



Koyunlarda Gebelik Toksemisi: Etiyoloji, Patogenez, Önemli Metabolik Profiller, Tedavi ve Korunma

Mehmet Dede TİKEN¹, Mustafa Kemal SARIBAY¹,
Gökhan UYANIK², Ahmet GÖZER^{1*}

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

***Sorumlu Yazar:**

ahmetgozer@mku.edu.tr

Yayın Bilgisi:

Geliş Tarihi: 07.10.2024

Kabul Tarihi: 17.10.2024

Anahtar kelimeler: Koyun, gebelik toksemisi, tanı, tedavi, korunma

Keywords: Sheep, pregnancy toxaemia, diagnosis, treatment, prevention

Özet

Gebelik toksemisi gebe koyunlarda özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde sıklıkla karşılaşılan yetersiz beslenme, yavru sayısı, yönetimsel hatalar ve hastalıklardan kaynaklanan multifaktöriyel bir hastalıktır. Gebelik toksemisi, yavru kayıplarının yanı sıra, annenin de hayatını kaybetmesine yol açarak koyunculuk endüstrisinde önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu nedenle gebelik toksemisi ile ilgili veteriner hekimlerin güncel detaylı bilgilere ulaşması büyük bir önem arz etmektedir. Sunulan derlemede koyunlarda gebelik toksemisinin etiyojisi, patogenezi, metabolik profilleri, tedavi ve korunma yöntemleri ile ilgili güncel bilgilere yer verilmeye çalışılmıştır.

Pregnancy Toxemia in Sheep: Etiology, Pathogenesis, Important Metabolic Profiles, Treatment and Prevention

Abstract

Pregnancy toxemia is a multifactorial disease caused by malnutrition, number of offspring, management errors and diseases that are frequently encountered in pregnant sheep, especially in the later stages of pregnancy. Pregnancy toxemia causes significant economic losses in the sheep farming industry by causing loss of offspring as well as death of the mother. For this reason, it is of great importance for veterinarians to have up-to-date detailed information about pregnancy toxemia. In the presented review, we tried to include current information about the etiology, pathogenesis, metabolic profiles, treatment and prevention methods of pregnancy toxemia in sheep.

1. Giriş

Gelişen yetiştirme koşullarına bağlı olarak koyunlarda kuzulama sayısının ve bir kuzulamada doğan kuzu sayısının artması beraberinde bazı problemleri de getirmektedir. Gebelik toksemisi, dünyanın her yerindeki koyun işletmelerinde rastlanılan, özellikle birden fazla yavru taşıyan koyunlarda gebeliğin son dönemlerinde karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara bağlı ciddi enerji yetmezliği durumunda ortaya çıkan sporadik bir metabolizma hastalığıdır (Rook, 2000).

Gebelik toksemisi “ikiz kuzu hastalığı” olarak da bilinir. Hastalığa, bireysel ya da sürü bazında, genellikle gebeliğin son 6 haftasındaki ikiz ve daha fazla yavru taşıyan koyunlarda sık rastlanılmaktadır (Rook, 2000; Baştan ve Salar, 2013; Aytekin, 2020). Hematolojik ve metabolik profillerinin ineklerde görülen ketozise benzer olmasına rağmen koyunlarda gebelik toksemisindeki mortalite oranı daha yüksektir (%30-50) ve tedavideki başarı şansı daha düşük seyretmektedir. Hatta tedaviye hastalığın erken aşamalarında başlanmazsa mortalitenin %100’e yakın olduğu bildirilmektedir. Bu durum ise annenin ve yavrunun ölümü ile sonuçlanarak büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. (Rook, 2000; Radostits ve ark., 2006; Schlumbohm ve Harmeyer, 2008; Baştan ve Salar, 2013; Aytekin, 2020).

Gebelik toksemisi fetüs veya annenin kaybının yanı sıra, erken doğumlardan dolayı çelimsiz kuzuların doğmasına, bakım ve ilaç masraflarına, süt üretiminde ciddi azalmalara yol açarak önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Ayrıca gebelik toksemisinden etkilenen koyunlarda, hastalıktan etkilenmeyen koyunlara kıyasla güç doğum, retensiyo, metritis ve mastitis insidansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Abdelaal

ve ark., 2013; Barbagianni ve ark., 2015a; Barbagianni ve ark. 2015b).

2. Etiyoloji

Koyunlarda gebelik toksemisinin ortaya çıkmasında birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar arasında beslenmenin miktarı ve kalitesi, fötüs sayısının artmasına bağlı olarak rumen kapasitesinde azalma, iklim değişiklikleri, ulaşım ve ani yem değişiklikleri, fiziksel aktivitede azalma, yaş, karaciğer bozuklukları, parazit hastalıklar, hormonal ve genetik faktörler ve diğer hastalıklar bulunmaktadır (Rook, 2000; Kelay ve Assefa, 2018; Ji ve ark., 2023).

2.1. Çoğul gebelikler

Hastalığın ortaya çıkmasında en önemli nedenin çoğul gebelik olduğu bildirilmektedir. İkiz veya üçüz yavru taşıyan koyunlarda gebelik ilerledikçe uterus rumen üzerine basınç yapar ve buna bağlı olarak rumen kapasitesi ve yem tüketiminin azalmasının hastalığın ilerlemesinde rol oynadığı bildirilmektedir. Gebeliğin sonlarına doğru özellikle son 6 haftasında ikiz ve üçüz gebe koyunların enerji ihtiyacı sırasıyla %180 ve %240 oranında artmaktadır. Bu gereksinimlerinin karşılanamamasının, gebelik toksemisine zemin hazırladığı bildirilmektedir (Edmondson ve Pugh, 2009).

2.2. Beslenme ve vücut kondüsyon skoru

Gebelik toksemisinin bir diğer önemli nedeni beslenme ile ilgili olan beslenme yetersizliği, aşırı beslenme ve diğer hastalıklardır (Rook, 2000). Özellikle koyunların yetersiz veya aşırı beslenmesine bağlı olarak vücut kondüsyon skorlarının çok düşük veya çok yüksek olması hastalığın başlamasına zemin hazırlayan önemli faktördür (Pugh, 2002).

Gebeliğin son altı haftasında rasyonun enerji yönünden fakir olması, yemleme sayısının az ve yem aralıklarının uzun olması kısaca yetersiz beslenme hastalığının oluşumunda çok önemli rol oynamaktadır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kenyon ve ark., 2010; Aytekin, 2020). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde rasyonun enerji yönünden yetersiz olması ve fetal büyümenin bir sonucu olarak rumen kapasitesinin azalması, hastalığın oluşumunda predispozisyon yaratan faktörlerin başında gelmektedir. Hastalık özellikle gebeliğin son 6 haftasındaki koyunlarda, genellikle de son ayda ortaya çıkar ve en yüksek insidans gebeliğin son 2 haftasında görülür. Bu duruma, gebeliğin son 6 haftasında metabolize edilebilir enerji gereksiniminin önemli ölçüde artması neden olmaktadır (Schlumbohm ve Harmeyer, 2008). Gebeliğin son 6 haftasındaki yetersiz beslenme, kan glikoz seviyesinin düşük olmasının başlıca nedenidir. Bu durumdaki koyunlar, büyüyen fetüslerinin ihtiyaçlarını karşılayamazlar. Bunun nedeni fetal büyümenin yaklaşık %70'inin gebeliğin son 6 haftasında gerçekleşmesidir (Kelay ve Assefa, 2018).

Aşırı beslenen gebe koyunlar, vücutlarında büyük miktarda iç yağı depolar. Gebeliğin son dönemimde hacmi giderek artan uterus ve iç yağı rumeni baskı altına alarak kuru madde alımının azalmasına yol açar. Baskı altındaki rumenden dolayı bu dişiler enerji gereksinimlerini karşılamaya yetecek kadar yem tüketmede zorluk yaşamaktadırlar (Pugh, 2002; Kalyesubula ve ark., 2019). Aşırı yağlı ve aşırı zayıf koyunlar düşük kuru madde tüketimine bağlı olarak hastalığa predispozitedirler (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006; Brozos ve ark., 2011). Ayrıca yağ hücrelerinden üretilen leptin hormonu da hayvanın iştahını azaltarak yem alımının azalmasına neden olabilmektedir (Kolb ve Kaskous, 2004). Yine bu dönemde enerji yönünden zengin olan tahılların aşırı

miktarda verilmesi, rumen asidozuna neden olarak iştahın azalmasına yol açabilmektedir (Smith ve Sherman, 2009).

Yetersiz yağ ve kas rezervine sahip, 5'li skorlama sisteminde aşırı zayıf (VKS <2) koyunlar dengeli beslenmeler bile gebelik toksemisine predispozitedirler. Çünkü bu tip hayvanlar kendi beslenme ihtiyaçlarını ve fütüslerinin enerji ihtiyacını karşılayacak kadar beslenemezler (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006; Brozos ve ark., 2011). Bunun nedeni, fütüsün ihtiyacı olan enerjiyi karşılamak için koyunun daha fazla vücut yağını harcaması ve sonuçta keton üretiminin artması ve karaciğer yağlanması oluşmasıdır (Kahn, 2005).

2.3. Stres oluşturan faktörler

Koyunlarda; nakil, kırkım, boynuz koteterizasyonu, koruyucu amaçlı aşılamalar, diş bozuklukları, yaşlılık, ani yem değişiklikleri, asidozis, ani iklim değişiklikleri, aşırı sıcak ve soğuk havalarda, peripartum hipokalsemi, topallık, caprine arthritis ensefalitis (CAE), ağır parazit invazyonları, gastrointestinal parazitler ve paratüberküloz, ayak hastalıkları, pnömoni gibi hastalıklar, karaciğer bozuklukları stres oluşturan faktörlerin ilk akla gelenlerdir. Bu faktörlerin tamamı iştahın azalmasına ve hayvanın negatif enerji dengesine girmesine yol açabilmektedir. Özellikle iyi beslenemeyen koyunlar bu faktörlerden daha çok etkilenmekte ve gebelik toksemisine girmektedir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006; Van Saun, 2007; Brozos ve ark., 2011; Alidadi ve ark., 2012; Mavrogianni ve Brozos, 2008).

2.4. Yaşla ilgili faktörler

Gebelik toksemisinin yaşlı koyunlarda daha sık ortaya çıktığı, bu durumun yaşlı koyunların diş yapılarının kötü olmasının beslenmelerini olumsuz etkilemesinden ve yaşa bağlı diğer hastalıklardan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir. Klinik vakaların genellikle ikinci ve sonraki gebeliklerde görüldüğü

bildirilmektedir (Rook, 2000; Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006). Duehlmeier ve ark. (2013) koyunlarda gerçekleştirdikleri çalışmalarında, gebelik toksemisinde en riskli yaş grubunun 4.5 ile 6.5 yaş aralığındaki koyunlar, en düşük risk grubunun ise 2.5 yaşlı koyunlar olduğunu belirtmektedirler.

3. Patogenez

Gebelik toksemisi, düşük kan glikoz seviyesi ve yüksek keton cisimcikleri seviyesi ile karakterize şiddetli bir ketozis formudur. Gebelik toksemisinin patogenezi temelde, fetal büyüme için artan enerji gereksiniminin yem alımı ile karşılanamaması sonucu oluşan negatif enerji dengesinin (NED) ortaya çıkması şeklinde açıklanmaktadır (Ji ve ark., 2023). İkiz ve daha fazla yavrulu gebeliklerde enerji ihtiyacı çok daha fazladır. Tüm bunlara ilaveten, meme bezleri de laktasyon dönemi için hazırlanmaktadır (Christman ve ark., 2001; Ağaoğlu ve Akgül, 2006).

Koyunların normal yaşama payı için günlük bazal besin ihtiyacı 8.4 MJ/kg ME (metabolik enerji) ve %9.4 HP (ham protein)'dir. Gebeliğin son 4 haftasında ise enerji ve protein ihtiyacı tekli gebe koyunlarda 9.6 MJ/kg ME ve %11.0 HP seviyesine yükselirken ikiz gebe koyunlarda 10.0 MJ/kg ME ve % 12.8 HP seviyelerine yükseldiği ifade edilmektedir (Dawson ve ark., 1999; Christman ve ark., 2001; Ateş, 2005). Fötal büyümenin %70'i gebeliğin son 6 haftasında gerçekleşmekte, maternal glikozun %30-40'ı föto-plasental ünite tarafından kullanılmaktadır ve bu nedenle annenin enerji ihtiyacı oldukça fazla oranda artmaktadır. Gebeliğin son döneminde, fütüsün günlük glikoz ihtiyacının 30-40 gr veya 8-9 g/kg, annenin ihtiyacının ise günlük 110 gr kadar olduğu ifade edilmektedir (Rook 2000, Kahn, 2005; Radostits ve ark., 2006; Aytekin, 2020). Ağaoğlu ve Akgül (2006) enerji ihtiyacının, tekli gebe olan koyunlarla kıyaslandığında ikiz gebeliklerde %180,

üçüz gebeliklerde ise %240 oranında daha fazla olduğu, bu nedenle gebelik toksemisinde hipoglisemi ikiz veya üçüz gebe koyunlarda daha şiddetli ortaya çıktığı bildirilmektedir (Marteniuk ve Herdt, 1988; Pugh, 2002; Smith ve Sherman, 2009).

Gebeliğin son döneminde artan glikoz tüketimi kan glikoz seviyesinin azalmasına neden olur. Alınan enerjinin yetersiz olması durumunda anne kendi enerji kaynaklarını kullanmaya başlar. Hayvan başlangıçta karaciğerdeki glikojen rezervlerini tüketir. Artan enerji ihtiyacını karşılanabilmesi için insülinin lipolizisi baskılayıcı etkisi ortadan kalkar ve vücut depo yağları kullanmaya başlar ve yağ depolarının mobilizasyonu artırılır (Kahn, 2005). Yağların kullanılması sonrası serbest yağ asitleri (NEFA) ortaya çıkar. Serbest kalan bu yağ asitlerinin bir kısmı karaciğer tarafından hiçbir kayba uğramadan alınır, beta-oksidasyona uğratılır ve enerji kaynağı olarak kullanılır, bir kısmı toksik keton cisimciklerine (β -Hidroksibütirik asit, asetoasetik asit ve aseton) dönüşür, keton cisimciklerinin kan, süt ve idrardaki konsantrasyonu artar. Geri kalan kısmı ise karaciğerde birikmeye başlar, karaciğerdeki yağ asitlerinin birikimi artarsa karaciğerin birçok fonksiyonu bozularak karaciğer yağlanması şekillenir. β -Hidroksibütirik asit glikoz metabolizmasını bozar, hipoglisemi şekillenir ve gebelik toksemisi ortaya çıkar (Rook, 2000; Van Saun, 2000; Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Schlumbohm ve Harmeyer, 2008).

Hayvan vücut için gerekli enerjiyi yağ dokularından ve daha sonra da vücut proteinlerinden glikoz sentezleme mekanizmasını harekete geçirerek karşılamak zorunda kalır (Glikoneogenesis). Bu mekanizma böbrek üstü bezinin salgıladığı glukokortikoid hormonlar tarafından düzenlenir. Bu nedenle yağlar hidrolize olarak gliserin ve yağ asitlerine ayrışır, gliserin doğrudan glikoz sentezine girer. Yağ asitleri ile beta-

oksidasyon tarzında parçalanarak asetilkoenzim A'yı açığa çıkarır. Asetilkoenzim A ya trikarboksilik asit siklusuna (TCA) girerek enerji sağlanmasında kullanılır, ya da okzalasetat basamağı üzerinde glikoza dönüşür. Glikoz sentezinde kilit madde oksalasetik asit'tir. Bununda kaynağı rumen florasınca açığa çıkarılan Propiyonik asittir. Hayvanın rasyonunda yeterli miktarda karbonhidrat bulunmazsa veya hayvanın yem yemesini ve sindirim fonksiyonlarını engelleyen, enerji sarfını arttıran başka bir hastalık söz konusu ise, yeterli miktarda oksalasetik asit oluşmayacaktır. Bu durumda iki molekül asetilkoenzim A kondanse olarak asetoasetik asit (AAA) redüksiyonu ile beta-hidroksibütirik asit (BHB), AAA'nın dekarboksilasyonu ile de Aseton açığa çıkar. Asetondan da izopropanol isimli madde meydana gelir. AAA, BHB, Aseton ve İzopropanol isimli maddelere "Keton cisimleri" adı verilmektedir (Sargison ve ark., 1994; Rook, 2000; Van Saun, 2000). Yağ asidi oksidasyonunun, asetil koenzim metabolizmasının ve trigliserid sentezinin bozulması, lipid metabolizmasının bozulmasına sonuçta karaciğer fonksiyonunun bozulmasına neden olur (Ji ve ark., 2023). Karaciğer yağlanması oluşan koyunlarda, gebeliğin son dönemlerinde büyüyen fötüslerin sürekli, glikoz ihtiyaçlarına karşın glikoneogenezis yetersizdir. Bu durum hipoglisemiye, daha fazla lipid mobilizasyonuna ve keton cisimleri ve kortizol birikimine neden olur. İzleyen dönemde ortaya çıkan metabolik değişiklikler aşırı lipid mobilizasyonu ile ilişkilidir (Rook, 2000; Schlumbohm ve Harmeyer, 2004).

İnsülin hormonu, propiyonik asit ve diğer glikoz prekursorlarından glikoz üretimini düşürür ve periferik dokular tarafından onun kullanımını artırır. Hipoglisemi durumunda plazma insülin seviyesi düşmekte buna karşılık plazma glukagon seviyesi yükselmektedir. (Philipps ve ark., 1985). Gebeliğin son döneminde insülin seviyeleri azalır ve

insüline duyarlı dokular glikozu kullanmadığı için fötal ihtiyaçlar için glikozu ayırır. Ayrıca düşük insülin seviyesi, lipolizis ve glukoneogenezisin uyarılmasını sağlar (Smith ve Sherman, 2009). Gebeliğin sonlarında glikoneogenezis aksayan ve negatif enerji dengesi gelişmesi durumunda insülinin glukagona oranı azalır ve insülin direnci ortaya çıkabilmektedir (Campbell ve ark., 2015). Glikoz metabolizmasının bozulması insülin direncinin temelini oluşturmaktadır. Gebeliğin son döneminde ortaya çıkan insülin direnci gebelik toksemisinin gelişmesine zemin hazırlayan faktördür (Rook, 2000; Schlumbohm ve Harmeyer, 2008; Campbell ve ark., 2015). Gebelik toksemisi vakalarında hipo/hiperglisemi, lipemi ve hiperketoneminin yaygın olduğu durumlarda insülin direncinin önemli bir sorun olabildiği ifade edilmektedir (Bulgin, 2007).

4. Önemli Metabolik Profiller

4.1. Esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA)

Negatif enerji dengesine giren hayvanlarda, lipogenezis için gerekli olan gliserolün kaynağı olan glikoz seviyesinin düşmesi lipolizisin artmasına neden olarak dolaşımdaki NEFA seviyesini yükseltir. Glikoz eksikliği yeterli gliserolün sağlanamamasına, dolayısı ile adipositlerde sürekli olarak devam eden NEFA-trigliserit döngüsünün bozularak NEFA'nın trigliseritlere esterleşmesine engel olur. Esterleşmeyen yağ asitleri dolaşıma verilir ve dokularda okside edilerek enerji elde edilir. Karaciğere gelen NEFA tam okside olarak CO₂ ve suya parçalanır ya da tam olmayan oksidasyonla keton cisimciklerine çevrilir. Bir diğer seçenek ise tekrar esterleştirilerek trigliseritlere çevrilmesidir. Oluşan trigliseritler VLDL (Very Low Density Lipoprotein-Çok düşük yoğunluklu lipoprotein) adlı lipoproteinle karaciğerden

uzaklaştırılır. Artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu daha fazla yağın mobilizasyonu karaciğere daha fazla NEFA gelmesine ve NEFA'nın tam olmayan oksidasyonu neticesinde de plazma keton seviyesinin artmasına neden olur (Grummer, 1995; Robert, 2000; Caldeira, 2005).

Koyunlarda plazma NEFA seviyesi özellikle gebeliğin son 2 haftasında enerji dengesinin en hassas göstergesidir. Plazma NEFA seviyesi yağ mobilizasyonunun derecesine bağlıdır. Bu nedenle NEFA seviyesi doğumdan önce vücut rezervlerinin mobilizasyonunu tahmin etmek için önemli bir araçtır. NEFA seviyesinin tespitinin belirlenmesi ile gebelik toksemisi riski taşıyan koyunların erken teşhisi yapılabilir. Gebelik toksemisi olan koyunlarda, gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre NEFA düzeylerini daha yüksek düzeydedir (Lisuzzo ve ark., 2022; Ji ve ark., 2023). Plazma NEFA konsantrasyonu doğumdan iki-üç hafta öncesi artmaya başlar, doğum döneminde pik yapar ve doğumdan birkaç hafta sonra kademeli olarak normal konsantrasyonlara düşmektedir. Bu durum, gebelikten laktasyona geçişin metabolik özelliğini göstermektedir (Ji ve ark., 2023). Koyunlarda subklinik ve klinik gebelik toksemisinde kan NEFA seviyesi için eşik değerler, sırasıyla 0.390 mMol/L ve 0.657

mMol/L olarak bildirilmektedir (Iqbal ve ark., 2022).

4.2. β -Hidroksi bütirik asit (BHBA)

Keton cisimcikleri (BHBA, asetoasetik asit, aseton), karaciğerde üretilen ve vücudun diğer organlarında karbonhidrat yokluğunda ya da etkili bir şekilde kullanılmadığında enerji sağlayan, yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan ara ürünlerdir. Keton cisimciklerinin üretimi, karaciğere ulaşan NEFA düzeyinin oksidasyon kapasitesinin üzerinde olduğu durumunda artmaktadır (Herdt, 2000; Crilly ve ark., 2021). Gebelik toksemisi olan koyunlardaki toplam keton cisimciklerinin (BHBA, asetoasetik asit, aseton) yaklaşık %85'ini BHBA kapsamaktadır, diğer %15'inin ise aseton ve asetoasetat arasında dağıldığı belirtilmektedir (Duehlmeier ve ark., 2011). Betahidroksibütirik asit düzeyinin, asetoasetat ve asetona göre daha stabil olması, asetoasetat ve asetonun hem uçucu hem de değişken olması nedeniyle alınan örneklerde genellikle BHBA kullanıldığı bildirilmektedir. Koyunlarda gebelik toksemisinin tanısı için BHBA düzeyinin belirlenmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (Kaneko ve ark., 2008; Anoushepour ve ark., 2014; Marutsova, 2015).

Çizelge 1. Gebelik toksemisinin tanısında kullanılan BHBA seviyesinin eşik değerleri

	BHBA	Literatür
	>0.5 mmol/L	(Feijo ve ark., 2015)
Subklinik Gebelik Toksemisi	>0.7 mmol/L	(Rook, 2000; Ramin ve ark., 2007; Moghaddam ve Hassanpour, 2008)
	> 1.0 mmol/L	(Smith, 1996)
	0.8 mmol/L – 1.6 mmol/L	(Ford ve ark., 1990; Andrews, 1997; Balıkcı ve ark., 2009, Anoushepour ve ark., 2014)
Klinik Gebelik Toksemisi	>1 mmol/L	(Andrews, 1997; Lacetera ve ark., 2002)
	>3.0 mmol/L	(Sargison ve ark., 1994; Kabakçı ve ark., 2003; Balıkcı ve ark., 2009)
	5-7 mmol/l mmol/L	(Ford ve ark., 1990; Henze ve ark., 1998)

Gebe olmayan sağlıklı koyunlarda BHBA değerlerini, Ramin ve ark. (2005) ortalama 0.67 mmol/L olarak bildirmektedirler. Subklinik ketozisli koyunlarda, yalnızca kandaki BHBA seviyesine bakılarak hastalığın tespit edilebildiği belirtilmektedir (Duehlmeier ve ark., 2011). Gebelik toksemisinde, BHBA seviyesinin eşik değeri için farklı rakamlar ileri sürülmektedir (Çizelge 1.).

4.3. Glikoz

Gebelik toksemili koyunlarda kan glikoz seviyesi ile ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Comba (2014) aynı bakım besleme şartlarında sağlıklı 4 farklı koyun ırkında gerçekleştirdiği çalışmada kan glikoz düzeylerini Norduz ve Tahirova ırklarında en düşük (46.00 ve 46.53 mg/dl) bulmuşken, Morkaraman ırkında biraz daha yüksek (50.40 mg/dl), Karagül ırkında ise en yüksek (57.80 mg/dl) olarak belirlemiştir. Avcı ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada ise Akkaraman ırkı koyunlarda plazma glikoz miktarlarını 44.56 ± 2.95 mg/dl, Merinos ırkı koyunlarda ise 62.76 ± 5.71 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Fakat gebe koyunlarda, doğuma yakın dönemde uterus, fetal dokular ve plasantanın glikoz kullanımlarının artmasından dolayı glikoz ihtiyacı artmaktadır. Özellikle ikiz veya daha fazla yavrulu gebeliklerde glikoza duyulan ihtiyaç daha fazla artacağından, bu dönemde kan glikoz düzeyinde düşüş meydana gelmektedir (Brockman, 2005; Rook, 2000; Kahn 2005). Özyurtlu ve ark. (2007) İvesi ırkı koyunlarda gerçekleştirdikleri çalışmalarında, kan glikoz seviyelerini, doğumdan 15 gün önce ve doğum sonrası 15. günde sırasıyla 44.50 ± 2.13 ve 42.43 ± 1.86 mg/dl değerlerinde tespit etmişlerdir. Moallem ve ark. (2012) gebeliğin son dönemindeki koyunlarda gerçekleştirdikleri çalışmalarında, kan glikoz seviyelerinin 1 fötüs taşıyan koyunda 51.5 mg/dl, 2 fötüs taşıyanda 48.4 mg/dL, 3 fötüs taşıyanda 46,8 mg/dL, 4 veya daha fazla fötüs taşıyan

koyunlarda ise bu değer 44.7 mg/dL seviyesine gerilediğini tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada (Balıkcı ve Yıldız, 2005) Akkaraman koyunlarda yapılan bir çalışmada hem tekli hem de ikiz gebeliklerde belirlenen glikoz seviyelerini gebeliğin 60, 120 ve 150. günleri ile postpartum 45. günde sırasıyla tekli gebelerde 58.6, 54.3, 51.3, 60.4 mg/dL ikiz gebelerde 58.2, 50.4, 47.4, 59.5 mg/dL olarak belirlediklerini, gebeliğin 100 ve 150. günlerindeki glikoz seviyesini postpartum 45 ve 60. günlerden düşük bulduklarını bildirmişlerdir.

Koyunlarda gebelik toksemisinin şekillenmesinde glikozun rolü büyüktür. Koyunlarda, özellikle gebeliğin son dönemlerinde, fötüsün günlük glikoz ihtiyacının artmasının annede hipoglisemiye yol açabildiği ve bu durumun negatif enerji dengesinin ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmektedir. Gebelik toksemili koyunlarda, gebe olmayan ve gebeliğin son ayındaki sağlıklı koyunlara göre kan glikoz düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (Marteniuk ve Herdt, 1988; Bell ve Bauman, 1997; Henze ve ark., 1998; Duehlmeier ve ark., 2011; Aly ve Elshahawy, 2016). Glikoz seviyesinin, özellikle hastalığın erken zamanlarında 30 mg/dl'nin de altına düşebildiği ifade edilmektedir (LeValley, 2010). Gebelik toksemisinde glikoz düzeyinin genellikle 20-40 mg/dl aralığında olduğu belirtilmektedir (Henze ve ark., 1998; Kabakçı ve ark., 2003) Gebelik toksemili koyunların %15'inde hiperglisemi, %30'unda normal kan şekeri ve %55'inde hipoglisemi tespit edilmiştir (Iqbal ve ark., 2022). Erken aşamalarda hipoglisemi tanısal bir yardımcıdır; ancak hastalık ilerledikçe koyunların yatar pozisyonda kaldığı ve kan seviyesinin artış gösterdiği belirtilmektedir (Ji ve ark., 2023). Fakat kan glikoz seviyesinin stres, yemin fiziksel formu, kaba yem içeriği ve düşük çevre ısı gibi birçok fizyolojik, çevresel ve patolojik olaya bağlı olarak değişkenlik

gösterebildiği belirtilmektedir. Bütün bunlardan dolayı gebelik toksemisinin tanısında tek başına güvenilir bir parametre olmadığı ifade edilmektedir (Marteniuk ve Herdt, 1988; Santos ve ark., 2011; Olfati ve ark., 2013).

5. Tedavi

5.1. Glikoz solüsyonları

Koyunlarda ciddi bir metabolik hastalık olan gebelik toksemisi, acil ve kompleks bir tedavi protokolü gerektirmektedir. Hastalığın tedavisi iki temel prensibe dayanmaktadır. Bunlardan ilki enerji kaynaklarının uygulanması, ikincisi ise enerji gereksinimlerini artıran faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır (Bayne, 2023). Gebelik toksemisi tipik olarak hipoglisemi ve ketoasidoz tablosuyla seyretmektedir. Dolayısıyla akut olarak kan glikoz düzeyini yükselten ve ketoasidozu çözen damar içi glikoz solüsyonları tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır (Olfati ve ark., 2013). Şiddetli hipoglisemi tablosunun şekillendiği olgularda, kan glikoz seviyesini hızlı bir şekilde yükseltmek için öncelikle hipertonic (%50) dekstroz çözeltilerinden (60-100 ml/koyun) yararlanılmaktadır (Ji ve ark., 2023). Ancak, hipertonic solüsyonların diüretik etkileri nedeniyle glikozun %80'i tekrar idrarla geri atılır. Dolayısıyla hipertonic çözeltilerin sağladığı kan glikoz düzeylerindeki artış genellikle kısa süreli ve geçicidir (González-Montaña ve ark., 2023; Chohan ve Davidow, 2024). Bu nedenle, hipertonic dekstroz infüzyonlarını takiben idame olarak daha az diüretik etkiye sahip olan %5 dekstrozlu dengeli elektrolit çözeltileri tercih edilebilir (Crilly

ve ark., 2021). Ancak, tekrarlanan damar içi glikoz uygulamalarının insülin direncini arttırdığı unutulmamalıdır (Duehlmeier ve ark., 2013).

5.2. İnsulin

Yapılan birçok çalışmada; damar içi glikoz solüsyonlarına insülin enjeksiyonun kombine edilmesinin tedavi başarısını önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (Bayne, 2023; El Khder ve ark., 2024). Antiketojenik etkilere sahip olan insülin; yağ dokudan, yağ asitlerinin salınmasını ve karaciğere girişini baskılamaktadır. Ayrıca periferik dokularda keton cisimciklerinin kullanımını teşvik etmektedir (İssi ve ark., 2009). Bu kapsamda glikoz tedavisine kombine olarak, Protamin Çinko İnsülinin (PZİ), 20-40 IU/koyun dozunda gün aşırı olarak uygulanması tavsiye edilmektedir (Brozos ve ark., 2011). Bununla birlikte şekillenen ketoasidozisin tedavisi için laktatlı ringer veya sodyum bikarbonat çözeltilerinin de intravenöz olarak uygulanabileceği bildirilmektedir (Browning ve Correa, 2008).

5.3. Oral ve kombine uygulamalar

Gebelik toksemisi tedavisinde, saha koşullarında kolay uygulanabilirliği ve hızlı etki göstermeleri nedeniyle paranteral tedavilere ilave olarak oral uygulamalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Bu amaçla yaygın olarak propilen glikol, gliserol ve 2-metil-2-fenoksi-propiyonik asit ve intravenöz lizin-glukagon uygulamaları gerçekleştirilmektedir (Brozos ve ark., 2011; Cal-Pereyra ve ark., 2015; Bayne, 2023). Oral ve kombine uygulamaların önerilen doz ve uygulama süreleri Çizelge 2.'de verilmiştir.

Çizelge 2. Oral ve kombine uygulamaların önerilen doz ve uygulama süreleri

İlaç	Doz	Literatür
	Günde 2 defa 100-200 ml	LeValley (2010)
Propilen glikol	Günde 2 defa 60 ml	(Leite-Browning ve Correa, 2008; Smith ve Sherman, 2009)
	İlk gün günde iki defa 150-200 ml, devam eden günlerde günde 60 ml	(Brozos ve ark., 2011).
Gliserol	60 ml/ koyun, 3-6 gün boyunca günde iki kez	(Brozos ve ark., 2011).
2-metil-2-fenoksi-propionik asit	oral propilen glikol tedavisine kombine olarak (10 mg/kg)	(Da Silva ve ark., 2016).
Oral glikoz ve intravenöz lizin-glukagon	Oral glikoz (50g) ve intravenöz lizin-glukagon (0.08 IU/kg)	(Martín-Alonso ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalarda gebelik toksemisi şekillenen koyunların %20'sinin aynı zamanda hipokalsemi şekillendiği tespit edilmiştir. Özellikle hiperketonemi ile seyreden hipokalsemi olgularında glikoz metabolizması ciddi zarar görmektedir. Bu nedenle kalsiyum boroglukonat (50-100 ml/koyun), serum biyokimya verileri olmadan güvenli bir şekilde intravenöz veya subkutan olarak uygulanabilmektedir (Souto ve ark., 2019; Crilly ve ark., 2021). Ayrıca iştah açıcı ve glukogenezis üzerindeki olumlu etkileri sebebiyle tedaviye B vitamin komplekslerinin eklenmesinin faydalı olabileceği bildirilmiştir (Crilly ve ark., 2021). Bunlara ek olarak, mekanizması bilinmemekle birlikte 2.5 mg/kg flunixin meglumin uygulanması koyunların ve kuzularının hayatta kalma oranını artırdığı bildirilmiştir (Zamir ve ark., 2009; Ji ve ark., 2023).

Son yıllarda ketozis ve gebelik toksemisinin hedeflenen moleküller aracılığıyla tedavisi gündeme gelmiştir. Mitokondriyal enzim, 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA sentaz 2 (HMGCS2), asetoasetil-CoA'yı önce HMG-CoA'ya ardından ise asetoasetata ve β hidroksibutirata dönüştürmektedir. Bu nedenle HMGCS2 ekspresyonunun inhibe edilmesiyle ketozisin moleküler düzeyde kontrol edilebileceği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2019; Asif ve ark., 2022). Yapılan in vitro çalışmalarda, momelolakton B ve

silibinin, HMGCS2'yi inhibe ederek ketozisi baskıladığı tespit edilmiş olup ilgili bileşiklerin gebelik toksemisi için umut verici terapötik ajanlar olduğu vurgulanmıştır (Kang ve ark., 2017; Kang ve ark., 2019).

Gebelik toksemisinin terapötik yönetiminde ikinci aşama, artan enerji gereksinimine yol açan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Gebeliğin ileri dönemlerinde hızlanan fetal büyüme, maternal enerji talebini önemli ölçüde artırarak negatif enerji dengesine bağlı semptomların şiddetlenmesine sebep olmaktadır (Brozos ve ark., 2011; Campbell ve ark., 2015). Bu bağlamda, glikoz gereksiniminin azaltılması, negatif enerji dengesinin olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi ve tedaviye verilen yanıtın iyileştirilmesi amacıyla doğumun indüklenmesi önerilmektedir (Crilly ve ark., 2021). Koyunlarda doğum indüksiyonu için sıklıkla kortikosteroidler tercih edilmektedir. Kortikosteroidler doğumu indüklemenin yanında, glukoneogenezi uyarmaları ve fetal akciğer gelişimini desteklemeleri nedeniyle tedavi sürecinin etkinliğine çok yönlü olumlu katkılar sunmaktadır (Ingoldby ve Jackson, 2001; Zoller ve ark., 2015). Bu bağlamda gebeliğin 135. gününden itibaren, deksametazon (16-25 mg/koyun) veya betametazonun (10 mg/koyun) intravenöz ya da intramüsküler uygulanmasıyla koyunlarda başarıyla doğumlar

indüklenebilmektedir. Doğumlar genellikle uygulamayı takiben 36-48 saat içinde gerçekleşmektedir (Campbell ve ark., 2015; Crilly ve ark., 2021). Bununla birlikte, gebelik toksemisinden etkilenen koyunlarda kortikosteroid tedavisine karşı duyarlılık belirgin şekilde azalmaktadır. Bu nedenle, uygulamadan 48 saat sonra doğum başlamadığı durumlarda kortikosteroid tedavisinin tekrarlanması gerekebilmektedir. Ayrıca, bu gibi durumlarda tedaviye PGF_{2α} analoglarının eklenmesiyle indüksiyon başarısının artırabileceği bildirilmiştir (Baştan ve Salar, 2013). Diğer yandan son yıllarda koyunlarda doğum indüksiyonu için kortikosteroidlere alternatif olarak progesteron reseptör blokörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda progesteron reseptör blokörü olan aglepristonun (5-10 mg/kg) deri altı uygulamasının, koyunlarda ve kuzularda herhangi bir biyokimyasal veya patolojik yan etki olmaksızın doğumu başarıyla indüklediği bildirilmiştir (Özalp ve ark., 2017; Salci ve ark., 2018). Ancak, koyunlarda uygulanan tüm indüksiyon protokollerinin distosi ve retensiyon riskini artırdığı unutulmamalıdır. Dolayısıyla bu süreçte doğumu indüklenen koyunların sıkı gözetim altında tutulması gerekmektedir (Brozos ve ark., 2011).

Koyunlarda doğum indüksiyonunun 72 saat içinde fetüslerin doğumuyla sonuçlanmaması veya maternal sağlığın ciddi risk altına girmesi durumunda sezaryen müdahalesi değerlendirilmelidir (Campbell ve ark., 2015). Özellikle ilerlemiş olgularda medikal tedavinin etkili olma olasılığı düşük olup, fetüslerin sezaryenle alınarak maternal enerji kaybının acilen sonlandırılması gerekmektedir (Crilly ve ark., 2021). Bu aşamada fetüslerin hayatta olması ve hesaplanan doğum tarihinden itibaren üç gün içinde olunması durumunda kuzuların yaşama şansı yüksektir (Voigt ve ark., 2021). Bu yüzden bu aşamada yapılan

sezaryen operasyonu hem annenin hem de yavruların yaşamını kurtarabilecek önemli bir seçenek olmaktadır. Buna karşın fetüsler canlı değilse veya sezaryenden sağ çıkamayacak kadar erkense doğum indüksiyonu ilk olarak tercih edilen yöntemdir. Ancak medikal indüksiyon sonrasında doğumun gerçekleşmesi en erken 36. saat civarında olacağından koyunun bu süreyi tolere edemeyeceği öngörülürse sezaryen daha uygun bir tercih olarak değerlendirilmektedir (Campbell ve ark., 2015). Özellikle koyunlar hastalığının erken evrelerindeyse, kuzuların sezaryenle alınması en yüksek başarı oranına sahiptir. Çünkü kuzuların glikoz talebi hemen ortadan kaldırılarak koyunda geri dönüşü olmayan beyin hasarı oluşması engellenerek hastalığının terminal aşamaya geçmesi engellenebilmektedir (Voigt ve ark., 2021). Ancak maternal sağ kalım oranının düşüklüğü, operasyon maliyetleri ve post-operatif komplikasyon riskleri göz önünde bulundurularak bu kararın verilmesinde fayda vardır.

Ekonomik kısıtlamalar, tedavi stratejilerinin uygulanabilirliğini sınırlayabileceğinden, hayvan sahiplerinin ileri tedavi seçeneklerinin potansiyel sonuçlarını kavramaları büyük önem taşımaktadır (Bayne, 2023). Çünkü koyun ve kuzular tedavi sonrasında kurtulsa dahi takip eden sürecin yönetimi de son derece zordur. Özellikle gebelik toksemisinden fetüs kaybı olmadan kurtulan koyunlarda doğum sonrasında, sıklıkla retensiyon sekondinarum gelişmekte ve laktasyon kapasitesi belirgin şekilde azalmaktadır (Brozos ve ark., 2011). Diğer yandan, doğan kuzular ise genellikle zayıf olup, düşük yaşama gücü sergilemektedirler. Dolayısıyla, kuzulara özellikle hipotermi ve pasif transfer yetmezliği açısından uygun yönetimin sağlanması gerekmektedir (Crilly ve ark., 2021). Bununla birlikte doğum indüksiyonu veya sezaryenle tedavi edilen koyunlarda, yavru zararlarının atılımını kolaylaştırmak ve olası metriti önlemek amacıyla geniş spektrumlu

antibiyotikler, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, oksitosin ve destekleyici tedaviler uygulanmalıdır (Campbell ve ark., 2015).

6. Korunma

Gebelik toksemisinin önlenmesi açısından en önemli yaklaşım beslenme ve barınma yönetimidir (Rook ve ark., 2000). Bu amaçla gebeliğin son haftasında yeterli miktarda beslenmenin sağlanması ve yem alımını engelleyen (koyun başına düşen alanın az olması ya da enerji ihtiyacını artıran parazitler ya da ayak hatalıklarının önlenmesi gibi) çevresel ve idari kısıtlayıcıların ortadan kaldırılması gerekmektedir (Gordon, 2012).

Gebelik toksemisini önleme stratejileri arasında beslenme en önemli yeri teşkil etmektedir. Koyunlar gebeliğin dönemine göre ihtiyaçlarına uygun bir şekilde beslenmelidir (Marteniuk and Herdt, 1988). Özellikle gebeliğin son ayında fetüs canlı doğum ağırlığının %75-80'ine ulaşır (Cannas ve ark., 2004). Ayrıca, gebeliğin son ayında koyunlarda yem tüketimi azalmaktadır (Cappio-Borlino ve ark., 2004). Bu bakımdan ileri gebe koyunlarda enerji ihtiyaçları progresif olarak artış göstermektedir (Cannas ve ark., 2004). Bu nedenle gebeliğin son ayında sindirilebilirliği yüksek konstantre yemlerle beslenme gebelik toksemisinin engellenmesi açısından büyük önem arz etmektedir (Cappio-Borlino ve ark., 2004).

Gebelik toksemisinin önlenmesi açısından yapılacak bir diğer işlemde eğer mümkünse gebeliklerin tekiz ya da çoğul olarak sınıflandırılmasıdır (Sargison, 2007). Çoklu gebe koyunlarda gebeliğin ilerleyen dönemlerinde yaşadığı stress ve ihtiyaç duyduğu enerji miktarı çok daha fazladır. Elli kilogram canlı ağırlığındaki ikiz gebeliğe sahip olan bir koyunun ihtiyaç duyduğu enerji miktarı gebe olmayan bir koyuna göre 2.5-3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu bakımdan gebe koyunların mümkün olduğunda fetüs

sayısına göre ayrı bölmelerde beslenmesi gebelik toksemisinin önlenmesi ve idaresi açısından önem arz etmektedir (Cappio-Borlino ve ark., 2004).

Ayrıca beslenme durumunun tespiti amacıyla koyunlarda rutin aralıklarla vücut kondüsyon skorları ölçümleri yapılmalıdır. Sürüdeki koyunlarda vücut kondüsyon skoru gebeliğin son ayında 2.5-3.5; kuzulama anında ise 2-2.5 aralığında olmalıdır. Vücut kondüsyon skoru düşük olan koyunlar yüksek enerjili rasyonlarla beslenmeli ve her iki haftada bir vücut kondüsyon skorları değerlendirilmelidir (Cannas ve ark., 2004).

Gebelik toksemisi oluşma riski olan hayvanlar gebeliğin son 4-6 haftasında β -hidroksibütirik asit ölçümü yapılarak tespit edilebilir. Eğer yavru sayısı bilinmiyorsa 0.8 mmol L⁻¹ seviyesi; yavru sayısı biliniyorsa çoklu gebe olan koyunlarda 1.1 mmol L⁻¹ üzeri değerler gebelik toksemisini işaret eder. Sürüde tarama anlamında sürünün yaklaşık %20'sinin örneklenmesi sürünün durumunun tespit edilmesi anlamında anlamlı olacaktır. Kan örneklemesinin mümkün olmadığı durumlarda idrar stripleri ile de yarı-kantitatif ölçüm yapılabilir. Kan ya da idrarda β -HBA seviyesi yüksek olan koyunlar ayrı bir bölmeyle alınarak daha yakından takip edilmelidir (Sargison, 2007).

7. Kaynaklar

- Abdelaal, A., Zaher, H., Elgaml, S.A., Abdallah, H. (2013). Prognostic value of serum cardiac troponin t and nitric oxide as cardiac biomarkers in pregnancy toxemic goats. *Global Veterinaria*, 6, 817-823. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.016>
- Ağaoğlu, Z., Akgül, Y. (2006). (2. Baskı) Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. Medipres Matbaacılık, Malatya.
- Alidadi, N., Rafia, S., Moaddab, H. (2012). The outbreak of primary pregnancy toxemia in fat-tailed ewes due to ultrasonographic

- misdiagnosis of pregnancy. *Iran Journal of Veterinary Research*, 13, 72-74. <https://doi.org/10.22099/IJVR.2012.25>.
- Aly, M.A., Elshahawy, II. (2016). Clinico-biochemical diagnosis of pregnancy toxemia in ewes with special reference to novel biomarkers. *Alexandria Journal of Veterinary Science*, 48(2), 96-102. <https://doi.org/10.5455/ajvs.215993>.
- Andrews, A. (1997). Pregnancy toxemia in the ewe. In *Practice*, 19, 306-312. <https://doi.org/10.1136/inpract.19.6.306>.
- Anoushepour, A., Mottaghian, P., Mehdi, S. (2014). The comparison of some biochemical parameters in hyperketonemic and normal ewes. *European Journal of Experimental Biology*, 4, 83-87.
- Asif, S., Kim, R. Y., Fatica, T., Sim, J., Zhao, X., Oh, Y., ... Kim, K. H. (2022). Hmgcs2-mediated ketogenesis modulates high-fat diet-induced hepatosteatosis. *Molecular Metabolism*, 61, 101494. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101494>.
- Ateş, A. (2005). Gebe koyunlarda enerji yetersizliğinin serum kortizol ve dışkı metaboliti (11,17-dioksoandrostan) düzeylerine etkisi. (Doktora tezi). İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Avcı, G., Küçük Kurt, İ., Kondaş, T., Eryavuz, A., Fidan, F. (2013). Farklı ırk koyunlarda rasyona çinko ilave edilmesinin plazma leptin, insulin ve tiroid hormon düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 60, 1-5.
- Aytekin, İ. (2020). Koyun ve Keçi Hastalıkları. *Stüdyo Star Ajans Ltd.Şti.* Bursa.
- Balikci, E., Yildiz, A., Gurdogan, F. (2009). Investigation on some biochemical and clinical parameters for pregnancy toxemia in Akkaraman ewes. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8, 1268-1273. <http://medwelljournals.com/fulltext/java/2009/1268-1273.pdf>.
- Barbagianni, M.S., Giannenas, E., Papadopoulos, E., Petridis, I.G., Spanos, S.A. ve ark. (2015a). Pregnancy toxemia in ewes: Development of an experimental model and potential interactions with gastrointestinal nematode infections. *Small Ruminant Research*, 133, 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.09.008>.
- Barbagianni, M.S., Mavrogianni, V.S., Katsafadou, A.I., Spanos, S.A., Tsioli, V. (2015b). Pregnancy toxemia as predisposing factor for development of mastitis in sheep during the immediately post-partum period. *Small Ruminant Research*, 130, 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.07.002>.
- Baştan, İ., Salar, S. (2013). Koyun ve keçilerde gebelik toksemisi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2(1), 42-47.
- Bayne, J.E. (2023). Pregnancy Toxemia Therapeutic Options. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 39(2), 293-305. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2023.02.003>.
- Bell, A.W., Bauman, D.E. (1997). Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2 (3), 265-278. <https://doi.org/10.1023/a:1026336505343>.
- Brockman, R.P. (2005) Quantitative aspects of ruminant digestion and metabolism. Glucose and short-chain fatty acid metabolism. CABI Publishing, Wallingford, UK, p. 291-310.
- Browning, M. L., Correa, J. E. (2008). Pregnancy toxemia (ketosis) in goats. *Alabama Cooperative Extension System*.
- Brozos, C., Mavrogianni, S., Fthenakis, G.C. (2011). Treatment and control of periparturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 27, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.004>.
- Bulgin, M. (2007). Diseases of the periparturient ewe, In: *Current therapy in large animal theriogenology* Youngquist RS, Threlfall WR, W.B. Saunder (2nd Ed). 695-700, St. Louis.

- Cal-Pereyra, L., González-Montaña, J. R., Benech, A., Acosta-Dibarrat, J., Martín, M. J., Perini, Rodríguez, P. (2015). Evaluation of three therapeutic alternatives for the early treatment of ovine pregnancy toxemia. *Irish Veterinary Journal*, 68, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13620-015-0053-2>.
- Caldeira, R.M. (2005). Monitoring the adequacy of feeding plan and nutritional status in ewes. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 100, 173-187. <http://www.fmv.utl.pt/spcv/index.htm>.
- Campbell, A.J., Pearson, L.K., Tibary, A. (2015). Pregnancy toxemia in small ruminants: a review. *Clinical Theriogenology*, 7(4), 407-418.
- Cannas, A. (2004). Feeding of lactating ewes. Pulina, G., Bencini, R. (Eds). *Dairy Sheep Nutrition*. 79-108. Wallingford UK: CABI Publishing.
- Cappio-Borlino, A., Macciotta, N. P., Pulina, G. (2004). Mathematical modelling of milk production patterns in dairy sheep. In *Dairy sheep nutrition*. 13-29. Wallingford UK: CABI Publishing.
- Chohan, A. S., Davidow, E. B. (2024). Clinical pharmacology and administration of fluid, electrolyte, and blood component solutions. Lamont, L., Grimm, K., Robertson, S., Love, L., Schroeder, C. (Eds.) *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 6th ed., 580-612.
- Christman, S.A., Bailey, M.T., Head, W.A., Wheaton, J.E. (2001). Comparison of hay and silage for pregnant and lactating Finnish Landrace ewes. *Small Ruminant Research*, 39, 133-146. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(00\)00167-X](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(00)00167-X).
- Comba, A. (2014). Farklı koyun ırklarında leptin düzeyinin ve lipit profilinin belirlenmesi. (Doktora tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Crilly, J.P., Phythian, C., Evans, M. (2021). Advances in managing pregnancy toxemia in sheep. In *Practice*, 43(2), 79-94. <https://doi.org/10.1002/inpr.17>.
- Da Silva, S., Cal-Pereyra, L. G., Benech, A., Acosta-Dibarrat, J., Martín, M. J., Abreu, M. C., González-Montaña, J. R. (2016). Evaluation of a fibrate, specific stimulant of PPAR α , as a therapeutic alternative to the treatment of clinical ovine pregnancy toxemia. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(5), 497-503.
- Dawson, L.E.R., Carson, A.F., Kilpatrick, D.J. (1999). The effect of the digestible undergradable protein concentration of concentrates and protein source offered to ewes in late pregnancy on colostrum production and lamb performance. *Animal Feed Science and Technology*, 82, 21-36. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(99\)00101-7](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(99)00101-7).
- Duehlmeier, R., Fluegge, I., Schwert, B., Parvizi, N., Ganter, M. (2011). Metabolic adaptations to pregnancy and lactation in German Blackheaded Mutton and Finn sheep ewes with different Susceptibilities to pregnancy toxemia. *Small Ruminant Research*, 96, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.12.002>.
- Duehlmeier, R., Noldt, S., Ganter, M. (2013). Pancreatic Insulin Release and Peripheral Insulin Sensitivity in German Black Headed Mutton and Finish Landrace Ewes: Evaluation of the Role of Insulin Resistance in the Susceptibility to Ovine Pregnancy Toxemia. *Domestic Animal Endocrinology*, 44, 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2013.01.003>.
- Edmondson, M.A., Pugh, D.G. (2009). *Food Animal Practice*. Anderson, D.E., Rings, D.M. W.B. (Eds.) *Pregnancy Toxemia in Sheep and Goats*. (5th Ed.) 144-145, Saunders, Saint Louis, MO, USA.
- El Khder, G. H. A. D. A., Ismail, E. I., Darwish, M. E., Mabrouk, M., Abdelrahman, N., Mostafa, D. I. (2024). Biochemical Alterations In Pregnancy Toxemic Ewes And Trials Of Treatment. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 70(182), 114-124.
- Feijo JO, Schneider A, Schmitt E, Brauner CC, Martins CF, Barbosa-Ferreira, M., Del Pino, F.A.B., Junior Faria, S.P., Rabassa, V.R., Correa, M.N. (2015). Parturition administration of recombinant bovine

- somatotropin (rBST) on adaptation to subclinical ketosis of the ewes and performance of the lambs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, 67(1), 103-108. <https://doi.org/10.1590/1678-6849>.
- Ford, E.J., Evans, J., Robinos, N.I. (1990). Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. *British Veterinary Journal*, 146, 539-542. 10.1016/0007-1935(90)90057-A.
- González-Montaña, J. R., Martín-Alonso, M. J., Cal-Pereyra, L. G., Benech, A., Escalera-Valente, F., Alonso-Diez, Á. J. (2023). Oral sugar and vasopressin: Possible alternative in the management of ovine pregnancy toxemia. *Small Ruminant Research*, 228, 107087. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2023.107087>.
- Gordon, E. D. (2012). October). Ewe (and flock) health overview. *Dairy Sheep Association of North America Symposium*, October, 2012, 50-63, Ohio.
- Grummer, R.R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cows. *Journal of Animal Science*, 73, 2820-2833. 10.2527/1995.7392820x.
- Henze, P., Bickhardt, K., Fuhrmann, H., Sallmann, H.P. (1998). Spontaneous pregnancy toxemia (ketosis) in sheep and the role of insulin. *Journal of Veterinary Medicine*, 45, 225-226. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1998.tb00825.x>.
- Herd, H.T. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics of North American Food and Animal Practice*, 16, 215-229. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30102-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30102-X).
- Ingoldby, L., Jackson, P. (2001). Induction of parturition in sheep. *In Practice*, 23(4), 228-231.
- Iqbal, R., Beigh, S.A., Mir, A.Q., Shaheen, M., Hussain, S.A., Nisar, M., Dar, A.A. (2022). Evaluation of Metabolic and Oxidative Profile in Ovine Pregnancy Toxemia and to Determine Their Association with Diagnosis and Prognosis of Disease. *Tropical Animal Health Production*. 54, 338. <https://doi.org/10.1007/s11250-022-03339-9>.
- İssi, M., Gül, Y., Kandemir, F. M., Başbuğ, O. (2009). Primer Ketozisli Süt İneklerinin Tedavisinden Önce Subkutan İnsülin Uygulamasının Kan Glikoz Düzeyleri Üzerine Etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(2), 13-16.
- Ji, X., Liu, N., Wang, Y., Ding, K., Huang, S., Zhang, C. (2023). Pregnancy Toxemia in ewes: a review of Molecular Metabolic mechanisms and Management Strategies. *Metabolites*, 13(2), 149. <https://doi.org/10.3390/metabo13020149>.
- Kabakçı, N., Yarim, G., Yarim, M., Duru, O., Yagci, B.B., Kısa, Ü. (2003). Pathological, clinical and biochemical investigation of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. *Acta Veterinari Belgrade*, 53, 161-169. <https://doi.org/10.2298/avb0303161k>.
- Kahn, C. (2005). *The Merck Veterinarian Manual* (9th Ed). Merck & Company, Incorporated, New Jersey, USA.
- Kalyesubula, M., Rosov, A., Alon, T., Moallem, U., Dvir, H. (2019). Intravenous Infusions of Glycerol Versus Propylene Glycol for the Regulation of Negative Energy Balance in Sheep: A Randomized Trial. *Animals*, 9, 731. <https://doi.org/10.3390/ani9100731>.
- Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. (2008). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. (6th Ed). Academic Press, New York.
- Kang, D. Y., SP, N., Darvin, P., Joung, Y. H., Byun, H. J., Do, C. H., Yang, Y. M. (2017). Momilactone B inhibits ketosis in vitro by regulating the ANGPTL3-LPL pathway and inhibiting HMGCS2. *Animal Biotechnology*, 28(3), 189-197. <https://doi.org/10.1080/10495398.2016.1252769>.
- Kang, D. Y., Sp, N., Do Park, K., Lee, H. K., Song, K. D., & Yang, Y. M. (2019). Silibinin inhibits in vitro ketosis by regulating HMGCS2 and NF-kB: elucidation of signaling molecule relationship under ketotic conditions. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 55, 368-

375. <https://doi.org/10.1007/s11626-019-00351-6>.
- Kaymaz, A.A. (2006). Koyunların Gebelik Toksemisi. Gül, Y. (Ed). Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. (2. Baskı). 102-110. Medipres, Malatya.
- Kelay, A., Assefa, A. (2018). Causes, Control and Prevention Methods of Pregnancy Toxemia in Ewe: A Review. *Journal of Life Science Biomedicine*, 8(4), 69-76.
- Kenyon, P.R., Wall, A.J., Burnham, D.L., Stafford, K.J., West, D.M. (2010). Effect of offering concentrate supplement in late pregnancy, under conditions of unrestricted herbage, on the performance of multiple-bearing ewes and their lambs to weaning. *Animal Production Science*, 50, 485-492. <https://doi.org/10.1071/AN09176>.
- Kolb, E., Kaskous, S. (2004). Patho-biochemical aspects of pregnancy ketosis in sheep and goats. *Tierarztl Umschau*, 59, 374-380.
- Lacetera, N., Franci, O., Scalia, D., Bernabucci, U., Ronchi, B. (2002). Effects of nonesterified fatty acids and BHB on functions of mononuclear cells obtained from ewes. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 414-418. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.414>.
- Leite-Browning, M., Correa, J. E. (2008). Pregnancy toxemia (ketosis) in goats. Alabama Cooperative Extension System Publication UNP106.
- LeValley, S. (2010). Pregnancy toxemia (ketosis) in ewes and does. Colorado State University Extension, 8/2010.
- Lisuzzo, A., Fiore, F., Harvatine, K., Mazzotta, E., Berlanda, M., Spissu, N., Badon, T., Contiero, B., Moscati, L., Fiore, E. (2022). Changes in plasma fatty acids profile in hyperketonemic ewes during early lactation: a preliminary study. *Sci Report*, 12(1), 17017. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21088-5>.
- [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)31050-1](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)31050-1).
- Martín-Alonso, M. J., Escalera-Valente, F., Cal-Pereyra, L. G., Benech, A., Alonso, M. P., & González-Montaña, J. R. (2019). Energetic metabolism in fasting sheep: regularization of metabolic profile by treatment with oral glucose, with prior handling of gastric groove. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 48, e20180290. <https://doi.org/10.1590/rbz4820180290>
- Marteniuk, J. V., Herdt, T. H. (1988). Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 4(2), 307-315.
- Marutsova, V. (2015). Changes in blood enzyme activities in ewes with ketosis. *International Journal of Advanced Research*, 3(6), 462-473.
- Mavrogianni, V.S., Brozos, C. (2008). Reflections on the causes and the diagnosis of periparturient losses of ewes. *Small Ruminant Research*, 2, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2007.12.019>.
- Moallem, U., Rozov, A., Gootwine, E., Honig, H. (2012). Plasma concentrations of key metabolites and insulin in late-pregnant ewes carrying 1 to 5 fetuses. *Journal of Animal Science*, 90(1), 318-324. <https://doi.org/doi:10.2527/jas.2011-3905>.
- Moghaddam, G.H., Hassanpour, A. (2008). Comparison of blood serum glucose, beta hydroxybutyric acid, blood urea nitrogen and calcium concentrations in pregnant and lambed ewes. *Journal of Animal Veterinary Advance*, 7, 308-311. <http://www.medwelljournals.com/fulltext/java/2008/308-311.pdf>.
- Olfati, A., Moghaddam, G., Bakhtiari, M. (2013). Diagnosis, treatment and prevention of pregnancy toxemia in ewes. *International Journal Of Advanced Biochemistry Research*, 1(11), 1452-1456.
- Özalp, R. G., Yavuz, A., Orman, A., Seker, I., Küçükşen, D. U., Rişvanlı, A., Wehrend, A. (2017). Parturition induction in ewes by a progesterone receptor blocker, aglepristone, and subsequent neonatal survival: Preliminary results. *Theriogenology*, 87, 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.08.016>.
- Özyurtlu, N., Gürgöze, S.Y., Bademkiran, S., Şimşek, A., Çelik, R. (2007). İvesi koyunlarda doğum öncesi ve sonrası dönemdeki bazı biyokimyasal

- parametreler ve mineral madde düzeylerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 21, 33-36.
- Philipps, A.F., Porte, P.W., Raye, J.R. (1985). Relationship between resting glucose consumption and insulin secretion in the ovine fetus. *Neonatology*, 48(2), 85-89. <https://doi.org/10.1159/000242158>.
- Pugh, D. (2002). Diseases of the gastrointestinal system. David, G., Pugh, A.N.B. (Eds.). *Sheep and Goat Medicine*, (1st Ed.). 69-105. Elsevier, Missouri.
- Radostits, O.M., Gay, C., Blood, C., Kenneth, W. (2006). *Veterinary medicine a text book of the disease of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. (10th Ed.) Baillire Tindall Publisher, London.
- Ramin, A.G., Asri, S., Majdani, R. (2005). Correlations among serum glucose, beta-hydroxybutyrate and urea concentrations in non-pregnant ewes. *Small Ruminant Research*, 57(2-3), 265-269. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2004.08.002>.
- Ramin, A.G., Asri-Rezaie, S., Macali, S.A. (2007). Evaluation on serum glucose, BHB, urea and cortisol in pregnant ewes. *Medycyna Weterynaryjna*, 63, 674-677.
- Robert, J.V.S. (2000). Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 10, 1536-1539. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1536>.
- Rook, J.S. (2000). Pregnancy toxemia in ewes, does and beef cows. *Veterinary Clinics of North American Food Animal Practice*, 16(2), 293-318. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30107-9](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30107-9).
- Salci, E. S. O., Demirbilek, S. K., Gunes, N., Goncagul, G., Uzacaci, E., Carli, T., Seyrek-Intas, K. (2018). Comparison of the endocrinological and immunological results of different induction of parturition methods in ewes. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere/Nutztiere*, 46(01), 22-28. <https://doi.org/10.15653/tpg-170136>.
- Santos, F.C.O., Mendonça, C.L., Silva, F.A.P., Carvalho, C.C.D., Soares, P.C., Afonso, J.A.B. (2011). Biochemical and Hormonal indicators of natural cases of pregnancy toxemia of in sheep. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 2011, 31(11), 974-980. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011001100006>.
- Sargison, N. (2007). Pregnancy toxemia. *Diseases of Sheep*, 7, 359-362.
- Sargison, N.D., Scott, P.R., Penny, C.D., Pirie, R.S., Kelly, J.M. (1994). Plasma Enzymes and Metabolites as Potential Prognostic Indices of Ovine Pregnancy Toxaemia—a Preliminary Study. *British Veterinary Journal*, 150, 271-277.
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J. (2004). Hyperketonemia impairs glucose metabolism in pregnant and non pregnant ewes. *Journal of Dairy Science*, 87, 350-358. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73174-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73174-4).
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J. (2008). Twin pregnancy increases susceptibility of ewes to pregnancy toxemia. *Research in Veterinary Science*, 84, 286-299. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.05.001>
- Smith, B.P. (1996). *Large Animal Internal Medicine*. (2nd Ed.). Mosby press, Maryland Heightsp.
- Smith, M.C., Sherman, D. (2009). *Goat Medicine*. Smith, M.C. (Ed.) *Nutrition and Metabolic Diseases*. (2nd Ed.). 773-778, John Wiley & Sons, Iowa.
- Souto, R. J., Afonso, J. A., Mendonça, C. L., Dantas, A. F. M., Cajueiro, J. F., Gonçalves, D. N., Soares, P. C. (2019). Biochemical, endocrine, and histopathological profile of liver and kidneys of sheep with pregnancy toxemia. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 39, 780-788. <https://doi.org/doi:10.1590/1678-5150-PVB-6400>.
- Van Saun, R.J. (2007). Puerperal nutrition and metabolic diseases. Youngquist, R.S., Threlfall, W.R. (Eds.) *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. (2nd Ed.). 562-572. Wiley-Blackwell Saunders, St. Louis.
- Van Saun, R.J. (2000). Pregnancy Toxemia in a Flock of Sheep. *Journal of American*

- Veterinary Medical Association, 217(10), 1536–1539.
<https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1536>.
- Voigt, K., Najm, N. A., Zablotzki, Y., Rieger, A., Vassiliadis, P., Steckeler, P., Zerbe, H. (2021). Factors associated with ewe and lamb survival, and subsequent reproductive performance of sheep undergoing emergency caesarean section. *Reproduction in Domestic Animals*, 56(1), 120-129.
<https://doi.org/10.1111/rda.13855>.
- Wang, Y. H., Liu, C. L., Chiu, W. C., Twu, Y. C., Liao, Y. J. (2019). HMGCS2 mediates ketone production and regulates the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Cancers*, 11(12), 1876.
<https://doi.org/10.3390/cancers11121876>
- Zamir, S., Rozov, A., Gootwine, E. (2009). Treatment of pregnancy toxemia in sheep with flunixin meglumine. *The Veterinary Record*, 165(9), 265.
<https://doi.org/10.1136/vr.165.9.265>.
- Zoller, D. K., Vassiliadis, P. M., Voigt, K., Sauter-Louis, C., Zerbe, H. (2015). Two treatment protocols for induction of preterm parturition in ewes—Evaluation of the effects on lung maturation and lamb survival. *Small Ruminant Research*, 124, 112-119.
<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2014.12.015>.