

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**KOYUNLARDA GEBELİK TOKSEMİSİNDE
PARAOKSONAZ, HAPTOGLOBİN, SERUM
AMİLOİD A, TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR VE
ASETİLKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.02

KAMBER NARİN

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.13



BALIKESİR
2022

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOYUNLARDA GEBELİK TOKSEMİSİNDE PARAOKSONAZ,
HAPTOGLOBİN, SERUM AMİLOİD A, TÜMÖR NEKROZ
FAKTÖR VE ASETİLKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
YL-22.02

KAMBER NARİN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İSMAİL AYTEKİN

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.13

BALIKESİR
2022



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Veteriner İç Hastalıkları Yüksek Lisans Programı çerçevesinde
Kamber NARİN tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan
**“Koyunlarda Gebelik Toksemisinde Paraoksonaz, Haptogloblin, Serum Amiloid
A, Tümör Nekroz Faktör- α ve Asetilkolinesteraz Düzeyleri”**

başlıklı tez çalışması,

Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/ 12 / 2021

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Erdoğan UZLU
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. İsmail AYTEKİN
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Prof. Dr. Nuri MAMAK
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 06 /01/2022 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

29/12/ 2021

İmza

Kamber NARİN

İTHAF



Değerli Aileme / Eşim'e / Oğullarıma ve Kızıma...

TEŐEKKÜR

Tez alıőması dönemim boyunca emeğini, zamanını ve bilgisini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. İsmail AYTEKİN'e, Veteriner Fakóltesi dönemi ve tez çalıőmalarım boyunca beni büyük bir sabırla bekleyen, destekleyen eşim Arzu NARİN'e ve ouklarıma, annem, babam ve kardeőlerime teőekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Gebelik Toksemisi	4
2.1.1. Etiyoloji.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Patoloji	6
2.1.4. Klinik Bulgular	7
2.1.5. Tanı	8
2.1.6. Tedavi.....	9
2.1.7. Kontrol ve Önleme	12
2.2. Biyokimyasal Parametreler.....	13
2.2.1. BHBA / β -hidroksibütirik asit.....	13
2.2.2. Glukoz	14
2.2.3. Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA).....	14
2.2.4. Kolesterol	15
2.2.5. Trigliserid.....	15
2.2.6. Asetilkolinesteraz	16
2.2.7. Serum Amiloid A	17
2.2.8. Haptoglobin.....	17
2.2.9. Paraoksonaz / PON-1	18
2.2.10. Tümör Nekrozis Faktör- α Alfa (TNF α),	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Hayvan Materyali	20
3.2. Gebelik Toksemili Koyunların Belirlenmesi (Çalışma Grubu).....	20
3.3. Sağlıklı Koyunların Belirlenmesi (Kontrol Grubu)	21

3.4. Kan Numunelerin Alınması	21
3.5. Serum Biyokimyasal Analizler	21
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	22
4. BULGULAR	23
4.1. Gebelik Toksemili Koyunlarda Klinik Bulgular	23
4.2. Serum Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	23
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ.....	40
EKLER.....	41
EK-1: T.C. Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvurusu Değerlendirme Formu	41

ÖZET

KOYUNLARDA GEBELİK TOKSEMİSİNDE PARAOKSONAZ, HAPTOGLOBULİN, SERUM AMİLOİD A, TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR VE ASETİLKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİ

Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda paraoksanaz, asetilkolinesteraz, haptoglobulin, tümör nekrosiz faktör- α , Serum Amiloid A, Beta Hidroksibütirik Asit, Non Esterifiye Yağ Asitleri, Aspartat Aminotransferaz, Gama Glutamil Transferaz, glikoz, total protein, kolesterol ve trigliserit düzeyleri araştırıldı.

Araştırmanın materyalini 2-6 yaş aralığında 10 adet gebelik toksemili ve 10 adet sağlıklı olmak üzere toplam 20 adet merinos melezi koyun oluşturdu. Gebelik toksemili ve sağlıklı gruptaki koyunlarda serum asetilkolinesteraz, paraoksanaz, haptoglobulin, tümör nekrosiz faktör- α , SAA, BHBA, NEFA, AST, GGT, glikoz, total protein, kolesterol ve trigliserit düzeyleri ölçüldü. Gebelik toksemili koyunlarda asetilkolinesteraz, paraoksanaz, haptoglobulin, tümör nekrosiz faktör- α , SAA, GGT, AST ve kolesterol düzeylerinde artış görülmesine rağmen kontrol grubuna göre önemli çıkmadığı tespit edildi. Gebelik toksemili koyunlarda BHBA, NEFA, total protein ve trigliserit düzeylerinin yükseldiği, glikoz seviyelerinin ise sağlıklı koyunlara göre azaldığı belirlendi.

Sonuç olarak gebelik toksemili koyunlarda asetilkolinesteraz, tümör nekroz faktör- α , paraoksanaz, haptoglobulin ve serum amiloid A düzeylerinin araştırılması hastalığın labaratuvar bulgularına yararlı olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gebelik toksemisi, asetilkolinesteraz, paraoksanaz, haptoglobulin, tümör nekrosiz faktör- α

ABSTRACT

PARAOXONASE, HAPTOGLOBIN, SERUM AMYLOID A, TUMOR NECROSIS FACTOR and ACETYLCHOLINESTERASE LEVELS IN SHEEP PREGNANCY TOXEMIA

In this study were investigated serum paraoxonase, haptoglobin, tumor necrosis factor- α , acetylcholinesterase, serum amyloid A, beta hydroxybutyric acid, nonesterified fatty acids, glucose, total protein, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transferase, cholesterol and triglyceride in sheep with pregnancy toxemia.

This study material consisted 10 control and 10 group with pregnancy toxemia, total 20 merinos hybrid ewes at aged between 2-6 years. In this study serum concentration was measured paraoxonase, haptoglobin, tumor necrosis factor- α , acetylcholinesterase, serum amyloid A, beta hydroxybutyric acid, nonesterified fatty acids, glucose, total protein, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transferase, cholesterol, triglyceride in healthy group and with pregnancy toxemia. Serum paraoxonase, haptoglobin, tumor necrosis factor- α , acetylcholinesterase, serum amyloid A, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transferase and cholesterol did not differ statistically significant between two groups, beta hydroxybutyric acid, nonesterified fatty acids and triglyceride increased that glucose levels decreased in sheep with pregnancy toxemia compared with healthy sheep

Consequently, acetylcholinesterase, paraoxonase, haptoglobin, tumor necrosis factor- α , serum amyloid A concentration researched may prove beneficial laboratory findings diseases in sheep with pregnancy toxemia.

Keywords: *Pregnancy toxemia, acetylcholinesterase, paraoxonase, haptoglobin, tumor necrosis factor- α*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACHE	: Asetilkolinesteraz
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransaminaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BHBA	: Beta Hidroksi Bütirik Asit
BUN	: Kan Üre Nitrojen
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HPT	: Haptoglobin
IL-1	: Interlökin-1
IL-1 β	: Interlökin-1Beta
IL-6	: Interlökin-6
IL-8	: Interlökin-8
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NEB	: Negatif Enerji Dengesi
NEFA	: Esterleşmemiş Yağ asitleri
PON	: Paraoksonaz
SAA	: Serum Amiloid A
SAA1	: Serum Amiloid A-1
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
VLDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Gebelik Toksemili ve Sağlıklı Koyunlarda SAA, HPT, TNF, PON1, ACHE Düzeyleri	23
Tablo 4.2. Gebelik Toksemili ve Sağlıklı Koyunlarda Biyokimyasal Parametreler.....	24



1. GİRİŞ

Koyun ve keçiler ülkemizde hayvancılık endüstrisinde çok önemli olup ülke ekonomisine büyük katkı sağlar. Koyun ve keçiler ekonomik ve sosyal hayvanlardır. Tüm iklim şartlarına uyumludur. Küçükbaş hayvanlar insanların tüketimi için önemli süt ve et kaynağıdır (Khan ve Ludri, 2002).

Koyun ve keçilerde gebelik toksemisi hastalığı ülkemizde ve dünyada çok görülür. Gebelik toksemisi koyunlarda gebeliğin son 6 haftasında karbonhidrat, glikoz ve yağ metabolizmasının bozulması sonucunda görülen bir hastalıktır. Gebelik toksemisi keçilerde hem gebeliğin son döneminde hem de laktasyon döneminde, koyunlarda ise gebeliğin son zamanlarında görülür (Bastan ve Salar, 2013; Salar vd., 2018; Aytekin, 2020). Gebeliğin son döneminde enerji yeterli değilse rahim içindeki yavru veya yavruların faydalanması için yağ ve protein kaynaklarını kullanırlar. Gebe olan koyun ve keçiler enerji ihtiyacını karşılamak için başlangıçta karaciğerdeki glikojen rezervlerini tüketir. Hayvanlar enerji ihtiyacını karbonhidratlardan karşılayamazsa vücutta depo edilen yağları kullanır, yağların kullanılması sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğerde depolanır. Karaciğerde depolanan yağ asitleri enerji kaynağı olarak kullanılırken bir kısımda keton cisimciklerine dönüşerek süt, kan ve idrarda keton cisimcikleri yoğunluğunda artışa neden olur. Karaciğerde çok fazla yağ asitleri birikirse karaciğer yağlanması olur ve karaciğerin fonksiyonları bozulur (Bastan ve Salar, 2013; Salar vd., 2018; Aytekin, 2020; Ağaoğlu ve Akgül, 2006).

Kolinesteraz memelilerde 2 farklı formda bulunur, asetilkolinesteraz ve psödokolinesterazdır. Asetilkolinesteraz karaciğerde de üretilir, psödokolinesteraz serumda bulunur ve çoğunlukla karaciğerde sentezlenir (Stojevic vd., 2005; Kaplay, 1976). Asetilkolinin esas görevi beyinin kolinerjik sinaplarında ve otonom sinir sisteminde nöral impulsun iletimini sağlayan asetilkolin hidrolizini sağlamaktır (Boberg vd., 2010). Asetilkolinesteraz karaciğerde üretilip karaciğer

dejenerasyonlarında kandaki düzeyi azalmaktadır (Stojevic vd., 2005). Ketozisli ineklerde kolinesteraz düzeyleri sağlıklı ineklere göre düşük çıkmıştır. Karaciğer parametrelerinin kritik eşik değerleri ile ilgili yaptıkları çalışmada kolinesteraz değerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır (Yuhang Sun vd., 2015).

Serum amiloid A yangı sırasında yoğun olarak karaciğer tarafından sentezlenir, lipoprotein ile birlikte kompleks halinde bulunur. (Petersan vd., 2004). Gebelik toksemisi olan ivesi ırkı koyunlarda hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre SAA düzeyleri artmıştır (Gurdoğan vd., 2014). Gebelik toksemisi olan koyunlarda, gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre SAA düzeyleri daha yüksek çıkmıştır (Mahmoud vd., 2016).

Haptoglobinin çok fonksiyonu olmakla beraber önemli görevi kandaki serbest hemoglobinle kompleksler meydana getirerek dolaşımdan temizlenmesi suretiyle demir kaybını önler (Isaac, 2008). Haptoglobin serbest demirin karaciğere naklini sağladığından dolayı bakterilerin serbest demiri kullanmasını önleyerek bakteriyostatik etki meydana getirir (Bullen, 1981). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre haptoglobin düzeyleri daha yüksek çıkmıştır (Mahmoud vd., 2016). Gebelik toksemisi olan koyunlarda hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre haptoglobin düzeyleri yükselmiştir (Gurdoğan vd., 2014).

Paraoksonaz memelilerde HDL kolesterol ile ilişkili olan ve onu birçok zararlı, oksidize edici kimyasallardan koruyan bir enzimdir. Ayrıca antioksidan özellikleri sayesinde çevresel hasarlar ve toksik kimyasallara karşı koruyucu özellik göstermektedir (Mackness vd., 1998). Karaciğer yağlanması olan koyunlarda 8 ve 16. günlerde sağlıklı koyunlara göre paraoksonaz düzeyleri azalmıştır (YouCao vd., 2017). Türk saanen keçilerinde gebeliğin son bir ayı serum paraoksonaz-1 düzeyleri ölçüldüğünde 0. günde en düşük, -15. günde yüksek, -30. günde en yüksek bulmuşlardır (Salar vd., 2018).

Tümör nekrozis faktör- α , başlıca monosit ve makrofajlar tarafından üretilen bir sitokin olup üretimine T-lenfosit, mast hücresi, nötrofil, endotel hücrelerinin ve fibroblastlarında katkıda bulunduğu bir glikoproteindir. Fiziksel stres sonrası ve doku

hasarı oluşması sonucunda kanda ilk tespit edilen sitokindir, yangının başlamasında ve devamında önemli bir parametredir (Vilcek vd., 2008). Tümör nekrosis faktör- α , tümör hücreleri, immun kompleks oluşumu, virüs, interlökin IL-1, IL-2 salınımı, parazitler ve bakterilerden dolayı salınımı artar (Tseng vd., 2018). Sağlıklı koyunlara göre hafif ve şiddetli gebelik toksemisi olan koyunlarda TNF seviyeleri yükselmiştir (Yarım vd., 2007). Gebelik toksemisi olan saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre TNF düzeyleri artmıştır (Albay vd., 2014).

Bu araştırmada, koyun yetiştiriciliğinde çok önemli olan gebelik toksemisi hastalığında metabolik profil test uygulamalarıyla paraoksanaz, asetilkolinesteraz, haptoglobulin, tümör nekrosiz faktör- α ve serum amiloid A düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilerek hastalığın tanısına katkı verilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelik Toksemisi

Koyun ve keçilerde gebeliğin son altı haftasında ihtiyacı olan yemin az verilmesi ve enerji ihtiyacının tam karşılanamaması, yağ ve karbonhidrat metabolizmasının bozulması sonucu görülen bir hastalıktır. Koyun ve keçi işletmelerinde bu hastalık sık görülür, ikiz, üçüz kuzu hastalığı olarak da bilinir. (Aytekin, 2020; Brozos vd., 2011; Browning ve Correa, 2008; LeValley, 2010; Nix, 2006; Rook, 2000). Koyun ve keçi yetiştiriciliği yapılan bütün işletmelerde gebelik toksemisi görülür. Gebeliğin geç dönemlerinde hastalık görüldüğü zaman hasta olanların %80'inde 3-10 gün arasında ölüm görülür. Hastalığın öldürücü olmasından dolayı koyunculukta büyük maddi kayıplara neden olur (LeValley, 2010).

2.1.1. Etiyoloji

Gebeliğin son altı haftasında hayvanların ihtiyacı olan yemin az verilmesi, enerji ihtiyacının tam karşılanamaması, rasyondaki yemlerden ihtiyacı olan enerji ve proteini alamadığı zamanlarda, rasyonun enerji yönünden fakir olması, günde verilen yem sayısının az olması, yem aralıklarının uzun olması, entansif besleme, hareketsizlik, nakil, stres, parazit invazyonları, karaciğer bozuklukları, aşırı yağlanma gebelik toksemisi oluşmasına neden olur. İkiz, üçüz gebe koyun ve keçilerde daha fazla görülür, tek yavrusu olan genç koyunlarda nadir gözlenir. Koyunlarda gebelik toksemisi daha çok gebeliğin son ayında görülürken, keçilerde ise hem laktasyon hem de gebeliğin son döneminde görülür (Aytekin, 2020; Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Smith ve Sherman, 2009).

Hastalık, ikiz yada üçüz yavru taşıyan hayvanlarda, vücut kondisyon skoru düşük veya normalden fazla yağlanmış hayvanlarda daha fazla olmasına rağmen genç ve tek yavrusu hayvanlarda da nadiren görülmüştür (Ağaoğlu ve Akgül, 2006;

Kaymaz, 2006; Scott, 2007). Doğuma yakın dönemde fetal büyümenin hızlı olmasına bağlı olarak hayvanın enerji ihtiyacı artar. Alınan enerjinin yetersiz olması durumunda anne kendi enerji kaynaklarını kullanmaya başlar. İkiz veya üçüz yavru taşıyan hayvanlarda uterus hacmi büyüdüğünden rumene baskı yaparak Rumen hacminin azalmasına sebep olur, dolayısıyla annede yem tüketme isteği kaybolur (Browning ve Correa, 2008).

Koyun ve keçiler gebeliğin son altı haftalık periyodunda günlük en düşük 800 gr nişastaya yakın enerji ve en düşük 120 gr proteine ihtiyaç duyar. Bu ihtiyaç ikiz veya üçüz yavrulu gebeliklerde yavru sayısına oranla artar. Artan bu ihtiyacın sebebi embriyonal dönemde yavru ya da yavruların metabolik olarak glukoz sentezleyememesi ve doğumdan sonraki dönemde ihtiyaç olan bir miktar glukozu depolamasından kaynaklanır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Yavru ya da yavrular bu ihtiyacı plasental yolla anneden karşılar (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Browning ve Correa, 2008).

Gebeliğin son dönemlerinde ya da laktasyonun başladığı dönemde gereken enerji alınamazsa fötüs ya da fötüsler vücutta farklı enerji kaynaklarını kullanır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Browning ve Correa, 2008; Kaymaz, 2006). Hayvanlar gerekli olan enerji için önce karaciğerdeki glikojen kaynaklarını kullanır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006). Gerekli olan ihtiyacın karbonhidratlar ile karşılanamadığı durumlarda vücuttaki depo yağlar kullanılmaya başlar. Depo yağların kullanımı sonrasında non-esterifiye yağ asitleri meydana gelerek karaciğerde birikmeye başlar. Karaciğerdeki yağ asitlerinin birikmesine bağlı olarak karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve karaciğerde yağlanma olur. Karaciğerde toplanan yağ asitlerin birazı enerji kaynağı şeklinde kullanılırken, geri kalan kısmı keton cisimciklerine çevrilerek idrar, kan ve sütte keton cisimcikleri konsantrasyonunun artmasına sebep olur (Browning ve Correa, 2008).

2.1.2. Epidemiyoloji

Gebelik toksemisi dünyada, ülkemizde koyun ve keçi yetiştirilen bütün işletmelerde görülebilir. Yem ve girdi maliyetlerinin yüksek olması ve birim hayvan

başına kuzu verim yüzdeleri ve yoğun beslemeye tabi tutulan işletmeler de hastalık görülme ihtimali artar. Hastalık ikiz veya üçüz gebelerde daha sık görülür. Yaygın şekilde otlatmaya dayalı yetiştirme sistemlerinde kuzu verimleri düşük olduğundan mera yönetimi veya kuraklık gibi durumlar dışında hastalık az görülür (Aytekin, 2020; Radostits vd., 2006).

Hastalığın görülme oranı, beslenme problemlerine ve sürüdeki hayvan sayısına göre farklılık gösterir. Hastalık sporadik olarak seyreder. Yoğun besleme programı uygulanan koyun ve keçilerde hastalığın görülme oranı gebe koyun ve keçilerin yaklaşık % 2'si kadardır. Yönetimsel hataların fazla olduğu sürülerde gebe hayvanların büyük çoğunluğu etkilenebilir. Tedaviye hastalığın erken aşamalarında başlanmazsa %100'e yakın koyun ve keçi ölümlerine neden olur. Koyun ve keçilerde gebelik toksemisi erken tedaviye rağmen yüksek ölüm oranlarıyla seyredebilir (Aytekin, 2020; Radostits vd., 2006).

2.1.3. Patoloji

İkiz üçüz yavrusu olan gebe koyun ve keçilerde çok görülür, tek yavrusu olan genç hayvanlarda nadir karşılaşılır. İkiz üçüz yavrulu gebe hayvanlarda uterus ön tarafa basınç yaptığından dolayı rumen kapasitesi ve yem tüketimi düşer. Gebeliğin son iki ayında koyun ve keçiler günde en az 120 g proteine, 800 g enerjiye ihtiyacı olur, ikiz ve üçüz yavru taşıyan koyun ve keçiler çok fazla enerji ve proteine ihtiyaç duyarlar. Gebeliğin ileri döneminde genellikle son ayında fetal yavrular hızlı büyür bundan dolayı enerji ihtiyacı artar, yeterli enerji ve yem almayan gebe koyun ve keçiler kendi enerji kaynaklarını kullanarak zamanla tüketirler (Aytekin, 2020; Radostits vd., 2006; Bastan ve Salar, 2013; Salar vd.,2018).

Gebeliğin son döneminde yavru metabolik yolla glikoz sentezleyemez ve yavru doğumdan sonraki ilk günlerde kullanmak için glikoz depo eder bundan dolayı gebeliğin son dönemlerinde yavru günde ortalama 35 gr glikoza ihtiyacı olup bu glikoz plasenta yoluyla anne tarafından sağlanır. Gebeliğin son dönemlerinde enerji ihtiyacı karşılanamazsa anne fötüslerin kullanması için diğer enerji kaynakları,

karaciğerdeki glikojen rezervleri ve vücuttaki depo yağları kullanır. Yağların enerji kaynağı olarak kullanılmasıyla ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğerde birikerek hepatik lipidozis meydana gelir ve sonuçta karaciğer fonksiyonları bozulur (Aytekin, 2020; Radostits vd., 2006; Bastan ve Salar, 2013; Salar vd.,2018). Karaciğerde toplanan yağ asitlerin birazı enerji kaynağı şeklinde kullanılırken, geri kalan kısmı keton cisimciklerine çevrilerek idrar, kan ve sütte keton cisimcikleri konsantrasyonunun artmasına sebep olur (Browning ve Correa, 2008).

Hastalığın erken dönemlerinde hipoglisemiye bağlı bir ensefalopati ile kendini gösterir. Hastalığın erken evrelerinde tedaviye başlanmazsa hastalık ve ensefalopati genellikle geri döndürülemez bir boyuta ulaşır. Hasta hayvanlarda klinik belirtilerin başlaması ile hipoglisemi ve hiperketonemi meydana gelir. Klinik belirtilerin başlama zamanı kan glukoz seviyesi veya keton seviyelerine bağlı değildir (Scott vd., 1995). Karaciğer yağlı, solgun renkte, şiş ve gevrek bir kıvamda olup ve böbrek üstü bezlerinin büyümüş olması en sık görülen nekrops bulgularıdır (Bradford, 1996). Kalp, böbrek yağlarında seröz atrofisi meydana gelebilir (Kahn, 2005).

2.1.4. Klinik Bulgular

Gebelik toksemisi gelişen hayvanlarda iştahsızlık, yem alımının durması, dış gıcırdatma, ataksi, yürüyüşün sallantılı olması, uyuşukluk, depresyon, körlük ve inkoordinasyon gözlenir (Browning ve Correa, 2008; Smith ve Sherman, 2009; Scott, 2007; Tuncer vd., 2006). Dışkı mukuslu ve kuru, dışkının miktarında azalma görülür (Smith ve Sherman, 2009). Hastalığa yakalanan hayvanların sürünün gerisinde kaldığı, özellikle ayakta durmakta zorlandığı gözlenir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte hayvanlar yatalak bir hal alır, çevreye olan ilgileri azalır. Çevredeki köpek ve insana karşı korku, konvülzyonlarla birlikte solunum güçlüğü şekillenir. Glukoz yetmezliğine bağlı olarak beyin fonksiyonları yerine getirilemez ve sinir sisteminin çalışmasında aksamalar meydana gelir (LeValley, 2010; Menzies ve Bailey, 1997). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte genel durumu bozulan hayvanlarda başlarını duvara yaslama, suyu yalayarak içme, yüz ve dudak kaslarının seyirmeler, yüzlek kaslarda titremelerin olması, şuur kaybı gibi belirtiler gözlenir. Nöbetler şeklinde seyreden

iskelet kaslarında konvulsiyonların olması, başını yukarıya doğru kaldırma ve dönme gözlenir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006).

Bazen müköz bir burun akıntısı gelebilir. Ölüm hastalığının şekillenmesinden 2-10 gün sonra gerçekleşir. Hastalığa yakalanan hayvanlarda ölüm oranı %80'dir (LeValley, 2010; McNeal, 2000). Pupillar refleks, ateş ve nabız normal seyrindedir. Hastalıkta nadiren yavru atma vakaları görülür (Scott, 2007; Tuncer vd., 2006). Hastalığın başlamasından sonra yavru atma olursa tedaviye gerek kalmadan hayvan iyileşebilir (Kaymaz, 2006). Kanda keton cisimciklerinin artmasına bağlı olarak solunum havasında aseton kokusu duyulur. Hastalığın başlamasını takiben klinik belirtilerin kısa bir süre içerisinde görülme ihtimali çok yüksektir. Klinik belirtiler sonucu hayvanda kalıcı hasar meydana geldiyse önce koma hali sonra da ölüm gerçekleşir. (Browning ve Correa, 2008; Smith ve Sherman, 2009). Koyunlar nadir yavru atabilir, hastalığın ilk günlerinde yavru atan koyunlar kendiliğinden iyileşebilir. Hastalığa yakalanan yatalak koyunların ölüm oranı %90 dolayındadır. Hastalığın başlangıcından itibaren on gün içerisinde ölüm görülür (Aytekin, 2020).

2.1.5. Tanı

Gebelik toksemisi tanısı anemnez, klinik bulgulara bakarak yapılır, ancak tanının doğrulanması için kan tahlilleri gereklidir (Aytekin, 2020; Radostits vd., 2006; Bastan ve Salar, 2013; Salar vd., 2018). Hastalığın başlangıcında kan glikoz seviyesi 30 mg/100 ml'den düşüktür, fötüs anne karnında ölmüş ise glikoz seviyesi normal veya yüksek çıkabilir. Kan keton cisimcikleri düzeyi 15-80 mg/100 ml arasında, serbest yağ asitleri düzeyi yükselmiştir (Aytekin, 2020; Albay vd., 2014).

Laboratuvar bulguları arasında hipoglisemi, idrar ve sütte keton seviyelerinin yüksek olması, BHBA seviyelerini yükselir ve ketoasidoza bağlı olarak hipokalsemi ve hiperkalemi gözlenir. Kan şekeri seviyesinin düşük olması, gebelik toksemisini işaret ettiği gibi BOS glikoz seviyesininde bir göstergesidir (Scott vd., 1995). Hipoglisemi gebelik toksemisi için kesin bir gösterge değildir. Hastalık vakalarının yaklaşık %40'ında glikoz normal seviyelerde iken %20'sinde ise hiperglisemi gelişebilir. Gebe koyunlarda fötüs ölmüş ise kan glikoz düzeyi yüksek çıkabilir.

Hipoglisemi vakalarında fetüslerin canlı, hiperglisemi olan vakalarda ise fetüsler ölmüş olabilir. (Wastney vd., 1983). Gebelik toksemisinde fötüsün öldüğü vakalarda hiperglisemi görülür, bunun nedenide uterus içinde fetüslerin ölmesiyle hepatik glukoneogenez üzerinde oluşturduğu baskı ortadan kalkar. (Smith ve Sherman, 1994).

BHBA seviyeleri, kan şekeri düzeylerinden daha güvenilir olup hastalığın tanısı için çok önemlidir. NEFA da meydana gelen artışlar karaciğer yağlanması ve karaciğer fonksiyonlarında meydana gelen bozulmanın göstergesidir (Marteniuk ve Herdt, 1988; Bickhardt vd., 1989).

2.1.6. Tedavi

Hastalığın başarısı erken tedaviye bağlıdır, bazen tedaviye erken başlanmasına rağmen tedavi başarılı olmayabilir. Hastalar yere yatmış ve körlük varsa hastalık ilerler ve ölüm gözlenir. Hastalığın ağır olduğu yatalak koyun ve keçilerde tedaviye rağmen ölme ihtimali çok yüksek olduğundan dolayı tedavi yapılmadan hayvan sahibine kesim önerilmelidir (Aytekin, 2020).

Hastalığın tedavisinde iki amaç vardır. Birincisi düşük olan kanın glikoz seviyesini uygun enerji kaynakları vererek yükseltmek, ikincisi hastalığa yakalanan hayvanlarda enerji ihtiyacını artıran sebepleri ortadan kaldırmaktır (Brozos vd., 2011; Scott, 2007). Başarılı bir tedavi için erken teşhis önemlidir (Smith ve Sherman, 2009). Bazen erken teşhis ve gereken tedavi yapılsa bile tedavi için istenilen yanıt alınmayabilir. Hastalık tablosunun kötüye gittiği hayvanlarda tedavi geçici bir iyileşme sağlasa da ölüm kaçınılmaz olur (Brozos ve ark., 2011; Scott, 2007). Prognozun kötüye gittiği durumlarda tedaviden ziyade hayvanı kesime göndermek uygundur (Brozos vd., 2011).

Hastalarda tam iyileşme oluncaya kadar 6-12 saatte bir damar içi %30'luk glukoz verilmelidir. Propilen glikol 100-200 ml günde iki kez, gliserol 50 ml günde iki defa 3-5 gün içirilir. Hastalara sodyum laktat, sodyum propiyonat, melas verilir. Gebelik toksemisinde doğum uyarıldıktan sonra %20-40'luk dekstroz 300-500 ml

doğum yapıncaya kadar günde iki kez damar içi verilir. İnsülin 20-40 IU/hayvan başına günde bir kez yapılabilir. Kalsiyum, niasin, B grubu vitaminler verilir (Aytekin, 2020; Salar vd., 2018; Bastan ve Salar, 2013).

Hastalara tamamen iyileşme şekilleninceye kadar 3-4 saat ara ile (5-7 g) damar içi glukoz verilir (Rook, 2000). Tedavide başarı şansını yükseltmek amacıyla (600 mg/mL) propilen glikol ağızdan verilir. Hastalıkta günde iki defa 100-200 ml propilen glikol verilmesini uygun görmüşlerdir (LeValley, 2010; Rook, 2000). Günde 2-3 defa 60 ml propilen glikol verilmesi hastalığın yan etkilerini azalttığını bildirmişlerdir (Andrews, 1997; Andrews, 1998; Browning ve Correa, 2008; Smith ve Sherman, 2009). Tedavinin başarılı bir şekilde devam etmesi için propilen glikol uygulamasına ilk gün iki defa 150-200 ml, daha sonraki günlerde iki defa 60 ml içirilerek genel durum düzelineye kadar devam edilmelidir (Brozos vd., 2011). Gliserol, propilen glikol verilmeyen durumlarda günde iki defa 60 ml olacak şekilde 3-6 gün devam edilir. Sodyum propiyonat, amonyum laktat, sodyum laktat, melas glikoz kaynağı olarak kullanılabilir ancak bunlar propilen glikol kadar çok çabuk metabolize olamazlar. Bu ürünlerin kullanımı rumen florasında bozulmaya sebep olacağından rumende asidoz riski de artar. Kan glikoz seviyesini arttırmak ve rehidrasyonu sağlamak için hipertonic dekstrozdun 160 ml günde 3-4 defa ve sıvı elektrolit solüsyonları 3-6 gün süre ile uygulamak gerekir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Brozos vd., 2011; Kaymaz, 2006; Sargison, 2007). Hastalarda ketoasidoz şekillendiğinde tedavi amacıyla laktatlı ringer ve sodyum bikarbonat solüsyonlarının damar içi verilmesi gerekir (Browning ve Correa, 2008; McNeal, 2000). B kompleks vitaminleri ile niasin tedaviye ilave edilir (Smith ve Sherman, 2009).

Hastalığa yakalanan hayvanların %20'si dolayında hipokalsemi şekillenir. Hipokalsemiyi tedavi etmek için %20'lik kalsiyum serumlarından deri altı olarak 60 ml verilmelidir (Smith ve Sherman, 2009).

Deksametazon (2-3 mg/50 kg) veya prednizolon hormonları glikoneogenezisi uyarmak için verilebilir, lakin bu hormonlar gebeliğin 136. gününden sonra uygulanırsa abortlara sebep olabileceği unutulmamalıdır. Hastalığın şiddetli seyrettiği vakalarda insülin uygulamaları glikoz alımını uyardığından iyileşme

ihtimalinin artmasına ve enerji kaynaklarının kullanılmasına faydalı olabileceği bildirilmiştir (Brozos vd., 2011).

Hasta hayvanlarda enerji ihtiyacını azaltmak maksadıyla doğum başlatılabilir. Doğumun uyarılması için koyunlara 10 mg betametazon, koyun ve keçiler için 15-20 mg deksametazon ya da 2,5 mg flumetazon uygulamasını takiben keçiler 48-72 saat, koyunlar ise 40-45 saat içerisinde doğum gerçekleşebilir (Aurich ve Aurich, 1994; Ingoldby ve Jackson, 2001). Doğum gerçekleşinceye kadar günde iki defa olmak üzere %20 lik dekstroz (200- 300 ml) veya %50 dekstroz (80-120 ml) solüsyonlarından damar içi yolla uygulanmalıdır. Doğumun uyarılmasından sonra hayvanlar güç doğum ve retensiyo sekundinarum şekillenebileceğinden takip edilmelidir (Andrews, 1997; Sargison, 2007). Hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda sezaryenle yavruların alınması doğru bir uygulama olsa bile operasyondan sonra hayvanın yaşama şansı %60'tan daha azdır. Eğer yavrular küçükse uterus içinde ölmüş ya da otoliz şekillenmiş olabilir (Brounts vd., 2004; Scott, 1989; Scott, 2007). Operasyona karar vermeden önce böyle durumların varlığı tespit edilmeli ötenazi uygulamasına gidilmelidir. Operasyona karar verilen hayvanlara operasyon bitinceye kadar damar içi dekstroz solüsyonları uygulanmalıdır. Operasyondan sonra hayvana (20.000 IU/kg procainpenisilin G) geniş spektrumlu antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar uygulaması yapılmalıdır. Metritis şekillenmemesi ve yavru zarlarının atılmasını sağlamak amacıyla oksitosin 3 gün süreyle 5 IU günde bir kez uygulanmalıdır (Brozos vd., 2011). Yavruların alınmasından sonra hastada genel durumun da iyileştiği gözlenir. Yavrular uterusda ölmüş olduğu vakalarda genel durum yeniden kötüleşmeye başlar. Kötüleşen genel durumu düzeltmek amacıyla dekstroz ve elektrolit solüsyonları iyileşme sağlanıncaya kadar devam edilir (Brozos vd., 2011).

Koyun ve keçilerde yavrular ameliyat ile çıkarılabilir ancak yavru çıkarılmasına rağmen genellikle sonuç kötüdür, koyun ve keçinin ameliyat sonrasında yaşama şansı %60'dan az, kuzu ve oğlaklar ise ameliyat sonrası güneş doğdukları için ölür veya yaşama şansı azalır (Bastan ve Salar, 2013; AYTEKİN, 2020).

2.1.7. Kontrol ve Önleme

Koyun ve keçilerde iki ve daha fazla yavru taşıyanlarda çok fazla enerji ihtiyacı olur, gebeliğin ileri döneminde genellikle son ayında yavrunun hızlı büyümesi nedeniyle enerji ihtiyacı artar. Gebeliğin son 2 ayında koyun ve keçilere günde en az 100-150 gram protein, bir kilo yem verilmelidir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Aytekin, 2020; Kaymaz, 2006).

Koyun ve keçilerde gebelik toksemisinden korunmak ve hastalığın görülme insidansını azaltmak amacıyla beslenme programları ve iyi bir sürü yönetimiyle mümkündür. Anne karnındaki yavrunun büyümesi % 80'i gebeliğin son döneminde gerçekleştiğinden dolayı bu süreçte enerji ihtiyacı artar (Browning ve Correa, 2008; McNeal, 2000; Scott, 2007).

Hayvanlara verilecek yem miktarı hayvanın taşıdığı yavru sayısına göre hesaplanmalı ve tek yavru taşıyan koyun ve keçilere %50, ikiz, üçüz, dördüz yavru bulunduran koyun ve keçilere ise %75 daha fazla yem verilmelidir. İkiz veya üçüz gebeliklerde uterus rumene baskı yaparak rumen hacmini azalttığından dolayı koyun ve keçiler yem yemeye karşı isteksiz olurlar. Yeme karşı olan isteksiz ikiz veya üçüz gebe hayvanlara yüksek enerjili konsantre yemler verilmesi gerekli olan enerjiyi almalarını sağlar (Browning ve Correa, 2008; LeValley, 2010).

Koyun ve keçilerde gebeliğin ilk ayında ultrason yardımıyla yavru sayıları belirlenmeli, ikiz veya üçüz gebe olan hayvanların besleme programını taşıdıkları yavru sayısına göre düzenlenmelidir (Browning ve Correa, 2008; LeValley, 2010).

Proteinler rumendeki mikroorganizmalar için önemli olduğundan rasyonlardaki protein seviyesi oldukça önemlidir. Bunlara ilaveten propiyonik asitten yararlanmayı arttırmak amacıyla rasyona iyodofor ilave edilmesi gerekir (Browning ve Correa, 2008). Rasyonlara niasin ilave edilebilir. Antilipolitik özelliğe sahip olan niasin kan glukoz ve insülin düzeyinde artışa sebep olur (Smith ve Sherman, 2009).

Gebeliğin son 5- 6 haftasında tahıllar karbonhidrat açığını karşılamak için daha fazla verilebilir (Browning ve Correa, 2008). Bu dönemde koyun ve keçilere

günlük 100-300 gr yulaf ve mısır verilmelidir. Hayvanlar taze ve temiz suya her zaman ulaşabilmeli suya ulaşmalarında bir kısıtlama olmamalıdır (LeValley, 2010; McNeal, 2000).

Hayvanların gebelik esnasında yağlandırılmaması veya aşırı kaşektik olmalarının önüne geçilmelidir. Hayvanların yemliklerinde sürekli kaba yem bulunmalı ve ani yem değişikliği yapılmamalıdır. Hayvanlara verilecek konsantre yemler öğünlere bölünerek verilmelidir. Verilecek silajların iyi kalitede olmasına özen gösterilmelidir. Gebe hayvanların işletme dışına dolaştırılmasına dikkat edilmelidir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006).

2.2. Biyokimyasal Parametreler

2.2.1. BHBA / β -hidroksibutirat

Keton cisimcikleri yağ oksidasyonunun ara ürünleridir, BHBA düzeyi daha stabil olmasından dolayı asetona ve asetoasetat göre daha çok tercih edilir ve ketozisin tanısında kullanılır (Duffield, 2000; Herdth, 2000; Ospina vd., 2010). Barki koyunlarında yapılan çalışmada sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda BHBA düzeylerini yüksek bulmuşlar aynı zamanda klinik gebelik toksemili koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre BHBA düzeylerinin daha çok arttığı belirlenmiştir (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemili koyunlarda BHBA düzeyleri sağlıklı koyunlara göre daha yüksek çıkmıştır (Souza vd., 2019). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre BHBA düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (Mahmoud vd., 2016). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda BHBA seviyesi artmış, gebelik toksemisi olan koyunlarda ise hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe koyunlara göre BHBA düzeyleri yükselmiştir (Gaade vd., 2021). Gebelik toksemili İvesi ırkı koyunlarda BHBA düzeyleri hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre artmıştır (Gurdoğan vd., 2014). Gebelik toksemili awassi ırkı koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe koyunlara göre BHBA düzeyleri yükselmiştir (Khaled, 2011).

2.2.2. Glukoz

Glukoz hayvanlarda süt verimi ve yaşama payı için çok önemli bir enerji kaynağıdır. Hayvanlarda glukoz eksikliği negatif enerji dengesinin ortaya çıkmasına neden olur (Reynolds vd., 2003). Hayvanlarda kan glukozu gün içersinde çok fazla çevresel ve hormonal sebeblere bağlı olarak farklılık gösterdiğinden dolayı ketozis tanısında tek başına güvenilir değildir (LeBlanc, 2010; LeBlanc vd., 2005). Gebelik toksemisi, ketozis, karaciğer yağlanmasında kan glukoz düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir (Gilbert vd., 1998, Katoh, 2002; Mahmoud vd., 2016; Gaade vd., 2021). Sağlıklı gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki koyunlara göre gebelik toksemili koyunlarda glukoz düzeyleri daha düşük çıkmıştır (Mahmoud vd., 2016). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda glukoz seviyeleri azalmış, gebelik toksemisi olan koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe koyunlara göre glukoz seviyelerinin daha düşük çıktığını bildirmişlerdir (Gaade vd., 2021). Gebelik toksemisi olan ivesi ırkı koyunlarda glukoz düzeyleri hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre azalmıştır (Gurdoğan vd., 2014). Gebelik toksemisi olan awassi ırkı koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe koyunlara göre glukoz düzeyleri azalmıştır (Khaled, 2011). Gebelik toksemili koyunlarda glukoz seviyeleri sağlıklı koyunlara göre düşüğü belirlenmiştir (Kabakçı vd., 2003). Gebelik toksemisi olan Barki koyunlarında hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebeliğin son dönemindeki koyunlara göre glukoz düzeyleri azalmıştır (Asmaa vd., 2019).

2.2.3. Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA)

Vcttaki enerji açığını kapatmak için hayvanlar kendi vücut yağlarını kullanarak enerji elde ederler. Hayvanlarda laktasyon döneminde yağ dokusundan mobilize olan NEFA kan dolaşımına katılır, karaciğerde ve çeşitli dokularda birikir (Ingvartsen, 2006; Oetzel, 2007). Karaciğerde çok miktarda yağ birikimi karaciğerin normal fonksiyonunu engelleyerek hiperketonemiye yol açar (Herdt, 2000). Keçiler 72 saat a bırakılarak gebelik toksemisi oluşturulduğunda 24, 48 ve 72 saate NEFA seviyeleri artmıştır (Felix vd., 2011). Gebelik toksemili Barki koyunlarında hem

sağlıklı gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre NEFA düzeyleri daha çok artmıştır (Asmaa vd. 2019). Gebelik toksemisi olan keçilerde NEFA düzeyleri sağlıklı gebe keçilere göre yüksek çıkmıştır (Prasannkuma vd., 2016). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre NEFA düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (Mahmoud vd., 2016). Gebelik toksemili koyunlarda NEFA düzeyleri sağlıklı koyunlara göre artmıştır (Souza vd., 2019).

2.2.4. Kolesterol

Koyun ve keçilerde gebelik toksemisi, kronik karaciğer yetmezlikleri, ketozis, diabetes mellitus, siroz, karaciğer yağlanması serum kolesterol düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (Asmaa vd., 2019; Mahmoud, 2016; Turgut, 2000; Quiroz vd., 2009). Barki koyunlarında yapılan bir çalışmada sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda kolesterol düzeylerini düşük bulmuşlar, aynı çalışmada klinik olarak gebelik toksemisi olan koyunlarda kolesterol düzeyleri hem gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre daha çok azaldığı belirlenmiştir (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre kolesterol düzeylerini daha düşük bulmuşlardır (Mahmoud, 2016). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda kolesterol miktarı düşmüş aynı çalışmada gebelik toksemili koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe olanlara göre kolesterol seviyeleri azalmıştır (Gaade vd., 2021). Gebelik toksemili koyunlarda sağlıklı koyunlara göre kolesterol seviyelerini düşük bulmuşlardır (Kabakçı vd., 2003).

2.2.5. Trigliserid

Trigliseritler gastrointestinal sistemde rasyonla alınan yağların sindirilmesiyle ve karaciğerde diğer gıdasal yağlardan sentezlenirler. Sığırlarda karaciğer yağlanması lipoprotein oluşumu ve yağların mobilizasyonu bozulduğundan

dolayı trigliserit düzeyi azalır (Turgut, 2000; Katoh, 2002). Kan dolaşımında serbest yağ asitlerinin artması karaciğerde trigliserit yoğunluğunun artmasına neden olur. Trigliseritlerin bir kısmı karaciğerde depolanırken bir kısmı da VLDL'lere bağlanarak taşınır. Karaciğerde trigliserit sentezi VLDL sentezinden daha fazlaysa biriken trigliseritler karaciğer yağlanması yol açar (Kenerman, 2011). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre trigliserit düzeyi yüksek çıkmıştır (Mahmoud, 2016). Gebelik toksemili saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre trigliserit düzeylerini yüksek bulmuşlardır (Albay vd., 2014). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda trigliserit miktarı artmış, gebelik toksemisi olan koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe olanlara göre trigliserit seviyesinin daha yüksek çıktığını bildirmişlerdir (Gaade vd., 2021). Gebelik toksemili koyunlarda trigliserit seviyeleri sağlıklı gruba göre yükselmiştir (Kabakçı vd., 2003).

2.2.6. Asetilkolinesteraz

Kolinesteraz memelilerde 2 farklı formda bulunur, asetilkolinesteraz ve psödokolinesterazdır. Asetilkolinesteraz karaciğerde de üretilir, psödokolinesteraz serumda bulunur ve çoğunlukla karaciğerde sentezlenir (Stojevic vd.,2005; Kaplay, 1976). Asetilkolinesteraz, beyin gri maddesinde, nöral dokularda ve eritrositler de yüksek düzeyde bulunur (Massoule vd., 1993). Asetilkolinin esas görevi beyinin kolinerjik sinapslarında ve otonom sinir sisteminde nöral impulsun iletimini sağlayan asetilkolin hidrolizini sağlamaktır (Boberg vd., 2010). Asetilkolinesteraz karaciğerde üretilip karaciğer dejenerasyonlarında kandaki düzeyi azalmaktadır (Stojević vd., 2005). Asetilkolinesteraz eritrositlerin zarında bulunur, eritrositlerin şekil ve boyutunun korunmasına yardımcı olur, eritrositlerin şekil ve boyutunda oluşacak herhangi bir değişiklik asetilkolinesterazları etkileyebilir (Gupta vd., 2018). Koyun, keçi, sığır, deve gibi hayvanların kan plazmalarında ve karaciğerlerinde kolinesteraz düzeyleri ölçüldüğünde yüksek kolinesteraz seviyelerinin keçilerde olduğu belirlenmiştir (Qarawi ve Ali 2003). Hemolitik anemilerin eritrositlerdeki asetilkolinesteraz düzeyini değiştirdiği görülmüştür (Sirchia, 1970; Herz, 1972). Ketozisli ineklerde asetilkolinesteraz düzeylerinin sağlıklı hayvanlara göre düşük olduğu belirlenmiştir (Simonov ve Vlizlo 2015). Ketozisli ineklerde karaciğer

parametrelerinin ölçüldüğü bir çalışmada kolinesteraz düzeylerini sağlıklı ineklere göre düşük bulmuşlardır (Yuhang Sun, 2015).

2.2.7. Serum Amiloid A

Serum amiloid A yangı sırasında yoğun olarak karaciğer tarafından sentezlenir, lipoprotein ile birlikte kompleks halinde bulunur. (Petersan ve ark., 2004). Saanen keçilerinde yapılan bir çalışmada gebe olmayan ve sağılmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki keçilerde SAA düzeyinin önemli çıkmadığını bildirmişlerdir (Samimi vd., 2020). Barki koyunlarında yapılan araştırmada sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda SAA düzeylerini yüksek bulmuşlar aynı çalışmada klinik gebelik toksemili koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre SAA düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemisi olan ivesi ırkı koyunlarda hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre SAA düzeyleri artmıştır (Gurdoğan vd., 2014). Gebelik toksemili saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre SAA düzeylerinin arttığı belirlenmiştir (Albay vd., 2014) Gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre gebelik toksemisi olan koyunlarda SAA düzeyleri daha yüksek çıkmıştır (Mahmoud, 2016). Keçiler 72 saat aç bırakılarak gebelik toksemisi oluşturulduğunda 24, 48 ve 72 saatlerde SAA seviyeleri ölçüldüğünde önemli çıkmadığı görülmüştür (Felix vd., 2011).

2.2.8. Haptoglobin

Haptoglobin çok fonksiyonu olmakla beraber esas fonksiyonu kandaki serbest hemoglobin ile stabil kompleksler meydana getirerek kandan demir kaybının önlenmesini sağlar (Isaac, 2008). Haptoglobin serbest demirin karaciğere naklini sağladığından dolayı bakterilerin serbest demiri kullanmasını önleyerek bakteriostatik etki oluştururlar (Bullen, 1981). Yapılan çalışmalarda haptoglobinin karaciğer yağlanmasında arttığı, bu nedenle karaciğer yağlanmasında bir belirteç

olabileceği bildirilmektedir (Nakagawa vd., 1997). Saanen keçilerinde gebeliğin son döneminde gebe olmayan ve sağılmayan keçilere göre haptogloblin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (Samimi vd., 2020). Keçiler aç bırakılarak gebelik toksemisi oluşturulduğunda 24, 48 ve 72 saatlerde haptogloblin düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir (Felix vd., 2011). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda haptogloblin düzeyini yüksek bulmuşlar, aynı çalışmada hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebeliğin son dönemindeki koyunlara göre gebelik toksemili koyunlarda haptogloblin düzeyleri daha çok artmıştır (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre haptogloblin düzeyleri daha yüksek çıkmıştır (Mahmoud, 2016). Gebelik toksemili saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre haptogloblin düzeyleri artmıştır (Albay vd., 2014). Gebelik toksemisi olan İvesi ırkı koyunlarda hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre haptogloblin düzeyleri yükselmiştir (Gurdoğan vd., 2014).

2.2.9. Paraoksonaz / PON-1

Paraoksonaz memelilerde HDL kolesterol ile ilişkili olan ve onu birçok zararlı, oksidize edici kimyasallardan koruyan bir enzimdir. Ayrıca antioksidan özellikleri sayesinde çevresel hasarlar ve toksik kimyasallara karşı koruyucu özellik göstermektedir (Mackness, 1998). Hepatomegalili ineklerde paraoksonaz enzimini kontrol grubuna göre düşük bulmuştur (Turk, 2005). İnsanlarda paraoksonaz ve psödokolinesterazın birbirleri ile ilişkili oldukları ve paraoksonazın pseudokolinesterazı oksidatif hasara karşı koruduğu belirlenmiştir (Ofek, 2007). Paraoksonaz ölçülmesinde standart bir metodun olmadığını daha çok kullanılan metodun paraoxon hidroliz olduğunu, paraoksonazın ölçüldüğü metodlarda farklı sonuçların çıkabileceğini, fizyolojik yorumunda zor olduğunu bildirmişlerdir (Farid vd., 2013; Camps vd., 2009). Karaciğer yağlanması olan koyunlarda 8 ve 16. günlerde sağlıklı koyunlara göre paraoksonaz düzeyleri azalmıştır (Yu Cao vd., 2017). Doğum sonrası holşttein ırkı sağlıklı gebe olmayan ineklere göre karaciğer yağlanması görülen ineklerde serum paraoksonaz düzeyi düşük çıkmıştır (Farid vd., 2013). Türk saanen keçilerinde gebeliğin son bir ayı paraoksonaz-1 seviyeleri

ölçüldüğünde 0. günde düşük, -15. günde yüksek, -30. günde en yüksek bulmuşlardır (Salar vd., 2018).

2.2.10. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF α)

Tümör nekrozis faktör- α ü, başlıca monosit ve makrofajlar tarafından üretilen sitokin olup üretimine T-lenfosit, mast hücresi, nötrofil, endotel hücrelerinin ve fibroblastlarında katkıda bulunduğu bir glikoproteindir. Fiziksel stres sonrası ve doku hasarı oluşması sonucunda kanda ilk tespit edilen sitokindir, yangının başlamasında ve devamında önemli bir parametredir (Vilcek vd., 2008). Tümör nekrozis faktör- α ü, tümör hücreleri, kompleman sistemi aktivasyonu, immün kompleks oluşumu, virüs, interlökin IL-1, IL-2 salınımı, parazitler ve bakteriler gibi sebeplerden dolayı salınımı artar (Tseng vd., 2018). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda TNF düzeylerini yüksek bulmuşlar aynı zamanda gebelik toksemili koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebeliğin son dönemindeki koyunlara göre TNF düzeyleri artmıştır (Asmaa vd.,2019). Sağlıklı koyunlara göre hafif ve şiddetli gebelik toksemisi olan koyunlarda TNF seviyeleri yükselmiştir (Yarım vd., 2007). Gebelik toksemisi olan saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre TNF düzeyleri artmıştır (Albay vd., 2014). Sağlıklı hayvanlara göre subklinik ketoziste TNF- α düzeyleri yüksek, klinik ketozisli ineklerde TNF seviyeleri normal çıkmıştır (Brodzki vd., 2021).

Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda paraoksanaz, asetilkolinesteraz, haptoglobulin, tümör nekrosiz faktör- α , SAA, BHBA, NEFA, AST, GGT, glikoz, total protein, kolesterol ve trigliserit düzeyleri araştırıldı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Hayvan materyalini Balıkesir ili Bigadiç İlçesinde merinos melezi yetiştirilen bir koyun işletmesinde iki ve daha fazla laktasyon sayısına sahip olan gebeliğin son 4 haftasında bulunan 2–6 yaş aralığında, 50-70 kg canlı ağırlığında iştahsızlık, uyuşukluk, depresyon, inkordinasyon, kas fonksiyonlarında bozukluk, ataksi ve yatalak olan koyunların rutin klinik muayeneleri yapıldıktan sonra, kanda BHBA düzeyinin belirlenmesiyle teşhis edilmiş 10 gebelik toksemili ve 10 sağlıklı gebe olmayan toplam 20 adet merinos melezi koyun çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hem gebelik toksemili hemde sağlıklı gebe olmayan koyunların klinik muayeneleri ayrıntılı şekilde yapıldı. Gebelik toksemili koyunların tamamı işletmede gebeliğin son 4 haftasında aynı besleme, bakım ve çevre şartlarında barındırıldılar. Kontrol grubundaki sağlıklı gebe olmayan koyunların tamamı işletmede aynı besleme, bakım ve çevre şartlarında barındırıldılar. Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 28/11/2019 toplantı sayısı 2020/9-1 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.2. Gebelik Toksemili Koyunların Belirlenmesi (Çalışma Grubu)

İşletmede gebeliğin son 4 haftasında hasta olan koyunlar takibe alındı. Koyunlarda iştahsızlık, sürünün gerisinde kalma, uyuşukluk, nefesi kötü kokma, sallantılı yürüyüş, diş gıcırdatma, ayakta zor durma, körlük, yatalak olma, başını bir yere dayama, şuur kaybı, kaslarda titreme görülenlerin klinik muayeneleri yapıldıktan sonra kan alınıp BHBA düzeyleri ölçüldü. Klinik olarak hasta olan koyunlarda kan BHBA düzeyi 1.5 mmol/L üzerindeki koyunlar gebelik toksemisi olarak çalışmaya dahil edildi.

3.3. Sağlıklı Koyunların Belirlenmesi (Kontrol Grubu)

İşletmede koyunlarda yem tüketimi ve süt verimi iyi, vücut kondüsyon skoru güzel, genel klinik muayenelerde herhangi bir hastalık belirtisi göstermeyen sağlıklı gebe koyunlar incelendi. Klinik muayeneleri yapıldıktan sonra sağlıklı gebe olmayan koyunlarda BHBA değerleri lld; 1.0 mmol/L'nin altındaki koyunlar kontrol grubuna dahil edildi.

3.4. Kan Numunelerin Alınması

Sağlıklı ve klinik muayeneleri yapılan gebelik toksemisi teşhisi konulan koyunların V. Jugularislerinden 10 ml kan örneklere antikoaglansız tüplere alındı. Bu örneklere en kısa sürede strafor içinde soğuk ortamda Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarına getirildi. Alınan kan numuneleri derhal 5000 devir/dakika hızında 5 dakika santrifüj edildi, serumlar çıkartıldı, elde edilen her bir serumdan  örnek alınıp ependorf tüplere konuldu ve -80 °C 'de analiz yapılacak zamana kadar muhafaza edildi. Kan serumu numunelerin toplanması tamamlandıktan sonra özel laboratuvara gönderilerek analizler yapılmıştır.

3.5. Serum Biyokimyasal Analizler

TNF- α , ACHE düzeyleri (TNF, ACHE SunRed ELISA Kit kat. No: E90440, Eastbiopharm, China) ELISA (Enzyme Linked Immnosorbent Assay) yöntemi ile llmştır.

Biyokimyasal alışmalar Randox marka Daytona modeli cihaz (United Kingdom) ile tespit edilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında Randox marka kitler kullanılmıştır ve bu parametreler içerisinde BHBA, NEFA, AST, GGT, total kolesterol, glikoz, total protein ve trigliserid yer almaktadır. Bu parametrelerden BHBA (Kat. No: RB1007) enzimatik kinetik metod yöntemiyle, AST ve GGT (Kat. No: AS3804) UV metod yöntemiyle, total kolesterol (Kat No: CH3810) enzimatik

endpoint metod yöntemiyle, glukoz (Kat. No: GL 3815) ve NEFA (Kat. No: FA115) kolorimetrik metod yöntemiyle, total protein (Kat. No: TP38669) Biuret Reagent endpoint yöntemiyle, trigliserid (Kat. No: TR3823) lipase/GPO-PAP metod yöntemiyle tespit edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki Serum biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki, istatistik analizler Windows SPSS 20 programı kullanılarak, t testi ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak önemli kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Gebelik Toksemili Koyunlarda Klinik Bulgular

Çalışmaya alınan klinik gebelik toksemisi olan koyunlarda iştahsızlık, sürünün gerisinde kalma, uyuşukluk, solunum havasında aseton kokusu, sallantılı yürüyüş, diş gıcırdatma, ataksi, ayakta zor durma, körlük, yatalak olma, başını bir yere dayama, şuur kaybı, kaslarda titreme ve ölüm gözlemlendi.

4.2. Serum Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmada gebelik toksemili ve sağlıklı koyunlardan elde edilen kan serumu örnekleri üzerinde yapılan serum biyokimyasal analizlerin sonuçları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.1. Gebelik toksemili ve sağlıklı koyunlarda SAA, HPT, TNF- α , PON1, ACHE düzeyleri

Parametreler	Sağlıklı Koyunlar (n=10)	Gebelik Toksemili Koyunlar (n=10)	P Değeri
SAA $\mu\text{g/ml}$	5.10 \pm 3.73	8.70 \pm 6.48	NS
HPT $\mu\text{g/ml}$	112.32 \pm 63.73	172.81 \pm 101.30	NS
TNF- α $\mu\text{g/ml}$	45.28 \pm 26.02	73.09 \pm 50.04	NS
PON 1 $\mu\text{g/ml}$	67.20 \pm 48.74	110.42 \pm 75.77	NS
ACHE ng/ml	10.69 \pm 7.18	15.03 \pm 9.57	NS

* P<0.05 , ** P<0.01, *** P<0.001, NS- Not Significant

Araştırmada kan serum örneklerinde yapılan analizler sonucunda gebelik toksemili koyunlarda SAA, HPT, TNF- α , PON1 ve ACHE düzeyleri sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak önemli çıkmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Gebelik toksemili ve sağlıklı koyunlarda biyokimyasal parametreler

Parametreler	Sağlıklı Koyunlar (n=10)	Gebelik Toksemili Koyunlar (n=10)	P Değeri
BHBA mmol/L	0.47±0.12	2.83±1.34	P<0.001
Glukoz mg/dL	43.80±6.72	24±6.46	P<0.001
NEFA mmol/L	0.14±0.16	1.30±0.63	P<0.001
Total Kolesterol mg/dL	44.5±10.90	47.2±13.25	NS
Trigliserit mg/dL	15.80±4.02	22.10±6.53	P<0.01
Total Protein g/dL	4.75±0.99	5.98±1.25	P<0.01
GGT U/L	33.90±8.06	40.30±9.35	NS
AST U/L	78.1±19.93	129.4±109.06	NS

* P<0.05 , ** P<0.01, *** P<0.001, NS- Not Significant

Çalışmada kan serum örneklerinden yapılan analizler sonucunda gebelik toksemili koyunlarda sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre BHBA, NEFA düzeylerinin daha yüksek çıktığı tespit edilmiştir (p<0.001), glukoz düzeyleri ise sağlıklı koyunlara göre düşük çıkmıştır (p<0.001). Çalışmada yapılan analizler sonucunda gebelik toksemisi olan koyunlarda kolesterol, trigliserit ve protein düzeyleri sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel olarak önemli çıkmamıştır (Tablo 4.2).

5. TARTIŞMA

Koyun ve keçilerde gebelik toksemisi gebeliğin son 5-6 haftasında glikoz karbonhidrat ve yağ metabolizmasının bozulması sonucunda görülen bir hastalıktır. Gebelik toksemisi keçilerde gebeliğin son döneminde ve sağım döneminde, koyunlarda ise gebeliğin son zamanlarında görülür (Bastan ve Salar, 2013; Salar vd., 2018; Aytekin, 2020; Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Gebeliğin son döneminde enerji yeterli değilse rahim içindeki yavru veya yavruların faydalanması için yağ ve protein kaynaklarını kullanırlar. Gebe olan koyun ve keçiler enerji ihtiyacını karşılamak için başlangıçta karaciğerdeki glikojen rezervlerini tüketir. Hayvanlar enerji ihtiyacını karbonhidratlardan karşılayamazsa vücutta depo edilen yağları kullanır, yağların kullanılması sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğerde depolanır. Karaciğerde depolanan yağ asitleri enerji kaynağı olarak kullanılırken bir kısımda keton cisimciklerine dönüşerek süt, kan ve idrarda keton cisimcikleri yoğunluğunda artışa neden olur. Karaciğerde çok fazla yağ asitleri birikirse karaciğer yağlanması olur ve karaciğerin fonksiyonları bozulur (Bastan ve Salar, 2013; Salar vd., 2018; Aytekin, 2020; Ağaoğlu ve Akgül, 2006).

Gebelik toksemisi olan keçilerde kalp frekansı ve vücut ısısı normal sınırlardadır, sürünün gerisinde kalma, iştahsızlık, uyuşukluk, sallantılı yürüyüş, solunum havasında aseton kokusu, ayakta zor durma, dış gıcırdatma, körlük, başını bir yere dayama, yatalak olma, şuur kaybı, kaslarda titreme ve ölüm görüldüğünü bildirmişlerdir (Bastan ve Salar, 2013; Salar vd., 2018; Aytekin, 2020; Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Asmaa vd., 2019; Gaade vd. 2021; Mahmoud vd., 2016). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda iştahsızlık, sürünün gerisinde kalma, dış gıcırdatma, sallantılı yürüyüş, ataksi, başını bir yere dayama, körlük, kaslarda titreme, inkordinasyon, ayakta zor durma, yatalak olma, şuur kaybı ve ölüm görüldü.

Hayvanlarda karaciğer hastalıkları, subklinik ketozis, klinik ketozis, hepatobiliyer hastalıklar, akut ve kronik hepatitis, karaciğer hasarları, karaciğer

yağlanması ve safra hastalıklarında AST düzeylerinde artış olabilir (Civelek, 2011; Sevinc ve Başoğlu, 2011; Steen, 2001; Zhanga vd., 2018). Karaciğer hasarlarında GGT ve AST seviyelerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (Civelek, 2011; Sevinc ve Başoğlu, 2011; Steen, 2001). Ketozisli ineklerde AST değerleri sağlıklı gruba göre artmıştır (Cao vd., 2017). Subklinik ketozis ve klinik ketozisli ineklerde AST seviyesinin yükseldiğini (Li vd., 2016), ketozisli ineklerde AST, GGT, ALP, ALT düzeylerinin arttığı görülmüştür (Zhanga vd., 2018). Gebelik toksemili koyunlarda AST düzeyleri hem sağlıklı gebe koyunlar hemde gebe olmayan koyunlara göre artmıştır (Gaade, 2021). Gebelik toksemili koyunlarda AST düzeyleri kontrol grubuna göre yükselmiş (Asma vd., 2019; Kabakçı vd., 2003), gebelik toksemili keçilerde AST düzeyleri kontrol grubuna göre artmış (Abdelaal vd., 2013), gebelik toksemili koyunlarda AST ve GGT düzeyleri sağlıklı koyunlara göre arttığı belirlenmiştir (Mahmoud, 2016). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda AST ve GGT düzeyleri sağlıklı koyunlara göre artış olmasına rağmen anlamlı bulunmamıştır.

Proteinler birçok fizyolojik mekanizmada önemli görevlerde yer alır. Proteinler çeşitli enzimler ve hormonların yapısına katılması nedeniyle vücuttaki çoğu kimyasal reaksiyonda önemli görevlerde bulunur (Kennarman, 2011; Turgut, 2000; Quiroz vd., 2009). Ketozisli ineklerde total protein düzeyinin biraz düşük çıkmasını karaciğerde meydana gelebilecek hasara ve protein anabolizmasındaki azalmaya bağlı olduğunu bildirmişlerdir (Elitok vd., 2006). Türk saanen keçilerinde gebeliğin son bir ayı ve doğumdan sonraki bir aylık geçiş dönemi boyunca metabolik parametrelerin incelendiği bir araştırmada serum total protein düzeyleri doğum öncesi ve sonrası -30 ve 0. günlerde düşük, -15 ve + 15 günlerde yüksek, +30. günde en yüksek çıkmıştır (Salar vd., 2018). Barki koyunlarında yapılan bir çalışmada sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebeliğin son dönemindeki koyunlarda total protein düzeyleri önemli çıkmamış, klinik olarak gebelik toksemisi görülen koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebeliğin son dönemindeki koyunlara göre total protein düzeylerinin düştüğünü tespit etmişlerdir (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre total protein düzeylerini düşük bulmuşlardır (Mahmoud, 2016). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda total protein miktarı düşmüş, gebelik toksemisi olan koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe olan koyunlara göre total protein seviyelerinin daha düşük

çıkıldığını bildirmişlerdir (Gaade vd., 2021). Subklinik ketozisli ve klinik ketozisli ineklerde albumin ve BUN düzeylerinin normal çıktıldığını tespit etmişlerdir (Akgül vd., 2018). Subklinik ve klinik ketozisli ineklerde total protein seviyeleri sağlıklı ineklere göre önemli çıkmamıştır (Çatık, 2015; Li vd., 2016). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda total protein düzeyleri sağlıklı koyunlara göre arttığı belirlendi.

Glukoz hayvanlarda süt verimi ve yaşama payı için çok önemli bir enerji kaynağıdır. Hayvanlarda glukoz eksikliği negatif enerji dengesinin ortaya çıkmasına neden olur (Reynolds vd., 2003, Lean vd., 1992). Hayvanlarda kan glukozu gün içersinde çok fazla çevresel ve hormonal sebeblere bağılı olarak farklılık gösterdiğinden dolayı ketozis tanısında tek başına güvenilir değildir (Leblanc, 2010). Gebelik toksemili keçilerde glukoz düzeyleri sağlıklı gebe keçilere göre düşük çıkmıştır (Prasannkumar vd., 2016). Gebelik toksemisi olan 10 adet keçinin beşinde glukoz düzeylerini düşük, 5 tanesinde yüksek bulmuşlardır (Lima vd., 2012). Gebelik toksemisi olan 7 saanen keçisinde glukoz düzeylerinin artıldığını, 11 saanen keçisinde düşük çıktıldığını tespit edilmiştir (Albay vd., 2014). Gebelik toksemisi, ketozis, karaciğer yağlanmasında kan glukoz düzeylerinin azaldıldığını bildirmişlerdir (Gilbert vd., 1998; Katoh, 2002, Mahmoud, 2016; Gaade vd., 2021). Sağlıklı gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki koyunlara göre gebelik toksemili koyunlarda glukoz düzeyleri daha düşük çıkmıştır (Mahmoud, 2016). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda glukoz seviyeleri azalmış, gebelik toksemisi olan koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe koyunlara göre glukoz seviyeleri daha düşük çıkmıştır (Gaade vd., 2021). Gebelik toksemisi olan ivesi ırkı koyunlarda glukoz düzeyleri hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre azalmıştır (Gurdoğan vd., 2014). İlerlemiş gebelik toksemisi olan keçilerde erken teşhis edilmiş gebelik toksemili keçilere göre glukoz seviyelerinin azaldıldığđ görülmüştür (Abdelaal vd., 2013). Gebelik toksemisi olan awassi ırkı koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe koyunlara göre glukoz düzeyleri azalmıştır (Khaled, 2011). Gebelik toksemili koyunlarda glukoz seviyeleri sağlıklı koyunlara göre düştüğü belirlenmiştir (Kabakçı vd., 2003). Gebelik toksemisi olan Barki koyunlarında hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebeliğin son dönemindeki koyunlara göre glukoz düzeylerinin azaldıldığını bildirmişlerdir (Asmaa, 2019). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda glukoz düzeyleri sağlıklı koyunlara göre daha düşük çıkmıştır.

Keton cisimcikleri yağ oksidasyonunun ara ürünleridir, BHBA düzeyi daha stabil olmasından dolayı asetona ve asetoasetat göre daha çok tercih edilir ve ketozisin tanısında kullanılır (Duffield, 2000; Herdth, 2000; Ospina vd., 2010). Keçiler 72 saat aç bırakılarak gebelik toksemisi oluşturulduğunda 24, 48 ve 72 saatte BHBA seviyelerinin arttığı görülmüştür (Felix vd., 2011). İlerlemiş gebelik toksemisi olan keçilerde hem sağlıklı erken dönemdeki gebe keçiler hemde sağlıklı ilerlemiş dönemdeki gebe keçiler ve erken teşhis konmuş gebelik toksemisi olan keçilere göre BHBA düzeylerinin daha çok arttığını tespit etmişlerdir (Abdelaal vd., 2013). Barki koyunlarında yapılan çalışmada sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda BHBA düzeylerini yüksek bulmuşlar, klinik gebelik toksemili koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre BHBA düzeylerinin daha çok arttığı belirlenmiştir (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemili keçilerde BHBA düzeyleri sağlıklı gebe keçilere göre yüksek çıkmıştır (Prasannkuma vd., 2016). Gebelik toksemisi olan saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre BHBA düzeyleri artmıştır (Albay vd., 2014). Gebelik toksemili koyunlarda BHBA düzeyleri sağlıklı koyunlara göre daha yüksek çıkmıştır (Souza vd. 2019). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre BHBA düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (Mahmoud, 2016). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda BHBA seviyesi artmış, gebelik toksemisi olan koyunlarda ise hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe koyunlara göre BHBA düzeyleri yükselmiştir (Gaade vd., 2021). Gebelik toksemili İvesi ırkı koyunlarda BHBA düzeyleri hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre artmıştır (Gurdoğan vd., 2014). Gebelik toksemili awassi ırkı koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe koyunlara göre BHBA düzeyleri yükselmiştir (Khaled, 2011). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda BHBA düzeyleri sağlıklı koyunlara göre daha çok artmıştır.

Vücuttaki enerji açığını kapatmak için hayvanlar kendi vücut yağlarını kullanarak enerji elde ederler. Hayvanlarda laktasyon döneminde yağ dokusundan mobilize olan NEFA kan dolaşımına katılır, karaciğerde ve çeşitli dokularda birikir (Ingvarsten, 2006; Oetzel, 2007). Karaciğerde çok miktarda yağ birikimi karaciğerin normal fonksiyonunu engelleyerek hiperketonemiye yol açar (Herdth, 2000). Subklinik ketozis ve klinik ketozis grubundaki ineklerde NEFA ortalamasının

sağlıklı ineklere göre daha yüksek çıktığı belirlendi (Çatık, 2015). Klinik ketozisli ineklerde NEFA düzeyleri subklinik ketozis grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak bir farkın bulunmadığını, subklinik ketozis grubunda ise NEFA seviyelerinin sağlıklı hayvanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür (Akgül vd., 2018). Keçiler 72 saat aç bırakılarak gebelik toksemisi oluşturulduğunda 24, 48 ve 72 saate NEFA seviyeleri artmıştır (Felix vd., 2011). Gebelik toksemisi olan Barki koyunlarında hem sağlıklı gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre NEFA düzeyleri daha çok artmıştır (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemisi olan keçilerde NEFA düzeyleri sağlıklı gebe keçilere göre yüksek çıkmıştır (Prasannkuma vd., 2016). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre NEFA düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (Mahmoud, 2016). Gebelik toksemili koyunlarda NEFA düzeyleri sağlıklı koyunlara göre artmıştır (Souza vd., 2019). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda NEFA düzeylerinin sağlıklı koyunlara göre daha çok arttığı belirlendi.

Koyun ve keçilerde gebelik toksemisi, kronik karaciğer yetmezlikleri, ketozis, diabetes mellitus, siroz, karaciğer yağlanması serum kolesterol düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (Asmaa vd., 2019; Mahmoud, 2016; Turgut,2000; Quiroz vd., 2009). Barki koyunlarında yapılan bir çalışmada sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda kolesterol düzeylerini düşük bulmuşlar, aynı araştırmada klinik olarak gebelik toksemisi olan koyunlarda kolesterol düzeyleri hem gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre daha çok azaldığı belirlenmiştir (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre kolesterol düzeylerini daha düşük bulmuşlardır (Mahmoud, 2016). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda kolesterol miktarı düşmüş aynı çalışmada gebelik toksemili koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe olanlara göre kolesterol seviyeleri azalmıştır (Gaade vd., 2021). Gebelik toksemisi olan koyunlarda sağlıklı koyunlara göre kolesterol seviyelerini düşük bulmuşlardır (Kabakçı vd., 2003). Klinik ketozisli ineklerde kolesterol düzeyleri sağlıklı gruba göre önemli çıkmadığı belirlenmiştir (Çatık, 2015). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda kolesterol düzeyleri sağlıklı koyunlara göre önemli çıkmadığı belirlendi.

Trigliseritler gastrointestinal sistemde rasyonla alınan yağların sindirilmesiyle ve karaciğerde diğer gıdasal yağlardan sentezlenirler. Sığırlarda karaciğer yağlanması lipoprotein oluşumu ve yağların mobilizasyonu bozulduğundan dolayı trigliserit düzeyi azalır (Turgut,2000; Katoh, 2002). Kan dolaşımında serbest yağ asitlerinin artması karaciğerde trigliserit yoğunluğunun artmasına neden olur. Trigliseritlerin bir kısmı karaciğerde depolanırken bir kısmı da VLDL'lere bağlanarak taşınır. Karaciğerde trigliserit sentezi VLDL sentezinden daha fazlaysa biriken trigliseritler karaciğer yağlanmasına yol açar (Kennerman, 2011). Barki koyunlarında yapılan bir çalışmada sağlıklı gebe olmayanlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda trigliserit düzeyleri yüksek çıkmış aynı zamanda gebelik toksemili koyunlarda ise hem sağlıklı gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre trigliserit düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemisi olan koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre trigliserit düzeyi yüksek çıkmıştır (Mahmoud, 2016). Gebelik toksemili saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre trigliserit düzeylerini yüksek bulmuşlardır (Albay vd., 2014). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre sağlıklı gebe koyunlarda trigliserit miktarı artmış, gebelik toksemisi olan koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebe olanlara göre trigliserit seviyesinin daha yüksek çıktığını bildirmişlerdir (Gaade vd., 2021). Gebelik toksemili koyunlarda trigliserit seviyeleri sağlıklı gruba göre yükselmiştir (Kabakcı vd., 2003). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda trigliserit düzeyleri sağlıklı koyunlara göre artmıştır.

Kolinesteraz memelilerde 2 farklı formda bulunur, asetilkolinesteraz ve psödokolinesterazdır. Asetilkolinesteraz karaciğerde de üretilir, psödokolinesteraz serumda bulunur ve çoğunlukla karaciğerde sentezlenir (Stojevic 2005, Kaplay 1976). Asetilkolinesteraz, beyin gri maddesinde, nöral dokularda ve eritrositler de yüksek düzeyde bulunur (Massoule vd., 1993). Asetilkolinin esas görevi beyinin kolinerjik sinapslarında ve otonom sinir sisteminde nöral impulsun iletimini sağlayan asetilkolin hidrolizini sağlamaktır (Boberg vd., 2010). Asetilkolinesteraz karaciğerde üretilip karaciğer dejenerasyonlarında kandaki düzeyi azalmaktadır (Stojevic vd., 2005). Asetilkolinesteraz eritrositlerin zarında bulunur, eritrositlerin şekil ve boyutunun korunmasına yardımcı olur, eritrositlerin şekil ve boyutunda oluşacak herhangi bir değişiklik asetilkolinesterazları etkileyebilir (Gupta vd., 2018). Koyun,

keçi, sığır, deve gibi hayvanların kan plazmalarında ve karaciğerlerinde kolinesteraz düzeyleri ölçüldüğünde yüksek kolinesteraz seviyelerinin keçilerde olduğu belirlenmiştir (Qarawi ve Ali 2003). Hemolitik anemilerin eritrositlerdeki asetilkolinesteraz düzeyini değiştirdiği görülmüştür (Sirchia, 1970; Herz, 1972). Hemolitik anemili, mikrositik ve makrositik anemili insanlarda eritrositlerdeki asetilkolinesteraz düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek çıktığı bildirilmiştir (Gupta vd., 2018). Ketozisli ineklerde asetilkolinesteraz düzeyleri sağlıklı hayvanlara göre azaldığı belirlenmiştir (Simonov ve Vlizlo 2015). Ketozisli ineklerde karaciğer parametrelerinin değerlendirildiği bir araştırmada kolinesteraz düzeylerinin sağlıklı ineklere göre azaldığı görülmüştür (Yuhang Sun 2015). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda asetilkolinesteraz düzeyleri sağlıklı koyunlara göre önemli çıkmadığı tespit edilmiştir.

Serum amiloid A yangı sırasında yoğun olarak karaciğer tarafından sentezlenir, lipoprotein ile birlikte kompleks halinde bulunur. (Petersan vd., 2004). Saanen keçilerinde yapılan bir çalışmada gebe olmayan ve sağılmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki keçilerde SAA düzeyinin önemli çıkmadığını bildirmişlerdir (Samimi vd., 2020). Barki koyunlarında yapılan araştırmada sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda SAA düzeylerini yüksek bulmuşlar aynı çalışmada klinik gebelik toksemili koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlara göre SAA düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemisi olan ivesi ırkı koyunlarda hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre SAA düzeyleri artmıştır (Gurdoğan vd., 2014). Gebelik toksemili saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre SAA düzeylerinin arttığı belirlenmiştir (Albay vd., 2014) Gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre gebelik toksemisi olan koyunlarda SAA düzeyleri daha yüksek çıkmıştır (Mahmoud, 2016). Keçiler 72 saat aç bırakılarak gebelik toksemisi oluşturulduğunda 24, 48 ve 72 saatlerde SAA seviyeleri ölçüldüğünde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (Felix vd., 2011). Bu araştırmada gebelik toksemili koyunlarda SAA düzeyleri artış göstermesine rağmen sağlıklı koyunlara göre önemli çıkmadığı tespit edilmiştir.

Haptoglobin çok fonksiyonu olmakla beraber esas fonksiyonu kandaki serbest hemoglobin ile stabil kompleksler meydana getirerek kandan demir kaybının önlenmesini sağlar (Isaac, 2008). Haptoglobin serbest demirin karaciğere naklini sağladığından dolayı bakterilerin serbest demiri kullanmasını önleyerek bakteriyostatik etki oluştururlar (Bullen, 1981). Yapılan çalışmalarda haptoglobinin karaciğer yağlanmasında arttığı, bu nedenle karaciğer yağlanmasında bir belirteç olabileceği bildirilmektedir (Nakagawa ve ark., 1997). Saanen keçilerinde gebeliğin son döneminde gebe olmayan ve sağılmayan keçilere göre haptoglobin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (Samimi vd., 2020). Keçiler aç bırakılarak gebelik toksemisi oluşturulduğunda 24, 48 ve 72 saatlerde haptoglobin düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir (Felix vd., 2011). Sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda haptoglobin düzeyini yüksek bulmuşlar, aynı çalışmada hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebeliğin son dönemindeki koyunlara göre gebelik toksemili koyunlarda haptoglobin düzeyleri daha çok artmıştır (Asmaa vd., 2019). Gebelik toksemili koyunlarda gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre haptoglobin düzeyleri daha yüksek çıkmıştır (Mahmoud, 2016). Gebelik toksemili saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre haptoglobin düzeyleri artmıştır (Albay vd., 2014). Gebelik toksemili İvesi ırkı koyunlarda hem sağlıklı hemde subklinik toksemili gebe koyunlara göre haptoglobin düzeyleri yükselmiştir (Gurdoğan vd., 2014). Bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda haptoglobin düzeyleri artış göstermesine rağmen sağlıklı koyunlara göre önemli çıkmamıştır.

Paraoksonaz memelilerde HDL kolesterol ile ilişkili olan ve onu birçok zararlı, oksidize edici kimyasallardan koruyan bir enzimdir. Ayrıca antioksidan özellikleri sayesinde çevresel hasarlar ve toksik kimyasallara karşı koruyucu özellik göstermektedir (Mackness, 1998). Hepatomegalili ineklerde paraoksonaz enzimini kontrol grubuna göre düşük bulmuştur (Turk, 2005). İnsanlarda paraoksonaz ve psödokolinesterazın birbirleri ile ilişkili oldukları ve paraoksonazın psödokolinesterazı oksidatif hasara karşı koruduğu belirlenmiştir (Ofek, 2007). Karaciğer yağlanması olan koyunlarda 8 ve 16. günlerde sağlıklı koyunlara göre paraoksonaz düzeyleri azalmıştır (YouCao, 2017). Doğum sonrası holştein ırkı sağlıklı gebe olmayan ineklere göre karaciğer yağlanması görülen ineklerde serum paraoksonaz düzeyi düşük çıkmıştır (Farid vd., 2013). Türk saanen keçilerinde

gebeliğin son bir ayı serum paraoksonaz-1 seviyeleri ölçüldüğünde 0. günde düşük, -15. günde yüksek, -30. günde en yüksek bulmuşlardır (Salar vd., 2018). Paraoksonaz ölçülmesinde standart bir metodun olmadığını daha çok kullanılan metodun paraokson hidroliz olduğunu, paraoksonazın ölçüldüğü metodlarda farklı sonuçların çıkabileceğini, fizyolojik yorumunda zor olduğunu bildirmişlerdir (Farid vd., 2013, Camps vd., 2009). Bu araştırmada gebelik toksemili koyunlarda paraoksonaz düzeyleri sağlıklı koyunlara göre önemli çıkmadığı belirlendi.

Tümör nekrozis faktör- α , başlıca monosit ve makrofajlar tarafından üretilen sitokin olup üretimine T-lenfosit, mast hücresi, nötrofil, endotel hücrelerinin ve fibroblastlarında katkıda bulunduğu bir glikoproteindir. Fiziksel stres sonrası ve doku hasarı oluşması sonucunda kanda ilk tespit edilen sitokindir, yangının başlamasında ve devamında önemli bir parametredir (Vilcek, 2008). Tümör nekrozis faktör- α , tümör hücreleri, kompleman sistemi aktivasyonu, immun kompleks oluşumu, virüs, interlökin IL-1, IL-2 salınımı, parazitler ve bakteriler gibi sebeplerden dolayı salınımı artar (Tseng vd., 2018). Ketozisli hayvanlarda TNF düzeylerini sağlıklı hayvanlara göre yüksek bulmuşlardır (El-Deep vd., 2017). Klinik ketozisli ineklerde TNF düzeyleri sağlıklı gruba göre artmıştır (Zhanga vd., 2018). Barki koyunlarında yapılan çalışmada sağlıklı gebe olmayan koyunlara göre gebeliğin son dönemindeki sağlıklı koyunlarda TNF düzeylerini yüksek bulmuşlar aynı zamanda gebelik toksemili koyunlarda hem sağlıklı gebe olmayan hemde sağlıklı gebeliğin son dönemindeki koyunlara göre TNF düzeyleri artmıştır (Asmaa vd., 2019). Sağlıklı koyunlara göre hafif ve şiddetli gebelik toksemisi olan koyunlarda TNF seviyeleri yükselmiştir (Yarım vd., 2007). Gebelik toksemili saanen keçilerinde sağlıklı gebe olan keçilere göre TNF düzeyleri artmıştır (Albay., 2014). Sağlıklı hayvanlara göre subklinik ketozisli ineklerde TNF düzeyleri yüksek, klinik ketozisli ineklerde TNF seviyeleri normal çıkmıştır (Brodzki vd., 2021). Subklinik ketozisli hayvanlarda TNF düzeyleri kontrol grubuna göre önemli çıkmamıştır (Zhang vd., 2012). Bu araştırmada gebelik toksemili koyunlarda TNF düzeylerinde artış görülmesine rağmen sağlıklı koyunlara göre önemli çıkmadığı belirlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada gebelik toksemili koyunlarda paraoksanaz, asetilkolinesteraz, haptoglobulin, tümör nekrosiz faktör- α , SAA, BHBA, NEFA, AST, GGT, glikoz, total protein, kolesterol ve trigliserit düzeyleri belirlendiğinden dolayı hastalığın tanısına katkı sağlamıştır. Gebelik toksemili koyunlarda yapılan araştırmalarda kolinesteraz, paroksonaz ve tümör nekrosis faktör- α -alfa çok sınırlı araştırıldığından dolayı daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abdelaal, A., Zaher, H., Elgaml, S.A. and Abdallah, H. (2013). Prognostic value of serum cardiac troponin t and nitric oxide as cardiac biomarkers in pregnancy toxemic goats. *Global Veterinaria*, 11, 817–823.
- Ağaoğlu, Z.T. ve Akgül, Y. (2006). Koyunların ketozisi. *Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları Kitabı*, 2. Baskı, Ed; Gül Y, Medipres, Malatya.
- Albay M.K., Karakurum, M.C., Sahinduran, S., Sezer, K., Yildiz, R. Buyukoglu, T. (2014). Selected serum biochemical parameters and acute phase protein levels in a herd of Saanen goats showing signs of pregnancy toxemia. *Veterinari Medicina*, 59(7), 336–342.
- Andrews, A. (1997). Pregnancy toxemia in the ewe and doe. *Farm Animal Practice*, 19, 306-312.
- Andrews, A. (1998). Recombinant bovine somatotropinand propylene glycol following glucose injection. *Small Ruminant Research*, 23, 204-210.
- Andrews, A. and Wilkinson, J. (1998). Treatment of pregnancy toxemia with glucose and electrolytes *Large Animal Practice*, 19, 31-48.
- Asmaa A. Darwish and Iman A. El E. (2019). The diagnostic value of acute phase proteins in barki ewes with pregnancy toxemia. *Alexansria Journalfo Veterinari Sciences*, 62(1), 27-37.
- Aurich, J. and Aurich, C. (1994). Induction of parturition in domestic animals. *Royal Society of Chemistry*, 75, 742-746.
- Aytekin, İ. (2020). Gebelik toksemisi. *Koyun ve Keçi Hastalıkları* Bursa: Stüdyo Star Ajans Ltd.Şti. 203-205
- Bastan,İ. ve Salar, S. (2013). Koyun ve keçilerde gebelik toksemisi. *Harran Üniv Vet Fak Dergisi*, 2(1) 42-47.
- Bickhardt, K., Grocholl, G. and Konig G. (1989). Glucose metabolism in different reproductive stages of sheep and with ketosis using the intravenous glucose tolerance test. *Zentralbl Veterinary Medicine A*, 36,514-529.
- Boberg, D.R., Furtado-Alle, L., Souza, R.L. and Chautard-Freire Maia, E.A. (2010). Molecular forms of butyrylcholinesterase and obesity. *Genetics and Molecular Biology*, 33, 452–454.
- Bradford, P. (1996). *Large animal internal medicine*. 2nd ed., Mosby: University of California, Mosby.
- Brodzki, P., Marczuk, J., Lisiecka, U., Szczubia, M., Brodzki, A., Gorzkos, H. and Kulpa, K. (2021). Comparative evaluation of cytokine and acute-phase protein concentrations in sera of dairy cows with subclinical and clinical ketosis as a different view of the causes of the disease. *Veterinary World*, 14, 1572-1578.
- Brounts, S.H., Hawkins, J.F. and Baird, A.N. (2004). Outcome and subsequent fertility of sheep and goats undergoing cesarean section because of dystocia: 110 cases (1981-2001). *Journal of Animal Veterinary Medical Association*, 224, 275-279.
- Browning M.L., Correa J.E., (2008). Pregnancy toxemia (ketosis) in goats.<http://www.aces.edu/pubs/docs/U/UNP-0106/UNP-0106.pdf>.
- Brozos, C., Mavrogianni, S. and Fthenakis G.C. (2011). Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Vet Clin Food Anim*, 27, 105– 113.

- Bullen, J.J. (1981). The significance of iron in infection. *Reviews of infectious diseases*, 27 3, 1127-1138.
- Camps, J., Marsillach, J. and Joven, J. (2009). Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function. *World J Gastroentero.*, 15(16),1929–1933.
- Cao, Y., Zhang, J., Yang, W., Xia, C., Zhang, H. Y., Wang, Y. H. and Xu, C. (2017). Predictive value of plasma parameters in the risk of postpartum ketosis in dairy cows. *Journal of Veterinary Research (Poland)*, 61(1), 6191-6195.
- Cao, Y., Zhang, J., Yang, W., Xia, C., Zhang, H.Y., Wang Y.H. and Xu, C. (2017). Serum paraoxonase as an indicator for fatty liver in sheep. *J Vet Res*, 61, 97-102.
- Duffield, T.F. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics North, America Food Animal Practice*, 16, 231- 253.
- El-Deeb, W.M. and El-Bahr, S.M. (2017). Biomarkers of ketosis in dairy cows at postparturient period: acute phase proteins and pro-inflammatory cytokines. *Veterinarski Arhiv*, 87(4), 431-440.
- Elitok, B., Kabu, M. and Elitok O. M. (2006). Evaluation of liver function test in cows during periparturient period. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20, 205- 209.
- Farid, A.S., Honkawa,K., Fath E. M., Nonaka, N. and Horii,Y. (2013). Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *Veterinary Research*, 9, 73-89
- Felix, H.D., Gonza'lez, Herna'ndez, F., Madrid, J., Subiela, S.M., Tvarijonaviciute, A., Cero'n, J.J. and Tecles, F. (2011). Acute phase proteins in experimentally induced pregnancy toxemia in goats. *J Vet Diagn Invest*, 23, 57–62
- Gaadee H. I. M, GeHan M. S. (2021). Pregnancy toxemia in ovis aries, and role of metabolic disorder causing it. *Journal of Veterinary Practitioners Res J. Vet. Pract*, 9(1), 1-8.
- Gilbert, O.R., Gyles, C.L. and Perry, T.W. (1998). *Metabolic disorders*. 8th edition, USA: TheVeterinary Merck Manual.
- Gupta, S., Belle, V.S., Rajashekhar, R.K., Jogi, S. and Prabhu, R.K. (2018). Correlation of red blood cell acetylcholinesterase enzyme activity with various rbc indices. *Ind J Clin Biochem*, 33(4),445–449.
- Gurdogan, F., Balıkçı, E. Yıldız, A. (2014). Some acute phase proteins, oxidative stres biomarkers and antioxidant enzyme activities in ewes with pregnancy toxemia. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 15(3), 297-299.
- Herd, H.T. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on theetiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice*, 16, 215-229.
- Herz, F., Kaplan, E. and Scheye, E.S. (1972). Red cell acetylcholinesterase deficiency in autoimmune hemolytic anemia and in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Chim Acta*, 38(2), 301-306.
- Ingoldby, L. and Jackson, P. (2001). Induction of parturition in sheep. *In Practice*, 23, 228-231.
- Ingvartsen, K.L. (2006). Feding and management related diseases in the transition cow. Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Animal Feed Science and Technology*, 126, 175-213.
- Isaac, K.Q. (2008). Haptoglobin, inflammation and disease. *Transactionof the Royal Society of Tropica. Medicine and Hygiene*, 102, 735-42.
- Kabakçı,N., Yarım, G., Yarım, M., Duru, Ö., Yagcı, B.B. and Kısa, Ü. (2003). Pathological, clmical and biochemical investigation of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. *Acta veterinaria (Beograd)*, 53(2), 161-169.

- Kaplay, S.S. (1976). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase of developing human brain. *Biology of the Neonate*, 28, 65–73
- Katoh, N. (2002). Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64, 293-307.
- Kaymaz A.A., (2006). *Koyunların gebelik toksemisi. Geviş getiren hayvanların iç hastalıkları*. 2. Baskı. Malayta: Medipres.
- Kennerman, E.(2011) Süt sığırlarında metabolik profil test. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Science*, 2, 96-101.
- Khaled, M.A. (2011). Oxidant and antioxidant profile of hyperketonemic ewes affected by pregnancy toxemia, *Veterinary Clinical Pathology*, 40(1), 60–65
- Khan, J.R. and Ludri, R.S. (2002). Changes in blood glucose, plasman on-esterified fatty acids and insülin in pregnant and non-pregnant goats. *Tropical animal health and production*, 34, 81-90.
- Lean, I.J., Bruss, M.L., Baldwin, R.L. and Trout H.F. (1992). Bovine ketosis: A review II. Biochemistry and prevention. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 62, 1-13.
- LeBlanc, S.J. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development*, 56, 29-35.
- LeBlanc, S.J., Leslie, K. E. and Duffield, T.F. (2005). Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 88, 159-170.
- LeValley, S. (2010). Pregnancy toxemia (ketosis) in ewes and does. <http://www.ext.colostate.edu/pubs/livestk/01630.pdf>.
- Li, Y., Ding, H.Y., Wang, X.C., Feng, S.B., Li, X.B., Wang, Z. and Li, X.W. (2016). An association between the level of oxidative stress and the concentrations of NEFA and BHBA in the plasma of ketotic dairy cows. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100, 844–851.
- Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M.I. (1998). Human serum paraoxonase. *General Pharmacology*, 31, 329-336.
- Mahmoud, A. and Ibrahim I. E. (2016). Clinico-biochemical diagnosis of pregnancy toxemia in ewes with special reference to novel biomarkers alexandria. *Journal of Veterinary Sciences*, 48 (2), 96-102.
- Marteniuk, J. and Herdt, T. (1988). Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *The Veterinary Clinics of North America (Food Animal Practice)*, 4, 307-315.
- Massoule, J., Pezzementi, L., Bom, S., Krejci, E. and Vallette, F.M. (1993). Molecular and cellular biology of cholinesterase. *Progress in neurobiology*, 41, 31-41.
- McNeal L., (2000). Pregnancy toxemia, ovine ketosis, twin lamb disease or ewe sleepy sickness. <http://navajosheepproject.com/images/pdf/health/ovineketosis.pdf>.
- Nix J., (2006). Ketosis or pregnancy toxemia in the doe. [http://www.sweetlix.com/media/documents/articles/Goat_Ketosis % 20 or %20 Pregnancy %20 Toxemia %20 in %20 the %20 Doe.pdf](http://www.sweetlix.com/media/documents/articles/Goat_Ketosis%20or%20Pregnancy%20Toxemia%20in%20the%20Doe.pdf).
- Oetzel, G.R.(2007). Herds level ketosis-Diagnosis and risk factors. American Association of Bovine Practitioner. 40 th Annual. Canada: Conference.
- Ofek, K., Krabbe, K.S., Evron, T., Debecco, M., Nielsen, A.R., Brunnsaad, H., Yirmiya, R., Soreq, H. and Pedersen, B. (2007). Cholinergic status modulations in human volunteers under acute inflammation, *Journal of Molecular Medicine*, 85, 1239–1251.

- Ospina, P.A., Nydam, D.V., Stokol, T. and Overton, T.R. (2010). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary research*, 35, 163-187.
- Prasannkumar, R. Vasava1, R.G., Jani1, H.V., Goswami, S.D., and Tandel F.B. (2016). Studies on clinical signs and biochemical alteration in pregnancy toxemic goats. *Veterinary World*, 9 (8): 869-874, 2016.
- Quiroz-Rocha, GF., LeBlanc, S., Duffield, T., Wood, D. Leslie, K.E. and Jacobs R.M. (2009). Evaluation of prepartum serum cholesterol and fatty acids concentrations as predictors of postpartum retention of the placenta in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234, 790-793.
- Radostits, M., Gay, C., Blood, C. and Kenneth, W. (2006). *Veterinary medicine a text book of the disease of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 10th ed., London: Baillire Tindall Publisher.
- Reynolds, C.K., Aikman, P.C., Lupoli, B., Humphries, D.J. and Beever, D. E. (2003). Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *Journal of Dairy Science*, 86, 1201-1217.
- Rook, J.S. (2000). Pregnancy toxemia in ewes, does and beef cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16, 293-318.
- Salar, S., Baştan, İ., Baştan, A., Pekcan, M. ve Sel, T. (2018). Investigation of changes in metabolic parameters and paraoxonase-1 during the transition period in turkish saanen goats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(1), 117-122.
- Samimi, A.S., Aghamiri, S.M., Nazifi, S., Asadi, Z. and Farhang, M. (2020). Changes of acute-phase proteins during different physiological conditions in dairy. *Saanen goats Comparative Clinical Pathology*, 29, 729–732.
- Sargison, N.D. (2007). *Diseases of sheep*. 4th Edition. Oxford: Blackwell Publishing.
- Scott, P., Sargison, N., Penny, C., Pirie, R. and Kelly, J. (1995). Cerebrospinal fluid and plasma glucose concentration of ovine pregnancy toxemia cases, inappetent ewes and normal ewes during late gestation. *British Veterinary Journal*, 151, 39-44.
- Scott, P.R. (1989). Ovine caesarian operations-a study of 137 field cases. *British Veterinary Journal* 145, 558-564.
- Scott, P.R. (2007). *Metabolic disorders and trace element deficiencies*. London: In: Sheep Medicine, Manson publ., UK.
- Scott, P.R. (2007). *Sheep medicine*. 1th Edition. London: Crc Press.
- Simonov, M., Vlizlo, V. (2015). Some blood markers of the functional state of liver in dairy cows with clinical ketosis. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 18 (1), 74-82.
- Sirchia, G., Ferrone, S., Mercuriali, F. and Zanella, A. (1970). Red cell acetylcholinesterase activity in autoimmune haemolytic anaemias. *British journal of haematology*, 19(3), 411-426.
- Smith, M.C. and Sherman, D.M., (2009) *Nutrition and metabolic disease*. In: Goat Medicine, Oxford: Wiley-Blackwell publ., UK.
- Smith, M.ve Sherman, D. (1994). Nutrition and metabolic diseases. *Goat Medicine*, 79, 527-562.
- Souza L.M., Mendonça, C.L., Assis, RN, Filho, E.F.O., Gonçalves, D.N.A., Souto, R.J.C., Soares, P.C. and Afonso, J.A.B. (2019). cardiac biomarkers troponin i and ck-mb in ewes affected by pregnancy toxemia. *Small Ruminant Research*, 177, 97–102.

- Steen, A. (2001). Field study of dairy cows with reduced appetite in early lactation: clinical examinations, blood and rumen fluid analyses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 42, 219-228.
- Stojević, Z., Piršljin, J., Milinković-Tur, S., Zdelar-Tuk, M. and Ljubić, B. (2005). Clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period. *Veterinarski Arhiv*, 75, 67–73.
- Sun, Y., Wang, B., Shu, S., Zhang, H., Xu, C., Wu, L. and Xia, C. (2015). Critical thresholds of liver function parameters for ketosis prediction in dairy cows using receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Veterinary Quarterly*, 35(3), 159-164.
- Tseng, W.Y., Huang, Y.S., Lin, H.H., Luo, S.F., McCann, F., McNamee, K. (2018). TNFR signalling and its clinical implications. *Cytokin*, 101, 19-25.
- Tuncer, Ş.D., Çolpan, İ. ve Yıldız, G. (2006). *Hayvan besleme ve beslenme hastalıkları*. 3. Baskı. Ankara: Pozitif Yayınları.
- Turgut, K. (2000). *Veteriner klinik laboratuvar teşhis*. 2. Baskı. Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi Anonim Şirketi.
- Turk, R., Jureti, D., Gere, D., Turk, N., Simeon-Rudolf V, B. and Svetinaa, A. (2005). Oxidative stress in dairy cows -serum paraoxonase activity related to hepatomegaly. *Croatia Chemical Acta*, 3, 375-378.
- Vilcek, J. (2008). First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol*, 181(1), 5-6.
- Wastney, M.E., Wolf J.R. and Bickerstafe, R. (1983): Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxæmic pregnant sheep. *Australian Journal of Biological Sciences* 36, 271–284.
- Yarım, G.F., Karahan, S. and Nisbet, C. (2007). Elevated plasma levels of interleukin 1 β , tumour necrosis factor α and monocyte chemotactic protein 1 are associated with pregnancy toxæmia in ewes. *Veterinary Research Communications*, 31, 565–573.
- Zhanga, Y., Lia, X., Zhang, H., Zhaoa, Z., Penga, Z., Wanga, Z., Liua, G. and Lia, X. (2018). Non esterified fatty acids over-activate the tlr2/4-nf-kb signaling pathway to increase inflammatory cytokine synthesis in neutrophils from ketotic cows. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 48, 827-837.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Kamber NARİN
Eğitim	
Lise	Konya Veteriner Sağlık Meslek Lisesi (1996)
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi (2012-2018)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi (2018-devam)
Doktora	-
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	

EKLER

EK-1: T.C. Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvurusu Değerlendirme Formu

T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU Çalış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Koyunlarda Gebelik Toksemisinde Paraoksenaz, Haptogloblin, Serum amiloid A, Tümör nekroz faktör ve Asetilkolinesteraz Düzeyleri"	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. İsmail AYTEKİN BAÜN Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.D	
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Vet. Hek. Kamber NARİN Bigadiç İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü	
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Yüksek Lisans	
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01/01/2021 – 30/06/2021	
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	KOYUN – 20 adet	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarih	
	HADYEK BAŞVURU FORMU	20/12/2020	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020/9-1		Tarih : 30.12.2020
	Görüşme Sonunda; proje dosyasının Hayvan Deneyleri Etik Kurallarının Çalışma Usul Ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 8.Maddesi, 8. Fikrasının (k) bendi kapsamında HADYEK iznine tabi olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÜYELER			
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Muharrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H

(*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacılardan birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akademi Üyesi halinde ilgili üye proje kurulu görüşmesine katılmaz.



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...

