions. *J Anim Sci* 2008, 86, 2903-2912.
9. Cincović M.R., Belić B., Radojičić B., Hristov S., Đoković R. Influence of lipolysis and ketogenesis to metabolic and hematological parameters in dairy cows during periparturient period. *Acta veterinaria (Beograd)* 2012, 62, 429-444.

10. Bjerre-Harpoth V., Friggens N.C., Thorup V.M., Larsen T., Damgaard B.M., Ingvarsen K.L., Moyes K.M. Metabolic and production profiles of dairy cows in response to decreased nutrient density to increase physiological imbalance at different stages of lactation. *J Dairy Sci* 2012, 95, 2362-2380.
11. Oetzel G.R. Herd-level ketosis–diagnosis and risk factors. In *Proceedings of the 40th annual conference of bovine practitioners*, Vancouver, Canada. pp. 67-91, 2007.
12. Mostafavi M., Seifi H.A., Mohri M., Jamshidi A. Optimal thresholds of metabolic indicators of hepatic lipidosis in dairy cows. *Revue de Médecine Vétérinaire* 2013, 164, 12, 564-571.
13. El-Deeb W.M., El-Bahr S.M. Biomarkers of ketosis in dairy cows at postparturient period: acute phase proteins and pro-inflammatory cytokines. *Veterinarski arhiv* 2017, 87, 431-440.
14. Zhang G., Hailemariam D., Dervishi E., Goldansaz S.A., Deng Q., Dunn S.M., Ametaj B.N. Dairy cows affected by ketosis show alterations in innate immunity and lipid and carbohydrate metabolism during the dry off period and postpartum. *Res Vet Sci*, 2016, 107, 246-256.
15. Chuang X.U., Tai-yu S., Yuan Y.A.O., Hong-jiang Y., Cheng X.I.A., Hong-you Z. Blood clinicopathological differences between type I and II ketosis in dairy cows. *Indian Journal of Animal Research* 2016, 50, 753-758.
16. Jain S.K., Kannan K., Lim G., McVie R., Bocchini J. A. Hyperketonemia increases tumor necrosis factor- α secretion in cultured U937 monocytes and type 1 diabetic patients and is apparently mediated by oxidative stress and cAMP deficiency. *Diabetes* 2002, 51, 2287-2293.
17. Loor J.J., Dann H.M., Everts R.E., Oliveira R., Green C.A., Guretzky N.A.J., Rodriguez-Zas S.L., Lewin H.A., Drackley J.K. Temporal gene expression profiling of liver from periparturient dairy cows reveals complex adaptive mechanisms in hepatic function. *Physiol. Genomics*. 2005, 23, 217-226
18. Xu C., Shu S., Xia C., Wang B., Zhang H.Y., et al. Investigation on the Relationship of Insulin Resistance and Ketosis in Dairy Cows. *J Veterinar Sci Technol* 2014, 5, 162. doi:10.4172/2157-7579.1000162
19. Djoković R., Dosković V., Cincović M., Belić B., Fratrić N., Jašović B., Lalović M. Estimation of Insulin Resistance in Healthy and Ketotic Cows during an Intravenous Glucose Tolerance Test. *Pakistan Veterinary Journal* 2017, 37, 4.