

**DENEYSSEL KETOZİS OLUŞTURULAN KOYUNLARDA PARENTERAL LİPİT EMÜLSİYONLARININ TEDAVİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI\***

**THE EFFECTS OF TREATMENT WITH TOTAL PARENTERAL LIPID EMULSION IN SHEEP EXPERIMENTALLY INDUCED STARVATION KETOSIS**

**Reyda Kıyıcı ŞIKLAROĞLU<sup>1</sup>, Vehbi GÜNEŞ<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Burdur

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri

**ÖZ**

Bu çalışmada, deneysel ketozis oluşturulan koyunlarda % 20'lik total parenteral lipit emülsiyonları'nın (TPLE) % 30 Dekstroz tedavisine karşı etkinliği araştırıldı. Onsekiz adet gebe olmayan ve laktasyon dönemi dışındaki koyunlar her grupta 6 adet koyun olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Bütün gruplarda deneysel ketozis oluşturuldu. Bu amaçla koyunların herbirine üç gün boyunca derialtı phlorhizin enjekte edildi (100 mg/kg) ve sınırlı yem (toplam rasyonun ¼'ü) verildi. Tüm gruplarda ketozise ait klinik belirtiler oluşturulduktan sonra birinci gruba kontrol amacıyla % 0,9 NaCl, ikinci gruba standart tedavi amacıyla % 30 Dekstroz ve üçüncü gruba % 20'lik TPLE damar içi yola uygulandı. Dekstroz uygulaması sonrasında NEFA düzeyleri önemli oranda azaldı. Lipit emülsiyonu verilenlerde ise NEFA düzeylerindeki artış istatistikî açıdan önemli bulunmadı (p=0.05). Bu grupta trigliserid ve glukoz düzeyleri TPLE uygulamasını takiben diğer gruplara oranla yüksek bulundu. Koyunlarda ketozise ait klinik belirtiler yalnız lipit emülsiyonu verildikten sonra belirgin olarak düzeldi. Sonuç olarak deneysel açlık ketozisi oluşturulan koyunlarda % 30'luk Dekstrozun NEFA düzeylerini azaltmasına rağmen, % 20 TPLE'nin glikoz ve trigliserid düzeylerinde artış sağlayıp dekstroz uygulamalarına göre enerji açığını kapattığı belirlendi. Bu nedenle TPLE'nin, açlık ketozisinin klinik belirtilerinin düzeltilmesinde etkili olabileceği değerlendirildi.

**ABSTRACT**

In this study, the effects of Total Parenteral Lipid Emulsions (TPLE) and 30% Dekstroz was compared to treatment of experimentally induced starvation ketosis in sheep. Eighteen nonpregnant, nonlactating sheep were randomly divided into 3 different study groups each containing six sheep. Subcutan phlorhizin (100 mg/kg) was injected together with feed restriction (1/4 of total ration) to induce the ketosis and lipid mobilisation. After clinical symptoms for ketosis in all groups, for control 0,9% NaCl in first group, 30% Dekstroz in second group IV and 20% TPLE in third group IV were administered to the each sheep in groups. Mean NEFA levels was a tendency to decrease after dextrose administration in group administered dextrose. In TPLE group, mean NEFA levels were not significantly higher after TPLE administration (p=0.05). Mean triglyceride and glucose levels in sheep given TPLE were significantly higher than those of other groups. Clinical signs was recovered after in group given TPLE only. In conclusion, although 30% dextroz treatment was the most effective in decreasing of NEFA level, 20% TPLE inhibited clinical signs of starvation ketosis in sheep by providing urgent energy demand with increase of trigliserid and glucose levels. For this reason, TPLE was evaluated to be effective in correcting the clinical symptoms of fasting ketosis.

**Anahtar kelimeler:** Ketozis, Koyun, Yağ emülsiyonu

**Keywords:** Fat Emulsion, Ketosis, Sheep

\*Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY.09.670 nolu proje ile desteklenen Doktora Tez projesinden üretilmiştir.

Makale Geliş Tarihi : 11.10.2016  
Makale Kabul Tarihi: 14.06.2017

**Corresponding Author:** Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ  
İş Adresi: ERÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD Kayseri  
Tel: 0542 343 80 07  
Fax: 0 352 3372740

## GİRİŞ

Ketozis, Yağlı karaciğer hastalığı ve Gebelik Toksemisi inek ve koyunların önemli metabolik hastalıkları arasında yer alırlar (1-7). Bu metabolik bozukluklar patogenezi ve sonuçları nedeniyle bazı benzerliklere sahiptir. Sütçü ineklerde görülen Tip II klinik ketozisin koyunlardaki benzer formu Gebelik Toksemisi (GT)'dir. Bu hastalık genellikle doğumdan önce görülmekte, hipoglisemi hiperketonemi ve hipoinsülinemi ile seyretmektedir (5,7). İkiz ya da üçüz fötüs taşıyan koyunlar tek fötüs taşıyanlara oranla daha duyarlı olup düşük veya yüksek vücut kondüsyonu GT için bir risk faktörüdür (2,3). Hastalık gelişmekte olan fötüsün artan enerji ihtiyacınının yetersiz besleme sonucu karşılanmaması nedeniyle meydana gelir (3-5). Gebelik toksemisine yakalanan koyunların tedavisi güçtür. Tedavi stratejilerine koyunların neden daha az tepki verdiği henüz açıklanamamıştır (7,8). Ketozis ve GT çoğunlukla benzer etiyolojik faktörlere sahiptir. Zira her iki problem de yüksek glikoz kaybı ve gıda tüketimindeki azalma nedeniyle oluşabilir. Ayrıca anoreksi ve açlık sonucunda hipoglisemi ve hiperketonemi tablosunun olduğu bilinmektedir (9). Bu nedenle ruminantlarda deneysel olarak ketozis ve karaciğer yağlanması oluşturulabilmektedir. Üç gün aç bırakılan merinos koyunlarının kan glikoz değerlerinde açlık periyodu süresince ciddi bir azalma, plazma serbest yağ asitleri, total lipit, kolesterol, üre düzeyinde önemli artışların olduğu bildirilmiştir (10). Yapılan deneysel çalışmalarla besi sığırlarına 1.3-butanediol ve phlorizin verildikten sonra, kanlarındaki glukoz, keton cisimleri ve serbest yağ asitleri konsantrasyonlarının, ketozisin erken dönemlerindeki ineklerde oluşan değişikliklere benzer olduğu belirlenmiştir (10,11). Ayrıca koyunlara phlorizin verilerek deneysel ketozis oluşturulabileceğini belirten çeşitli yayınlar da yapılmıştır (12,13).

Bir koyun sürüsünde ketonemi ile seyreden GT salgınları ortaya çıktığında, morbiditenin % 5-20 arasında olduğu; bununla birlikte özellikle tedavi edilmeyen hayvanlarda mortalite oranlarının % 80'i aşması nedeniyle önemli ekonomik kayıpların olduğu bildirilmektedir. Hastalığın tedavi planında, zorunlu durumlarda zaman kaybetmeden sezaryen operasyonunun yapılabileceği belirtilse de operasyona rağmen tedavi şansı zayıftır (7). Bu nedenle GT'li koyunlarda farklı ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gereklidir.

Total parenteral lipit emülsiyonlarının (TPLE) rutin klinik uygulaması 1961'de soya yağı bazlı lipit emülsiyonlarının (LE) gelişimi ile başlamıştır (14). Bu emülsiyonlar intravenöz beslenme gerektiren hastalarda ve büyük ölçüde enerji kaynağının gerekli veya arzu edilir olduğu preoperatif ve postoperatif beslenme bozukluklarında azot dengesinin düzeltilmesi amacıyla halen kullanılmaktadırlar. Ağızdan beslenmenin yetersiz olduğu hastalarda ağır katabolik durumlarda hipermetabolik komplikasyonlardan kaçınmak ve kalori ihtiyacının karşılanması için damar içi intravenöz yağ emülsiyonları kullanılır (15). Ayrıca Beşeri ve Veteriner Hekimliğinde yine amlodipin, baklofen, benzokain, brometalin, bupropion, klorpirifos diltiazem, doramectin, endosulfan, ivermektin, moxidectin, minoxidil, marijuana, permetrin ve fenobarbital gibi lipofilik ilaçlarla şiddetli toksikasyonlarda TPLE'nin kullanılabileceği tavsiye edilmiştir (16-19). Koyunların

ketozis ve GT'de ise başlıca oluşan karbonhidrat ve lipit metabolizmalarındaki bozulma ve katabolik etkilerin durdurulması, yağ mobilizasyonunun önlenmesi, bu sayede keton cisimlerinin oluşumunun durdurulması ve gerekli enerji ihtiyacının sağlanmasında TPLE'nin etkili olacağı düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmada, gebelik ve laktasyon dönemi dışında yem sınırlaması ve phlorizin enjekte edilerek deneysel açlık ketozisi oluşturulan koyunlarda TPLE'nin etkinliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Hayvan Materyali:** Araştırmada gebelik ve laktasyon dönemlerinde olmayan toplam 18 adet ortalama  $2.1 \pm 0.3$  yaşlarında ve ortalama  $45.4 \pm 4.2$  kg ağırlıklarında olan, sağlıklı Akkaraman ırkı koyunlar kullanıldı. Koyunlar her grupta 6 adet koyun olacak şekilde rastgele örnekleme ile üç gruba ayrıldı. Onbeş günlük alıştırma döneminde koyunlar çayır otu ve arpa kırmacı ile beslendiler. Bu dönemde bütün koyunlar yaklaşık 1.48 kg/baş/gün çayır otu ve 200 gr/baş/gün arpa kırmacı tükettiler. Çayır otunun (% 89 KM) besin madde ve enerji içeriği bu fizyolojik aşamada yeterli görüldü. Daha sonra koyunlar deneme aşamasına alındılar.

**Gruplar ve Deneme Protokolü:** Alıştırma dönemi sonrası, koyunlar her grupta 6 koyun olacak şekilde rastgele örnekleme ile üç gruba ayrıldı. Deneysel ketozis oluşturmak amacıyla tüm gruplardaki koyunlara açlığa maruz bırakma ve phlorizin uygulamasına başlandı. Bu amaçla tüm koyunlara dört gün süresince, koyunların günlük alması gereken kaba yem miktarının  $\frac{1}{4}$ 'i oranında azaltılmış yalnız kaba yem ve *ad libitum* su verildi. Bu besleme rejimi ile birlikte dört gün boyunca günde bir kez hipoglisemiyi başlatmak ve derinleştirmek için kullanılan bir ajan olan deri altı 100 mg/kg dozunda etanolde çözündürülmüş Phylorizin (Sigma Aldrich, P3449-1G) enjekte edildi. Denemeye alınan koyunlarda tavır-davranış bozuklukları, kafada düşme, dönme hareketleri, yıldız sayma hareketleri, tremor, konvülsiyonlar, depresyon, ataksi ve inkoordinasyon gibi sinir sistemi belirtileri ile konstipasyon, diş gıcırdatma, nefeste keton-aseton kokusu gibi diğer klinik bulgular gözlemlendi. Her bir grupta bu klinik belirtilerin gözlenmesi ve idrar örneklerinde glikozüri tespit edildikten sonra gruplara aşağıda belirtilen uygulamalar yapıldı.

**Kontrol grubu (n=6):** Deneysel ketozis oluşturulan ve Serum izotonik (% 0.9 NaCl) verilen kontrol grubu. Serum izotonik uygulamaları 6 saatte bir 2 kez 200 ml 20 G intraketle vena auricularis'ten verildi.

**Dekstroz verilen grup (n=6):** Deneysel ketozis oluşturulan ve Serum Dekstroz (Dekstro Fleks % 30, Eczacıbaşı-Baxter) verilen standart tedavi grubu. Serum dekstroz uygulamaları 6 saatte bir 2 kez 200 ml 20 G intraketle vena auricularis'ten verildi.

**TPLE verilen grup (n=6):** Deneysel ketozis oluşturulan ve Total Parenteral Lipit Emülsiyonu (TPLE) (Fresenius Kabi) verilen lipit emülsiyonu grubu. Lipit emülsiyonu 20 G intraketle vena auricularis'ten 6 saat içinde bir kez 200 ml verildi.

**Kan örneklerinin toplanması:** Deneysel ketozis oluşturulması ve gruplara yapılan uygulamalar süresince aşağıda belirtilen zamanlarda günlük kan ve idrar örnekleri alınarak klinik muayeneler yapıldı. Buna göre örnekleme zamanları aşağıda belirtildiği gibi düzenlen-

di. Yem kısıtlaması ve phlorizin enjeksiyonundan hemen önce, kısaca denemeye başlamadan önce (0. saat) ve denemeye başladıktan sonraki 1.gün 2. saat (26. saat), 2. gün, 3. gün, 4. gün ve tedavi sonrası 4. gün 2. saat (98. saat), 4. gün 6. saat (102. saat), 5. gün, 6. gün ve 7. günde tüm kontroller ve örnek alımları yapıldı. Örneklem zamanlarında vena jugularisten serum örnekleri için yaklaşık 8 ml kan örnekleri EDTA'sız tüplere toplandı. Kan örneklerini içeren tüpler oda ısısında pıhtılaşma için bekletildikten sonra 3000 devirde 15 dakika  $2.050 \times g$  de  $20^\circ C$  de santrifüj (Hettich Rotofix 32A Dijital Santrifüj, 10 mlx20) işlemine tabi tutuldu. Serumlar analiz işlemlerine kadar  $-20^\circ C$  de derin dondurucuda saklandı.

**Biyokimyasal Analizler:** Serum AST, kreatinin, trigliserid, GGT, üre, glukoz, albumin, (Spinreact, Kinetik, İspanya), ALP (Chema Diagnostica, Kinetik, İtalya), Total protein (Teco Diagnostics, kolorimetrik, A.B.D.) ticari kitleri ile analiz edildi. NEFA, BHB konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla (Wako, Almanya) ticari kitleri kullanıldı. Bu kitlerin prospektüslerinde belirtilen prosedürlere uyularak ELİSA okuyucusunda (Biotek, Synergy HT, A.B.D.) uygun dalga boylarında okumalar yapılarak analizler gerçekleştirildi.

**İdrar örneklerinin analizleri:** Koyunların günlük kontrollerinde provake yolla elde edilen idrar örneklerinde idrar stripleri (deep-stick-Cobas Roche) ile idrar analizleri yapıldı.

**İstatistiksel Analizler:** Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk, histogram grafiği ve Q-Q plot grafiği ile test edilmiştir. Verilerin analizinde tekrarlı ölçümler arasındaki karşılaştırma Friedman testi ile yapıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn-Bonferroni uygulandı. Veriler tablolarda ortanca (en küçük-en büyük) ile gösterildi. Elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizleri R 3.2.0 yazılımı (<http://www.r-project.org/>) ile yapıldı. Tip I hata olasılığı ( $\alpha$ ) 0.05 olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Yem kısıtlaması ve phlorizin enjeksiyonları sonrası dördüncü günden sonra bütün gruplardaki koyunlarda; iştah ve rumen hareketlerinde belirgin bir düşüş, dışkı miktarında azalma gözlemlendi. Daha sonra; hipereksitasyon, dış gıcırdatma, pika, çiğneme hareketleri ve yemliğe saldırma gibi sinirsel belirtiler gözlemlendi. Lipit emülsiyonu verilen grupta, TPLE verildikten sonraki ilk iki saat içinde inleme, yüz kaslarında, vücudun çeşitli bölümlerinde titremeler ve vücut ısısı artışı ( $39-40^\circ C$ ) saptandı. Aynı grupta altıncı saat sonunda ise ortalama vücut ısısı  $41 \pm 1^\circ C$ 'ye yükseldi. Lipit solusyonunun kesilmesinden sonra vücut ısısı 0. saat değerlerine düştü. Aynı zamanda ketozise ait belirtiler de düzeldi. Dekstroz ve serum fizyolojik verilen gruplarda her hangi bir yan etki görülmedi. Bu gruplarda ketozis belirtilerinde de düzelme gözlenmedi. Deneme süresince elde edilen biyokimyasal bulgular Tablo I ve II' de verilmiştir.

Kontrol grubu BHB ve TG düzeyleri ile dekstroz verilenlerin NEFA düzeyleri ve lipit verilen gruplarda TG, Glukoz ve AST düzeylerinin tekrarlı ölçümlerindeki farklılıklar anlamlı bulundu. Kontrol grubunda NEFA, Glukoz, AST, GGT ve ALP düzeyleri; dekstroz verilenler-

de BHB, TG, Glukoz, AST ve ALP düzeyleri; lipit verilenlerde ise NEFA, BHB, GGT ve ALP düzeylerinin tekrarlı ölçümleri arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır.

Bu farklılıklar; Dekstroz verilenlerin NEFA düzeylerinde 4. gün 2. saatin; 0. saat, 3. gün ve 4. günde elde edilen düzeylerinden düşük; 4. Gün 6. saatinde elde edilen düzeylerinin ise 0.saatten, 3. ve 4. günden düşük; ayrıca 6.günün 0. saatten ve 4. günden düşük olmasından kaynaklanmıştır.

BHB düzeylerinin kontrol grubunda 7. gün elde edilen değerlerin, 3. gün ve 4. gün 6. saatinden yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda TG düzeylerinin 5. günde elde edilen değerlerinin 0., 2. ve 4. gün 2. saat düzeylerinden düşük olduğu; 6. günün 5., 2. ve 4. gün 2. saatten düşük olduğu, 7. gün düzeylerinin 0., 2. ve 4. gün 2. saatten düşük olduğu; 4. gün düzeylerinin 4. gün 2. saatten düşük olduğu ve 1. gün 2. saat düzeylerinin 4. gün 2. saatten istatistiksel olarak düşük olduğu belirlenmiştir.

Lipit verilenlerde BHB düzeyleri ise 4. günün, 4. gün 2. saatten düşük olduğu bulunmuştur. Aynı grupta, glukoz düzeyleri arasındaki farklılıklar 2. günün 5. günden düşük olmasından kaynaklanmıştır. Bu grupta AST analizleri arasındaki farklılıklar ise 1. gün 2. saatin, 4. gün 6. saatten düşük olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. NEFA düzeylerinin gruplar arası analizlerinde 4. gün 2. ve 6. saatlerinde Grup I (Kontrol), Grup II (Dekstroz) ve Grup III (Lipit Emülsiyonu) arasındaki farklılığın dekstroz verilen grupta kontrol ve lipit emülsiyonu verilenlerden daha düşük düzeyde olmasından kaynaklanmıştır.

Ayrıca kontrol grubunun ve dekstroz verilenlerin 7. gün NEFA düzeylerinin birbirinden farklı olmadığı fakat lipit emülsiyonu verilenlerden her kisinin de anlamlı oranda düşük seyrettiği bulunmuştur. BHB düzeylerinin tedaviye başlanmadan önce, 1. gün 2. saatinde belirlenen farklılık lipit emülsiyonu verilenlerin kontrol grubu verisinden daha düşük olmasından; 3. günde görülen farklılığın lipit emülsiyonu verilenlerin dekstroz verilenlerden daha düşük olmasından; tedavi uygulamalarından sonra 7. gün elde edilen değerlerdeki farklılık ise kontrol grubu değerinin lipit emülsiyonu verilenlerden anlamlı oranda daha düşük olmasından kaynaklanmıştır. Trigliserid düzeylerinin 4. gün 2., 6. saat, 5. gün ve 7. gün saatlerinde dekstroz verilenlerde lipit emülsiyonu verilenlerden anlamlı oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir. GGT düzeylerinin 3. gündeki, 4. gün 6. saatteki, 5. ve 6. günlerdeki Grup I, Grup II ve Grup III arasındaki farklılığın, lipit emülsiyonu verilenlerin kontrol grubu düzeylerinden anlamlı oranda daha yüksek olmasından kaynaklanmıştır. ALP düzeylerinin 2., 3. gündeki, 4. gün 6. saatindeki ve 6. gündeki gruplar arasındaki farklılıkları ise dekstroz grubu verilerinin kontrol grubu verilerinden daha yüksek olmasından kaynaklanmıştır.

İdrar parametrelerindeki değişimler incelendiğinde, denemenin başlamasından itibaren birinci ve ikinci günlerde idrar glikoz düzeylerinin 0. saat değerlerine göre önemli oranda yükseldiği görüldü. Kontrol grubunda 3. günden itibaren glukoz belirlenmedi. Buna rağmen dekstroz verilen grupta 3. ve 5. gün ile lipit emülsiyonu verilen grupta sadece 4. gün idrarda glikoz belirlendi. Kontrol grubunda 6. güne kadar keton cisimciği idrarda mevcut iken, dekstroz verilen grupta son güne kadar varlığını koruyan keton cisimleri, lipit emülsiyonu verilen grupta 5. günden itibaren gözlenmedi.

Tablo 1. Gruplara ait NEFA, BHB, Trigliserid ve Glukoz konsantrasyonları

Parametreler	Gruplar	Zaman							p değeri			
		0	Deneysel ketozis başlangıç (1.gün 2. saat)	2. gün	3. gün	4. gün	Tedavi uygulamaları (4.gün 2. saat)	4.gün 6. Saat		5. gün	6. gün	7. gün
NEFA (mg/dl)	Grup I (n=6)	2.6(1.1-4.1)	1.9(1.3-2.8)	3.25(2.2-4.40)	3.0(2.3-5.50)	2.6(1.0-3.6)	2.9(1.1-3.2) <sup>a</sup>	2.2(1.2-3.0) <sup>a</sup>	1(0.8-5.7)	0.7(0.3-2.7)	0.7(0.4-0.7) <sup>a</sup>	0.067
	Grup II (n=6)	2.1(1.5-2.4) <sup>a</sup>	0.8(0.7-1.0)	1.8(1.4-2.0)	2.8(1.9-3.8) <sup>a</sup>	1.9(1.6-2.6) <sup>a</sup>	0.5(0.3-0.7) <sup>a</sup>	0.5(0.3-0.6) <sup>a</sup>	1.5(0.6-2.2)	0.5(0.4-1.2) <sup>a</sup>	1.0(0.5-1.6) <sup>a</sup>	0.007
	Grup III (n=6)	2.8(2.1-3.1)	2.2(1.2-2.6)	3.1(2.2-4.40)	1.4(1.1-3.9)	2.5(1.4-3.6)	8.2(3.2-8.9) <sup>b</sup>	13.4(7.6-17.5) <sup>b</sup>	2.2(1.6-4.8)	2(1.2-2.6)	2.1(1.6-3.6) <sup>b</sup>	0.05
p değeri		0.508	0.055	0.071	0.554	0.900	0.024	0.018	0.386	0.245	0.048	
BHB (mmol/l)	Grup I (n=6)	2.5(2.2-3.5)	2.7(2.4-3.2) <sup>b</sup>	3.1(2.8-3.4)	3.3(3.1-3.5) <sup>a,b</sup>	3.0(2.8-3.2)	3.1(3.06-3.10)	3.3(2.7-3.4) <sup>a</sup>	2.8(2.8-2.8)	2.8(2.3-3.4)	1.9(1.9-2.1) <sup>b</sup>	0.018
	Grup II (n=6)	2.8(2.2-3.5)	2.4(2.3-2.4) <sup>a,b</sup>	3.4(3.3-3.6)	3.6(3.5-3.6) <sup>b</sup>	2.6(1.9-3.2)	3.1(2.3-3.4)	2.3(0.8-3.1)	3.3(3.0-3.6)	2.5(2.5-2.5) <sup>3</sup>	2.4(2.4-2.4) <sup>a,b</sup>	0.074
	Grup III (n=6)	2.8(2.2-3.5)	2.2(2.1-2.4) <sup>a</sup>	2.6(2.1-3.1)	2.9(2.8-3.0) <sup>a</sup>	3.3(3.1-3.4)	3.1(2.3-3.7)	3.1(2.8-3.4)	3.2(2.4-3.6)	3.3(2.5-3.4)	2.8(2.5-3.4) <sup>a</sup>	0.461
p değeri		0.802	0.024	0.435	0.018	0.136	0.941	0.211	0.178	0.366	0.016	
TG (mg/dl)	Grup I (n=6)	29.7(11.9-37.3) <sup>a</sup>	11.9(6.5-16.9) <sup>c</sup>	28.8(23.7-50.8) <sup>a</sup>	17.8(10.2-47.5)	11.9(1.7-79.7) <sup>c</sup>	36.5(28.8-55.9) <sup>a</sup>	11.1(5.1-32.2) <sup>b</sup>	6.8(5.1-13.6) <sup>a,b</sup>	6.8(6.8-10.2) <sup>b</sup>	7.7(6.8-11.9) <sup>a,b</sup>	0.014
	Grup II (n=6)	25.6(11.9-37.3)	6.8(5.1-13.6)	11.9(10.2-47.5)	25.4(23.7-25.7)	18.6(-1.7-44.1)	15.3(4-25.4) <sup>a</sup>	5.1(3.4-10.2) <sup>a</sup>	10.2(8.5-13.6) <sup>b</sup>	18.6(10.2-22.0)	6.8(5.1-8.5) <sup>a</sup>	0.143
	Grup III (n=6)	28.6(23.7-35.6)	18.6(13.6-23.7)	40.7(35.6-50.8)	39(28.8-42.4)	18.6(10.2-20.3) <sup>a</sup>	279.7(235.6-290.5) <sup>a,b</sup>	171.2(140.7-180.7) <sup>b</sup>	57.6(33.9-90.5) <sup>a</sup>	18.6(18.6-35.6)	22.0(20.3-22.0) <sup>b</sup>	0.004
p değeri		0.991	0.090	0.297	0.209	0.941	0.018	0.038	0.037	0.037	0.042	
GLUKOZ (mg/dl)	Grup I (n=6)	73.0(29.3-81.0)	78(44.1-88.0)	63.1(35.0-95.2)	47.6(33.0-95.2)	54(44-90) <sup>a</sup>	51.2(47.6-85.7)	48(39-79)	56(43-81)	47(44-76) <sup>a</sup>	51(50-77)	0.536
	Grup II (n=6)	76.0(70.0-80.0)	76.2(64.0-83.0)	73.0(52.4-76.2)	95.2(89-97)	98(86-100) <sup>a,b</sup>	95.2(42.9-109.5)	84(45-90)	80(55-90)	77(65-87) <sup>a,b</sup>	74(58-76)	0.142
	Grup III (n=6)	60.0(56.0-85.0)	21.0(19.0-36.0)	18.7(10.0-27.6) <sup>a</sup>	83(66.7-85.0)	135(120-140) <sup>b</sup>	182(17.4-244)	242(236-305)	456(408-647) <sup>a</sup>	187(165-277) <sup>b</sup>	88(86-94)	0.002
p değeri		0.875	0.066	0.057	0.101	0.039	0.050	0.051	0.061	0.039	0.061	

Grup I: % 0.9 NaCl verilen grup kontrol grubu. Grup II: % 30 Serum Dekstroz verilen grup. Grup III: Total Parenteral Lipid Emülsiyonu (TPLE) verilen grup. Veriler ortanca (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. Grup içi farklılık küçük alfabetik harfler (a, b, ab) ile gruplar arası farklılık büyük alfabetik harfler (A, B, C) ile gösterilmiştir. TG: Trigliserid

**Tablo II.** Gruplara ait Aspartat aminotransferaz (AST), Gamaglutamil transferaz (GGT) ve Alkalen fosfataz (ALP) aktiviteleri

Parametreler	Gruplar	Zaman										
		0	Deneysel Ketozis başlangıç (1.gün 2. saat)	2. gün	3. gün	4. gün	Tedavi uygulamaları (4.gün 2. saat)	4.gün 6. saat	5. gün	6. gün	7. gün	p değeri
AST (IU/l)	Grup I (n=6)	30,9(14-36,8)	29,2(15,2-35)	27,2(16,9-30,9)	31,8(14-34,4)	34,2(21,6-38,5)	32,9(19,8-39,1)	40,6(25,1-54,8)	47,6(30,6-71,8)	34,2(18,1-64,8)	38,6(22,2-58,4)	0,193
	Grup II (n=6)	14,5(12,3-29,5)	14,6(7-24,5)	14,6(6,4-26,3)	27,5(22,8-32,1)	32,1(11,7-33,8)	33,8(33,3-36,8)	43,2(21-88,1)	28(23,3-29,8)	23,9(22,8-30,9)	29,4(18,6-35,4)	0,213
	Grup III (n=6)	38,4(10,3-40,4)	29,2(5,8-33,3) <sup>a</sup>	32,1(27,4-40,8)	27,4(22,8-32,1)	34,4(22,2-37,3)	57,8(42-81,7)	110,3(63-151,7) <sup>e</sup>	80,7(45,5-136,5)	57,7(45,5-82,2)	40,4(21,5-44,3)	0,008
p değeri		0,561	0,283	0,060	0,885	0,518	0,055	0,095	0,072	0,095	0,061	
	Grup I (n=6)	11,5(9,1-16,3)	21,7(11,1-33,3)	19,1(12,7-24,2)	15,5(13,1-17,9) <sup>a</sup>	23,2(18,6-30,1)	16,1(11,1-23,4)	17,7(8,7-21,4) <sup>b</sup>	13,9(12,7-23,8) <sup>a</sup>	12,9(7,1-21,4) <sup>a</sup>	20,2(11,9-24,6)	0,651
	Grup II (n=6)	19,6(17,2-26,4)	13,5(7,5-28,2)	22,2(17,1-27)	19,4(17,5-24,6) <sup>ab</sup>	31,3(25,4-37,3)	18,6(15,1-21)	23,4(10,3-24,2) <sup>ab</sup>	21,8(21,4-22,2) <sup>ab</sup>	26,6(21,8-44) <sup>ab</sup>	15,1(2,4-20,6)	0,359
GGT (IU/l)	Grup III (n=6)	21,8(19-24,6)	31,7(18,6-37,7)	23(21,4-30,1)	25,8(21,4-29,8) <sup>b</sup>	25,8(20,2-45,2)	25,8(13,9-30,5)	40,1(30,4-49,2) <sup>b</sup>	40(37,3-43,2) <sup>b</sup>	33,3(27,4-79,7) <sup>b</sup>	32,1(23-64,3)	0,422
		0,083	0,264	0,407	0,035	0,407	0,554	0,043	0,043	0,030	0,066	
	Grup I (n=6)	15,6(13,8-17)	39,5(23-71,7)	28,5(15,6-30,3) <sup>a</sup>	26,2(16,5-43,2) <sup>a</sup>	44,1(21,1-50,5)	31,7(24,8-36,8)	31,7(24,8-41,1) <sup>a</sup>	29,9(25,7-33,1)	23,5(6,4-34) <sup>a</sup>	51(19,3-63,4)	0,091
ALP (IU/l)	Grup II (n=6)	16,8(15,6-27,5)	46,9(42,3-63,4)	57(55,1-65,2) <sup>b</sup>	77,2(50,5-86,4) <sup>b</sup>	77,2(51,5-93,7)	57,9(37,9-94,7)	63,4(53,3-71,7) <sup>b</sup>	45(34-80,9)	81,8(73,5-121,3) <sup>b</sup>	59,7(55,1-102)	0,078
	Grup III (n=6)	14,3(11,9-38,6)	48,7(46-75,4)	44,1(30,3-58,8) <sup>ab</sup>	57,9(54,2-71,7) <sup>ab</sup>	43,2(38,6-73,5)	33,1(17,5-56)	51,5(50,5-106,6) <sup>ab</sup>	17,5(16,5-109,4)	68,9(43,2-114,9) <sup>ab</sup>	61,6(36,8-77,2)	0,196
	p değeri	0,585	0,352	0,043	0,035	0,094	0,089	0,035	0,231	0,030	0,407	

**Grup I:** % 0,9 NaCl verilen grup kontrol grubu. **Grup II:** % 30 Serum Dekstroz verilen grup. **Grup III:** Total Parenteral Lipit Emülsiyonu (TPLE) verilen grup. Veriler ortanca (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. Grup içi farklılık küçük alfabetik harfler (a, b, ab) ile; gruplar arası farklılık büyük alfabetik harfler (A, B, C) ile gösterilmiştir.



**TARTIŞMA**

Çalışmadan elde edilen bulgulara göre phlorizin enjeksiyonları ve yem kısıtlaması ile glikozüri, hipoglisemi ve yağ mobilizasyonlarının olduğu belirlendi (Tablo II). Phlorizinin etkisi bariz olarak idrar glukoz ve keton düzeylerinde görüldü. Bu etki sonucunda birinci ve ikinci günlerden itibaren elde edilen idrar glukoz düzeylerindeki yüksek değerler, deneysel ketozis oluşturmak için yapılan önceki çalışmaların bulguları ile benzerlik gösterdi (10-13). Serum BHB düzeyleri incelendiğinde, tüm gruplarda denemenin başlamasından itibaren 3. günde hafif rakamsal artışların, deneysel ketozis oluşumunun diğer bir kanıtı olduğu değerlendirilmiştir (Tablo I). Deneysel ketozis uygulamalarına bağlı glikozüri, hipoglisemi ve ortalama BHB düzeyinde elde edilen sonuçlar ile oluşan klinik belirtilerin ruminantlarda doğal ve deneysel yolla oluşturulan ketozis çalışmaları ile uyumlu olduğu belirlendi (20-25).

Ketozis oluşturulan koyunlarda %30'luk Dekstroz ve TPLE'nin etkinliği özellikle NEFA, trigliserid ve glukoz düzeylerindeki değişimlerde gözlenmiştir. Dekstroz ve TPLE verilmesinin BHB üzerinde etkisi görülmemiştir. Ketozis vakalarında yüksek düzeyde keton cisimleri ile düşük plazma glikoz düzeyleri klinik belirtilerle ilişkilendirilmiştir (26-28).

Dekstroz uygulanan grupta % 30'luk dekstroz verilmeden önceki NEFA düzeyi [2.1 - (1.5-2.4 mg/dl)] dekstroz verildikten sonra [0.5 - (0.3-0.6 mg/dl)] önemli oranda azalmıştır ( $p<0.05$ ). Lipit emülsiyonu grubunda ise TPLE verildikten sonra elde edilen NEFA düzeyinde belirlenen azalmalar istatistiki açıdan anlamlı görülmemiştir ( $p=0.05$ ). Dolayısıyla TPLE verilmesi NEFA düzeylerini etkilememiştir. Dekstroz uygulamalarının ise lipit mobilizasyonu şekillenen koyunlarda NEFA düzeylerini azaltarak tedavide daha etkin olduğu görülmüştür. İneklerde kuru dönem sonunda (0.4 mEq/L) ve laktasyon periyodunda (0.6 mEq/L) yüksek NEFA konsantrasyonları bir çok periparturient hastalık riskinin ortaya çıkmasıyla ilişkilidir (11,20). Dolayısıyla ruminantlarda metabolik hastalıklarda enerji açığının kapatılmasında %30'luk dekstroz uygulamaları önemlidir.

Çalışmada BHB düzeylerindeki değişimler incelendiğinde; deneme süresince tüm gruplarda birbirine paralel düzeyler elde edilmiş, tedavi sonrası TPLE verilenlerde özellikle kontrol grubundan daha yüksek BHB düzeylerinin gözlenmesi nedeniyle, lipit emülsiyonlarının BHB düzeyini arttırdığı kanısına varılmıştır.

Bu çalışmada 40 °C'yi aşan vücut ısısı artışları lipit emülsiyonu verilen gruptaki koyunlarda belirlenmiştir. Lipit emülsiyonunun verilmesi işlemi tamamlandıktan sonra vücut ısısının normal düzeylere inmesi nedeniyle, ısıdaki yükselmenin TPLE verilmesi sonucunda koyunların metabolik hızlarında oluşan artıştan kaynaklandığı söylenebilir. Bu tip reaksiyonlar insan hastalarında TPLE verilmesi sonrasında da bildirilmiştir (14,15). Parenteral lipit solusyonları ile besleme sonucunda hiperglisemi ve hiperlipidemi yaygın değişikliklerdir (15). Bu çalışmada lipit emülsiyonlarının verilmesinden hemen sonra, dekstroz ve kontrol grubuna göre önemli oranda artan Trigliserid ve glukoz düzeyleri yukarıdaki açıklamayı desteklemiştir.

Çalışmada AST düzeylerinin TPLE verildikten sonra sadece 5. günde yüksek olması uygulamanın karaciğer

üzerindeki geçici bir etkisi olduğunu düşündürmüştür. GGT düzeylerinin hem dekstroz hem de TPLE verilen gruplarda kontrol gruplarına göre daha fazla etkilendiği, ALP düzeylerinin ise kısmen GGT düzeyleri ile paralel olduğu görülmüştür (Tablo II). Gebelik toksemili koyunlarda karaciğer fonksiyonları oluşan lipidozis nedeniyle etkilendiği bildirilmekle birlikte (4-7), bu çalışmada bazı rakamsal değişiklikler dışında bu yargıyı destekleyecek verilere ulaşılamamıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre 4 gün süreyle yem kısıtlaması yapılan ve 100 mg/kg phlorizin enjekte edilen gebe olmayan koyunlarda açlık ketozisi oluşturulabileceği görülmüştür. Ayrıca Lipit emülsiyonlarının koyunlarda deneysel ketozise ait klinik belirtileri engellediği belirlenmiştir. Fakat klinik düzelmelerin kan parametreleri ile tamamen uyumlu olmadığı da değerlendirilmiştir. Dekstroz uygulamalarının NEFA düzeylerinin azaltılmasında daha etkili olduğu görülmesine rağmen lipit emülsiyonunun uygulanması ile düşük glukoz ve trigliserit düzeylerinde olumlu bir artış sağlanmıştır. % 20'lik TPLE solusyonlarının ketoziste etkili bir tedavi yolu olabileceği fakat ileri çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

**Teşekkür**

Bu çalışmayı destekleyen ERÜ BAP birimine ve ELİSA analizlerinin gerçekleştirilmesi için değerli yardımlarını esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mükerrrem Betül AYCAN'a, İstatistik analizlerde yardımcı olan Tıp Fakültesi Tıp Bilişimi ve Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Doç. Dr. Ahmet Öztürk ve Yrd. Doç. Dr. Gökmen Zararsız'a en içten dileklerimizle teşekkür ederiz.

**KAYNAKLAR**

1. Bergman EN. Glucose metabolism in ruminants as related to hypoglycemia and ketosis. *Am J Physiol* 1973; 215: 865-873.
2. Everts H, Kuiper H. Energy intake and pregnancy toxemia in prolific ewes. *Fifth International Conference on Production Diseases in Farm Animals, Uppsala-Sweden* 1983; pp 133-136.
3. Pethick DW, Lindsay DB. Metabolism of ketone bodies in pregnant sheep. *Br J Nutr* 1982; 48: 549-563.
4. Baird GD, Heitzman RJ, Hibbitt KG. Effects of starvation on intermediary metabolism in the lactating cow. *Biochem J* 1972; 128: 1311-1318.
5. Bergman EN. Glucose metabolism in ruminants as related to hypoglycemia and ketosis. *Am J Physiol* 1973; 215: 865-873.
6. Bickhardt K, Henze P, Sallmann HP. Glucose-Stoffwechselstörung bei erwachsenen Schafen und ihre Behandlungen. *DVG Tagung "Krankheiten Der Kleinen Wiederkäuer, Giessen* 1993; 92-100.
7. Henze P, Bickhardt K, Fuhrmann H, Salman HP. Spontaneous pregnancy toxemia (ketosis) in sheep and the role of insulin. *J Vet Med* 1998; A45: 255-266.
8. Laffel L. Ketone Bodies: a Review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 412-

- 426.
9. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, et al. Medical aspects of ketone body metabolism. *Clin Invest Med* 1995; 18: 193-216.
  10. Ranaweera A, Ford EJ, Evans J. Gluconeogenesis from glycerol by ketotic sheep pregnant with twins. *Res Vet Sci* 1981; 30: 303-808.
  11. Lyle RR, Deboer G, Mills SE, et al. Glucose kinetics, plasma metabolites, and endocrine responses during experimental ketosis in steers. *J Dairy Sci* 1984; 67: 2255-2264.
  12. Aslan V, Asti RN, Tiftik AM, Eksen M. Effect of niacin on blood metabolites, Rumen protozoa, insulin levels and fatty liver in experimentally induced ketosis in ewes. *SÜ Vet Fak Der* 1988;4: 109-121.
  13. Başoğlu A, Turgut K, Eksen M, ve ark. Effect of phlorihizin-induced ketosis on riboflavin and niacin levels on sheep. *SÜ Vet Fak Derg* 1993; 9: 58-63.
  14. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New Parenteral Lipid Emulsions for Clinical Use. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 351-367.
  15. Gültekin F, Alagözlü H. Nutrisyon parenteral beslenme. *T Klin Tıp Bilimleri* 1993;13: 28-36.
  16. Picard J, Ward C, Zumpe R, et al. Guidelines and the adoption of lipid rescue therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia* 2009; 64: 122-125.
  17. Kayıpmaz AE, Güllalp B, Benli S. Lipofilik ajan toksisitesinde yeni ufuklar. *JAEM* 2011; 80-85.
  18. Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *J Intensive Care Med* 2014; 29: 59-70.
  19. Muller SH, Diaz JH, Kaye AD. Clinical applications of intravenous lipid emulsion therapy. *J Anesth* 2015; 29: 920-926.
  20. Heitmann RN, Dawes DJ, Sensenig SC. Hepatic ketogenesis and peripheral ketone body utilization in the ruminant. *J. Nutr* 1987; 117: 1174-1180.
  21. Baird GD, Heitzmaa RJ. Mode of action of a glucocorticoid on bovine intermediary metabolism Possible role in controlling hepatic ketogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1971; 252:184-198.
  22. Ranaweera A, Ford EJ, Evans J. Gluconeogenesis from glycerol by ketotic sheep pregnant with twins. *Res Vet Sci* 1981; 30: 303-808.
  23. Marteniuk JV, Herdt TH. Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1988; 4: 307-315.
  24. Jeffrey M, Higgins RJ. Brain lesions of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. *Vet Pathol* 1992; 29: 301-307.
  25. Ferris TF, Herdson PB, Dunnill MS, Lee MR. Toxemia of pregnancy in sheep: a clinical, physiological, and pathological study. *J Clin Invest* 1969; 48: 1643-1655.
  26. Wastney ME, Wolff JE, Bickerstaffe R. Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxemic pregnant sheep. *Aust J Biol Sci* 1983; 36: 271-284.
  27. Sigurdsson H. The effects of pregnancy and feeding on the insulin and glucose concentration in blood of ewes in late pregnancy. *Acta Vet Scand* 1988; 29: 401-405.
  28. Harmeyer J, Schlumbohm C. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: implications for onset of pregnancy toxemia. *Res Vet Sci* 2006; 81: 254-264.