



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ŞANLIURFA İLİ YÖRESİNDE BULUNAN KOYUNLARDA SUBKLİNİK
KETOZİS PREVALANSININ BELİRLENMESİ**

BİLAL İLGİNOĞLU

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**Şanlıurfa
2025**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ŞANLIURFA İLİ YÖRESİNDE BULUNAN KOYUNLARDA SUBKLİNİK
KETOZİS PREVALANSININ BELİRLENMESİ**

BİLAL İLGİNOĞLU

**VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
Tez Danışmanı: Doç. Dr. CANBERK BALIKÇI**

**Şanlıurfa
2025**

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında ilgisini, yardımını ve anlayışını esirgemeyen bilgi ve tecrübelerini bana aktararak mesleki olarak gelişmemde büyük emeği olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Canberk BALIKÇI'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yardım ve desteklerini benden esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY'a,

Bilhassa bana bu süreçte her zaman ve her konudayardımcı olmaya çalışan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak emek harcayan sayın hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Adem ŞAHAN ve Arş. Gör. Dr. İsmail GÜNAL'a,

Yüksek lisans eğitim sürecinde bana göstermiş oldukları yardımlardan dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Arş. Gör. Esma KISMET'e , Vet. Hek. Fatma AKDAĞ'a ve Vet. Hek. Halid RECEP'e,

Her zaman yanımda olup beni her konuda destekleyen sevgili eşim Arş. Gör. Kübra DİKMEN İLGİNOĞLU'na ve beni bugünlere getirerek, hep arkamda duran canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	3
2.1. Ruminantlarda Karbonhidrat Metabolizması.....	3
2.1.1. Glukoneogenesis	3
2.1.2. Ruminantların Glikoz Gereksinimleri ve Ketozis ile İlişkisi	5
2.2. Ruminantlarda Lipit Metabolizması	7
2.2.1. Ruminantlardaki Lipid Metabolizmasının Ketozisdeki Değişimleri	9
2.3. Ruminantlarda Protein ve Aminoasit Metabolizmasının Ketozise ile Olan İlişkisi	11
2.4. Koyunlarda Ketozis ve Subklinik Ketozis.....	12
2.4.1. Etiyoloji.....	12
2.4.2. Patogenezis	13
2.4.3. Klinik Belirtiler.....	14
2.4.4. Laboratuvar Bulguları	17
2.4.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	20
2.4.6. Tedavi	21
2.4.7. Koruma.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hayvan Materyali	25
3.2. Klinik Muayene.....	25
3.3. Vücut Kondisyon Skorlamasının Belirlenmesi.....	25
3.4. Kan Örneklerini Alınması ve BHBA Analizi.....	26
3.5. Subklinik Ketozisli Koyunların Belirlenmesi.....	27
3.6. İstatistiksel Analizler	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Demografik Veriler.....	28
4.2. Klinik Muayene Bulguları.....	30
4.3. Vücut Kondisyon Skorlamasına ait Bulguları	33
4.4. BHBA Bulguları.....	33
4.5. Korelasyon Bulguları.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	42
7. ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	52

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞANLIURFA İLİ YÖRESİNDE BULUNAN KOYUNLARDA SUBKLİNİK KETOZİS PREVALANSININ BELİRLENMESİ

BİLAL İLGİNOĞLU

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Yıl: 2025, Sayfa : 52

Ketozis, yüksek verimli süt hayvancılığı işletmelerinden önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Kandaki ana keton cisimciği Beta Hidroksi Bütirik Asittir (BHBA). Kan BHBA seviyeleri süt hayvanlarında Negatif enerji balası(NEB) ve lipid mobilizasyonunun derecesini yansıtır, bu nedenle Subklinik ketozis (SKK) ve Klinik ketozis (KK) için tanısal belirteçlerdir. Bu çalışmada, Şanlıurfa yöresindeki ivesi cinsi koyunların SKK prevalansının ortaya konulması amaçlandı. Hayvan materyali, Şanlıurfa ilindeki 7 farklı işletmeden sürü örnekleme yöntemine göre 122 adet ivesi cinsi koyun arasından seçilmiştir. Klinik muayeneleri ve vücut kondisyon skorlaması yapıp, kayıt altına alındıktan sonrakın BHBA ölçümü yapılarak hastalığın teşhisi konulmuştur. Alınan örneklerin BHBA değeri 0,5 mmol/L ile 1,6 mmol/L arasında olanlar SKK, 1,6 mmol/L ile 7 mmol/L arasında olanlar KK, <0,5 mmol/L olanlar ise sağlıklı kabul edilmiştir. Yapılan muayene ve analizler neticesinde %82,8 subklinik ketozis prevalansı belirlenmiştir. Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada Şanlıurfa'da bulunan koyunlarda subklinik ketozis görülme oranının diğer araştırmalara göre ciddi derecede daha yüksek seyretmesi, koyun yetiştiricilerinin subklinik ketozis hastalığının varlığını ve bu hastalığa yakalanma riskinin saha testleri sayesinde erken tanı ile konulabileceği, bu sayede ölüm, yavru kaybı ve ekonomik maliyetlerin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: BHBA, subklinik ketozis, koyun, prevalans

ABSTRACT

MASTER THESIS

DETERMINATION OF SUBCLINICAL KETOSIS PREVALENCE IN SHEEP FROM ŞANLIURFA PROVINCE

BİLAL İLGİNOĞLU

**HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE**

Year: 2025, Page : 52

Ketosis is one of the significant health problems in high productivity dairy farms. The main ketone body in blood is Beta Hydroxy Butyric Acid (BHBA). Blood BHBA levels reflect the degree of negative energy balance (NEB) and lipid mobilisation in dairy animals, therefore they are diagnostic markers for subclinical ketosis (SKK) and clinical ketosis (KK). In this study, it was aimed to determine the prevalence of SKK in Awassi breed sheep in Şanlıurfa region. The animal material was selected from 122 ivesi breed sheep according to flock sampling method from 7 different farms in Şanlıurfa province. After clinical examinations and body condition scoring were performed and recorded, the disease was diagnosed by measuring BHBA. The BHBA values of the samples taken between 0.5 mmol/L and 1.6 mmol/L were accepted as SKK, those between 1.6 mmol/L and 7 mmol/L were accepted as KK, and those <0.5 mmol/L were accepted as healthy. As a result of the examination and analyses, 82.8% prevalence of subclinical ketosis was determined. As a result, in this study, the prevalence of subclinical ketosis in sheep in Şanlıurfa was significantly higher than in other studies, and it is thought that the presence of subclinical ketosis disease and the risk of developing this disease can be determined by early diagnosis through field tests, and thus death, lamb loss and economic costs can be prevented.

KEYWORDS: BHBA, subclinical ketosis, sheep, prevalence

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Glukoneogenezis; ruminantların en büyük glikoz kaynağı olan propionatın glikoza dönüşümü (Alvis ,2014).....	5
Şekil 2.2. Ruminantlarda glikoz ve lipid metabolizmasının metabolik süreçleri. Yeşil, kuru maddeden besin alımını; sarı, rumendeki besin metabolizmasını; turuncu, ince bağırsaktaki besin metabolizmasını gösterilmektedir (Ji et al., 2023).	9
Şekil 2.3. Trikarboksilik Asit Döngüsü (Özdemir, 2024).....	10
Şekil 2.4. Koyunlarda ketozisin patogenezi (Ji et al., 2023).	14
Şekil 2.5. Vücut kondisyon skoru belirlemede kullanılan yöntem (Thompson & Meyer, 1994).	16
Şekil 2.6. Vücut kondisyon skoru belirlemede kullanılan yöntem (Thompson & Meyer, 1994).	17
Şekil 3.1. Oskultasyon ve lenf yumrularının muayenesi.....	25
Şekil 3.2. Vücut kondisyon skorunun belirlenmesi	26
Şekil 3.3. Peteşiyel kanama odağı ve kullanılan cihaz ile kiti.....	27
Şekil 4.1. Dağılım Oranları.....	29
Şekil 4.2. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait gebelik verisine ilişkin kutu grafikleri.....	29
Şekil 4.3. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait gebelik verisine ilişkin kutu grafikleri.....	30
Şekil 4.4. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait vücut sıcaklığına ilişkin kutu grafikleri.....	31
Şekil 4.5. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait kalp frekansına ilişkin kutu grafiği.....	32
Şekil 4.6. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait solunum frekansına ilişkin kutu grafiği.....	32
Şekil 4.7. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait VKS verisine ilişkin kutu grafiği.....	33
Şekil 4.8. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait kan BHBA değerine ilişkin kutu grafikleri.....	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Ketozis sırasında biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler (Ji et al., 2023).	19
Çizelge 4.1. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait istatistiksel demografik verileri	28
Çizelge 4.2. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait istatistiksel klinik bulgu verileri	31
Çizelge 4.3. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait istatistiksel VKS verileri	33
Çizelge 4.4. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait istatistiksel BHBA verileri	34
Çizelge 4.5. Araştırma kapsamında incelenen verilerin gruplar arasındaki farklılıkları dikkate alarak yapılan korelasyon analizi sonuçları	35

KISALTMALAR

AST : Aspartat aminotransferaz

ATP : Adenozin Trifosfat

BE : Baz açığı

BHB : Betahidroksibütirat

BHBA : Beta Hidroksi Bütirik Asit

BUN : Kan üre nitrojeni

CK : Kreatinin kinaz

CO₂ : Karbondioksit

dl : Desilitre

g : gram

GGT : Gama-glutamil transferaz

GT : Gebelik Toksemisi

H₂O : Su

HCO₃⁻ : Bikarbonat

kg : kilogram

KK : Klinik ketozis

L : Litre

LDH : Laktat dehidrojenaz

mg : miligram

mL : Mililitre

mmol : Milimol

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NEB : Negatif enerji balansı

NEFA : Esterleşmemiş yağ asitleri

pCO₂ : Parsiyel karbondioksit basıncı

PG : Propilen glikol

pH : Hidrojen İyon Konsantrasyonu

SKK : Subklinik ketozis

TAG : Triaçilgliseritler

TCA : Trikarboksilik asit döngüsü

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

VKS : Vücut kondisyon skoru

1. GİRİŞ

Ketozis, yüksek verimli süt hayvancılığı işletmelerinde (inek, koyun ve keçi) en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Hem ulusal hem de küresel ölçekte Ketozis (gebelik toksemisi) koyunlarda sütçü ırkları etkileyen bir beslenme bozukluğu problemi olmaktadır. Süt sığırlarındaki Subklinik Ketozis (SKK) ve Klinik Ketozis (KK) ile ilgili önemli kanıtların aksine, koyunlarda bu hastalıkla ilgili veriler çoğunlukla Gebelik Toksemisi (GT) ve daha az oranda da doğum sonrası Laktasyonel Ketozisten oluşmaktadır. Bazı araştırmalarda koyunlarda GT oranlarını %6,5 ile %37 arasında gözlemlerken (Al-Mujalli, 2008), diğerleri koyunlarda gebelik sırasında %14,86 ve laktasyon sırasında %13,51 oranında SKK prevalansı bildirmişlerdir (Gupta et al., 2008). Ketozisli koyunlarda ana ekonomik kayıplar, etkilenen hayvanların ve yavruların ölümünden, ilaç masraflarından, üretim kayıplarından ve sekonder hastalıkların tetiklenmesinden (topallık veya diş ve ağız hastalıkları gibi, beslenmeyi sınırlayan durumlar) kaynaklanmaktadır (Marutsova & Marutsov, 2018). Hastalığın ekonomik önemi, süt veriminin ve canlı ağırlık kaybının azalması, yemden yararlanmanın azalması, yavruların ve etkilenen hayvanların ölüm oranlarının artması ile belirlenmektedir (Marutsova, 2015).

Hastalık, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının bozulması ile negatif enerji balansı (NEB) ve kanda düşük glikoz seviyelerinin gelişmesinin bir sonucudur. Hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlayan faktörler arasında laktasyon sayısı, ırk, beslenme, yavru sayısı, diğer hastalıklar (gıda alımını sınırlayan topallık veya diş hastalığı gibi) da yer almaktadır (Hefnawy et al., 2011). Bu koşullar altında, koyunlar gelişmekte olan yavrularının beslenme ihtiyaçlarını karşılayamaz, daha fazla vücut yağını mobilize eder, bunun sonucunda keton cisimciği üretimi ve hepatik lipidozis ortaya çıkar (Schlumbohm & Harmeyer, 2008).

Kandaki ana keton cisimciği beta hidroksi bütirik asit (BHBA) tir. Kan BHBA seviyeleri süt hayvanlarında negatif enerji balansı (NEB) ve lipid mobilizasyonunun derecesini yansıtır. Bu nedenle BHBA, SKK ve KK'da için tanısal belirteçlerdir (Sordillo & Raphael, 2013). Kandaki BHBA seviyeleri farklı olarak bildirilmiştir. SKK'lı koyunlarda 0,5 mmol/l ile 1,6 mmol/l arasında (Andrews et al., 1997; Anoushepour et al., 2014; Balıkcı et al., 2009; Feijó et al., 2015), KK'lı koyunlarda ise 1,6 mmol/l ile 7 mmol/l arasında bildirilmiştir (Andrews, 1997; Balıkcı et al., 2009; Lacetera et al., 2002). Koyun gibi küçük geviş getiren hayvanlarda yavrularının besin ihtiyacının en yüksek olduğu geç gebelik döneminde ketozis riski altındadır ve tüm vakaların yaklaşık %75'i kuzulamadan önce ortaya

çıkar (Jones et al., 2018).

Yapılan bu araştırma ile Şanlıurfa ili yöresindeki ivesi cinsi koyunların SKK prevalansının ortaya konularak gelecekte yapılacak çalışmalar için yaygınlık verileri sağlanması ve bilimsel literatüre katkıda bulunulması amaçlandı.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Ruminantlarda Karbonhidrat Metabolizması

Ruminantların beslenmesinde karbonhidratlar büyüme, beslenme, ve verim sağlanması için gereken enerjinin yarısından fazlasını sağlar. Glikoz, ruminantlar için birincil enerji kaynağı ve meme bezinde laktoz sentezinde öncüdür. Ruminantların beslenmesinde selüloz ve hemiselüloz içeren lifli yemler ve nişasta bakımından zengin tahıllar başlıca karbonhidrat kaynaklarıdır. Ruminantlarda diyet karbonhidratlarının çoğu rumende mikroorganizmalar tarafından fermente edilir ve tüketilen besinlerdeki karbonhidratlarının sadece %5 ile % 20'si ince bağırsakta sindirilir (Nafikov & Beitz, 2007).

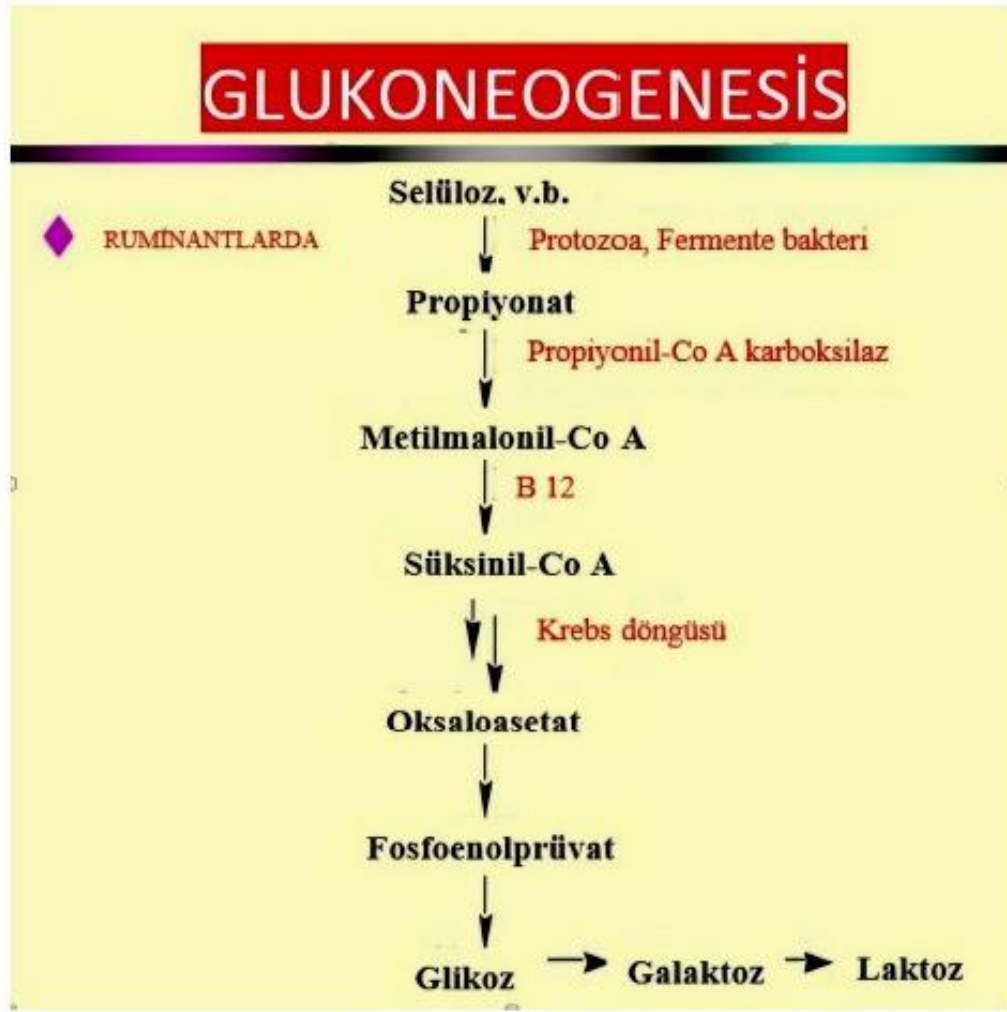
Hayvanlarda besin maddelerinin temini, istikrarlı büyüme metabolizmasının ve üretim performansının sürdürülmesinde kilit rol oynar. Karbonhidratlar bu süreçler için vazgeçilmezdir. Çoğu karbonhidrat, özellikle de selüloz ve nişasta, geniş getiren hayvanların diyetinde doğrudan bulunmaz. Bunun yerine, karbonhidratlar başlıca iki yöntemle sindirilir ve emilir. Birincisi, karbonhidratların rumen mikrobiyal fermantasyonunun ana ürünleri uçucu yağ asitleri (esas olarak asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asitten oluşur), metan, karbondioksit ve amonyaktır. İkinci olarak, ince bağırsakta fermantasyon dışı karbonhidratların hidrolizi, enerji, glikojen ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) sağlayarak glikoz üretir. Fermantasyon dışı karbonhidrat hidrolizinin ilk aşaması, maltoz, maltotrioz ve dekstrini serbest bırakmak için nişastayı hidrolize eden duodenal pankreatik α -amilazın salgılanmasıyla başlar. Daha sonra, küçük polisakkaritler ince bağırsağın epitelyal fırça sınır membranında salgılanan maltaz ve izomaltaz enzimleri tarafından tek tek glikoz parçalarına hidrolize edilir. Son olarak, ince bağırsağın bağırsak lümenindeki glikoz portal dolaşım sistemine taşınır. Ayrıca, karaciğerdeki glukoneogenez enerji temini için büyük miktarlarda glikoz üretir. Uzun süreli açlık veya düşük karbonhidratlı beslenme sırasında, glukoneogenezden glikoz üretimi dolaşımdaki glikozun %90'ını oluşturabilir (Ji et al., 2023).

2.1.1. Glukoneogenezis

Glukoneogenezis (Şekil 2.1), neonatal ve yetişkin ruminantlar için son derece önemlidir çünkü bu hayvanlarda toplam glikoz ihtiyacının sırasıyla, %75 (Donkin & Hammon, 2005) ve %90'ını (Young, 1997) sağlar. Ruminant glukoneogenezisi üzerine yapılan araştırmalarda, propiyonat, valerat, amino asitler, laktat ve gliserolden glikoz üretiminin ruminantlarda her zaman ve hatta laktasyondaki ruminantlarda

daha da önemli olduğunu ve glukoneogenez oranının yemlemeden sonra arttığını göstermiştir. Laktasyondaki bir inekte glukoneogenezin önemini göstermek için, Young (1997) günde 90 kg süt üreten bir süt ineğinin günlük 7,4 kg glikoza ihtiyaç duyduğunu ve bu glikozun 6,6 kg'ının glukoneogenez yoluyla elde edildiğini hesaplayarak glukoneogenezin niceliksel önemini göstermiştir.

Ballard et al. (1969) ruminantların karaciğeri hem tok hem de açlık durumlarında kana glikoz saldıklarını ve pozitif enerji dengesindeyken hem glukoneogenez hem de lipogenezin daha yüksek oranlarda gerçekleştirdiklerini bildirmiştir. Young (1997), ruminant glukoneogenezini çeşitli durumlarla ilişkilendiren ilk bilim insanlarından biridir. İlk olarak, sığır ketozisi ve koyunlarda GT, glikoz veya glukoneojenik eksiklerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. İkinci olarak, süt yağı depresyonu glikoz ve/veya propiyonat fazlalığı ile pozitif ilişkili görünmektedir. Üçüncü olarak, ineklerinin süt üretimi, glikoz mevcudiyeti veya hayvanın karaciğerinin glukoneojenik kapasitesi ile sınırlı görünmektedir. Dördüncüsü ise, monensin gibi bazı yem katkı maddeleri, rumende propiyonat üretimini artırarak büyümeyi ve laktasyon verimliliğini teşvik ettiğini, bu da muhtemelen glukoneogenezin artmasına ve metan üretiminin azalmasına neden olduğunu bildirmiştir.



Şekil 2.1. Glukoneogenezis; ruminantların en büyük glikoz kaynağı olan propionatın glikoza dönüşümü (Alvis ,2014)

2.1.2. Ruminantların Glikoz Gereksinimleri ve Ketozis ile İlişkisi

Ruminantlar, karbonhidratları rumende kısa zincirli uçucu yağ asitlerine fermente eder ve genellikle vücut glikoz ihtiyacının %10'undan daha azı sindirim sisteminde önceden oluşturulmuş glikoz olarak emilir. Bu nedenle, ruminantlar için ana glikoz kaynağı, vücut havuzundaki karbonun %27-59'unu sağlayan ana substrat olan propiyonat ile glukoneogenezden kaynaklanır. Ruminantlarda glukoneogenez esas olarak karaciğerde gerçekleşir ama böbreklerde bu olayda maksimum %15'lik bir paya sahiptir. Açlık sırasında gliserol, yağ dokusunda lipolizis yoluyla kullanılabilir ve açlık durumunda önemli bir substrat haline gelir (Cerrilla & Martínez, 2003).

İyi beslenen hayvanların rumeninden emilen propiyonat miktarı, hayvanların glikoz sentezi gereksinimlerini karşılamak için genellikle yeterlidir (Bergman, 1973). Geviş getiren hayvan dokularında glikoz için metabolik gereksinimleri azaltan

alternatif metabolik yollar gelişmiştir. Bununla birlikte, gebelik ve laktasyon sırasında maternal glikoz kaynağının büyük bir kısmı fetüs ve meme bezi tarafından kullanılabilir. Fetal ruminanttaki glikoz metabolizması, yetişkin bir ruminanttan ziyade ruminant olmayanlara daha çok benzemektedir (Battaglia & Meschia, 1973). Glikoz metabolizmasının koyun fetal oksijen alımının %50'sini oluşturabildiğini ve bunun fetüs için önemli bir enerji kaynağı olduğunu, yağ asidi oksidasyonunun ise oldukça az olduğunu göstermiştir. Fetal büyüme hızı gebeliğin son üç ayında belirgin bir şekilde artar ve buna maternal glikoz kaybındaki artış eşlik eder (O Cerrilla & Martínez, 2003). Christenson ve Prior (1978) ikiz gebeliği olan bir koyunun uterusunun gebeliğin 105. gününde günde 77 g, 121. gününde ise günde 92 g glikoz tüketceğini hesaplamıştır.

Laktasyon, ruminantlarda glikoz metabolizması için en büyük zorluğu teşkil eder. Emziren inek, koyun ve keçilerde glikoz girişinin %60-80'i meme bezi tarafından alınabilir ve propiyonattan elde edilen glikoz oranı %32'den %45'e yükselir (Cerrilla & Martínez, 2003). Horsfield et al. (1974) vücut ağırlığı 459 kg olan ve günde 12,9 kg süt veren ineklerde toplam glikoz alım oranının 2.1g·minimum-1,521 kg ağırlığında ve günde 20,5 kg süt üreten ineklerde ise 6.8g·minimum-1olması gerektiğini bildirmişlerdir. Bergman ve Hogue (1967) koyunlarda alınan glikozun yaklaşık olarak %60'ının laktoz üretimi için kullanıldığı tespit edilmişlerdir. Günde 12-26 kg süt veren süt ineklerinde ise laktoz üretimi glikoz kaybının %40-75'ini oluşturmuştur (Bickerstaffe et al., 1974).

Kaba yemlerle beslenildiğinde glikoz emiliminin yeterli olmaması, yüksek verimli ruminantların metabolik taleplerini karşılamak için glukoneogenezin kullanılmasını zorunlu kılar, bu da metabolik bozukluk tehlikesi anlamına gelmektedir. Süt ineklerinde ve gebe koyunlarda primer ketozisin metabolik bozukluklarının, glukoneogenez hızındaki ve glikoz alımının tedarikindeki dengesizliğin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Karaciğer mitokondrisinde yeterli oksaloasetat seviyelerini korumak için karbon alımının yetersizliği, trikarboksilik asit döngüsü yoluyla asetil CoA'nın oksidasyonunu önler ve keton cisimlerinin oluşumuna yol açar. Bu durum, glikoz talebinin glukojenik besin alımının arzından daha yüksek olduğu durumlarda ortaya çıkar; süt ineklerinde erken laktasyon döneminde ve koyunlarda, özellikle de ikiz veya daha fazla yavru taşıyanlarda gebeliğin son dönemlerinde görülür ve yukarıda bahsedilen metabolik bozukluklarla sonuçlanır (Cerrilla & Martínez, 2003).

2.2. Ruminantlarda Lipit Metabolizması

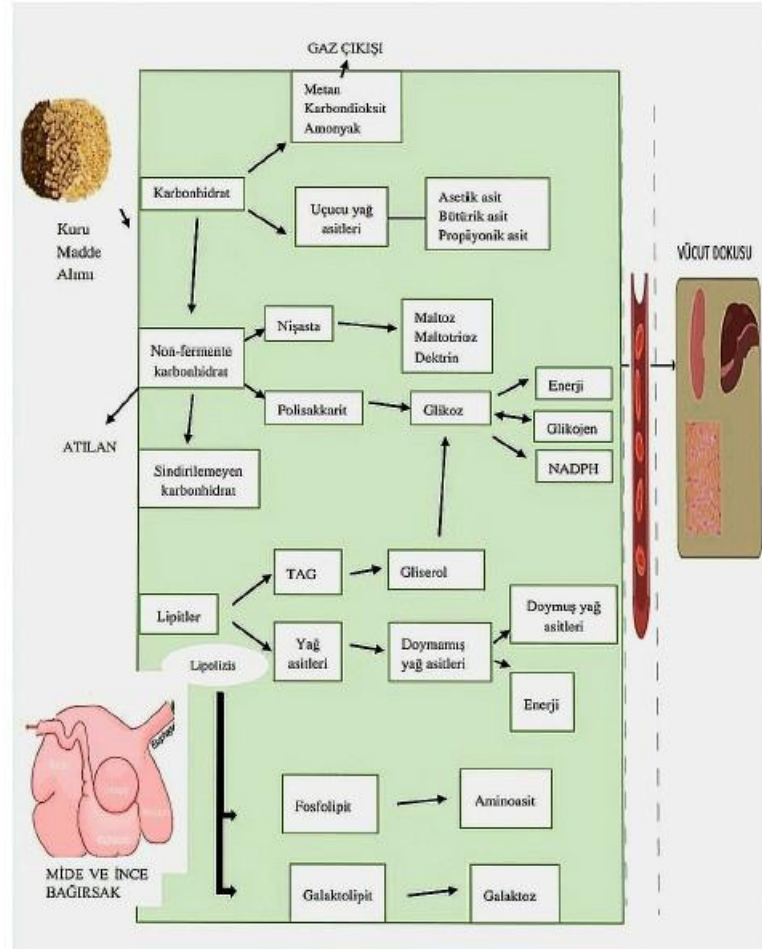
Çiftlik hayvanlarında lipid metabolizması üzerine yapılan araştırmalar, farklı hayvan türlerinde lipogenez için anatomik bölgeleri ve ana karbon ve hidrojen kaynaklarını incelemeye odaklanmıştır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş öncüllerin in vivo ve in vitro deneylerle kullanılmasıyla, laktasyonda olmayan ruminantlarda yağ asidi sentezi için birincil anatomik bölgenin adipoz doku olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, insanlarda ve kuş türlerinde karaciğer birincil bölgedir ve kemirgenlerde ve tavşanlarda hem karaciğer hem de yağ dokusu yağ asidi sentezi için birincil bölgelerdir (Vernon 1981). 1960'ların sonlarında, O'hea ve Leveille (1968) ve Ballard ve Hanson (1967) tarafından yapılan klasik çalışmalar, glikoz ve asetatın sırasıyla domuz ve ruminant adipoz dokularında yağ asidi sentezi için ana karbon kaynakları olduğunu ortaya koymuştur. Smith ve Crouse (1984), asetat yerine glikozun yağ asidi sentezi için birincil substrat gibi görüldüğü sığırların kas içi yağ dokusunda olduğu gibi, substrat özgüllüğünün depo bölgesine göre farklılık gösterebileceğini göstererek Ballard ve Hanson'un "dogma"sına karşı çıkmıştır.

Hanson ve Ballard (1967), ruminant lipojenik dokularında sitrat parçalama enzimi ve malik enzim (NADPH-malat dehidrojenaz) aktivitelerinin sıçanlara kıyasla çok düşük olması nedeniyle glikozun uzun zincirli yağ asitleri için zayıf bir öncül olduğunu açıklayan ilk kişilerdir. Bu nedenle, sitozolde meydana gelen de novo yağ asidi sentezi için sitozolik asetil-CoA'nın ana jeneratörünün glikoz değil asetat olduğu düşünülmüştür. Daha sonra Whitehurst et al. (1978) ile Smith ve Crouse (1984) tarafından elde edilen veriler, düşük glikoliz (glikoz/piruvat) oranlarının ruminant dokularında lipogenez için düşük glikoz kullanım oranlarını açıkladığını, çünkü sitrat bölünme enzim aktivitesi gerektiren sitozolik Asetil-CoA'ya laktat dönüşümünün glikoz kullanımından daha fazla ve asetat için benzer olduğunu öne sürmüştür.

Daha sonra, önceki paragrafta bahsedilen aynı araştırmacılar yağ asidi sentezi için NADPH kaynağını incelemişlerdir. Yağ asidi sentezi için üç ana yol ile sitozolik NADPH üretebilir; pentoz fosfat, malat dehidrojenaz ve izositrat dehidrojenaz (Nafikov & Beitz., 2007). Vernon (1981), bu araştırmacıların birçoğundan elde edilen verileri özetlemiş ve ruminantlarda, yağ dokusunda yağ asidi sentezi için gereken NADPH'nin %50-80 kadarının pentoz fosfat yolu üzerinden glikoz oksidasyonu ile üretildiğini belirtmiştir. NADPH'nin geri kalanı, meme bezinde yağ asidi sentezi için gereken NADPH'nin %50'sine kadarını sağlayabilen izositrat

dehidrojenaz yolu ile üretilir. İzositrat dehidrojenaz yolunun önemi, glikoz oksidasyonunun yokluğunda asetattan yağ asidi sentezi için indirgeyici eşdeğerler sağlayabilmesidir (Bickerstaffe et al., 1974). Ruminantlarda malat dehidrojenaz yolunun NADPH üretimine katkısı, ruminantlarda malik enzim aktivitesinin çok düşük olması nedeniyle önemsizdir (Hanson & Ballard, 1967).

Besin lipitleri rumende biyohidrojenasyon ve lipoliz yoluyla metabolize edilir. Besinlerdeki lipitlerin çoğu rumen mikroorganizmaları tarafından gliserol ve yağ asitleri üretmek üzere tamamen hidrolize edilir. Bu süreçte lipazlar, fosfolipazlar ve mikrobiyal galaktolipazlar triaçilgliseritler (TAG), fosfolipitler ve galaktolipitler dahil olmak üzere kompleks lipitlerin ester bağlarını hidrolize ederek fosfolipitlerden türetilen aminoasitler ve galaktolipitlerden türetilen galaktoza ek olarak esas olarak esterleşmemiş yağ asitleri ve gliserol elde edilmesini sağlar (Urrutia et al., 2020). Lipidlerin hidrojenasyonu, rumene giren ya da TAG'lardan türetilen doymamış yağ asitlerinin mikroorganizmaların etkisiyle doymuş yağ asitlerine dönüştürülmesidir. Doymuş yağ asitleri, biyohidrojenasyon ara ürünleri ve mikrobiyal fosfolipidler esas olarak ruminal biyohidrojenasyondan sonra ince bağırsakta emilim için mevcuttur. TAG, fosfolipitler, kolesterol ve apoproteinlerin sentezi, lenflere salgılanan ve daha sonra torasik kanal yoluyla kan tarafından alınan şilomikronları üretir (Ji et al., 2023).

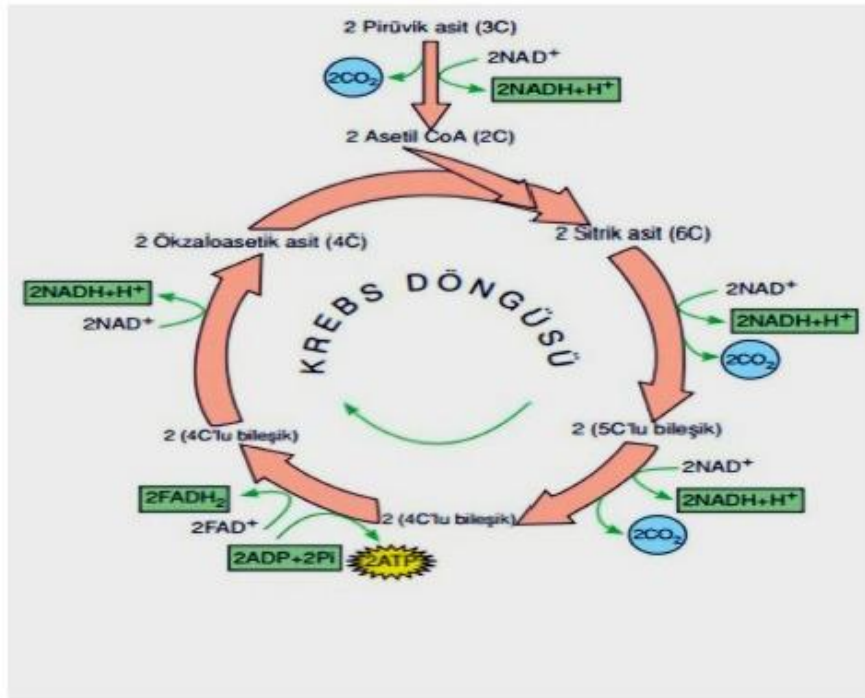


Şekil 2.2. Ruminantlarda glikoz ve lipid metabolizmasının metabolik süreçleri. Yeşil, kuru maddeden besin alımını; sarı, rumendeki besin metabolizmasını; turuncu, ince bağırsaktaki besin metabolizmasını gösterilmektedir (Ji et al., 2023).

2.2.1. Ruminantlardaki Lipid Metabolizmasının Ketozisdeki Değişimleri

Gebeliğin son dönemlerinde ve laktasyonun ilk dönemlerinde, ruminantlarda endokrin ve metabolik durumlarında belirgin değişikliklerle karakterize olmaktadır. Bu dönemde gereksinimler yavru gelişimi ve uterus metabolizmasından süt üretimine kaydıkça enerji gereksinimleri artar. Artan besin gereksinimleri ve bunun yanı sıra yem alımının azalması NEB ile sonuçlanır. NEB farklı derecelerde şiddet gösterir ve bu durum yağ dokusundan yağ asidi mobilizasyonuna yol açan düşük glikoz konsantrasyonu ile ilişkilidir. Bunun sonucunda artan esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) enerji üretmek için karaciğerde oksitlenebilir. Ancak, glikozun eksikliği, NEFA miktarının karaciğer kapasitesini aşması ve/veya trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün (Şekil 2.3) değişmesi durumunda, NEFA tarafından asetoasetat, β -hidroksibütirat (BHB) ve aseton gibi keton cisimleri üretilir (Lisuzzo et al., 2022).

NEFA serbest kaldıktan sonra, enerji üretimi ve yağ sentezi için birçok maternal ve fetal doku tarafından metabolize edilebilir. Dolaşımdaki NEFA, doğum sonrası meme bezinde süt yağı sentezine önemli bir katkıda bulunur ve süt yağının neredeyse yarısına katkıda bulunabilir. Nötr veya pozitif enerji dengesi sırasında, plazma NEFA'sı yükselmediğinde, NEFA süt yağı sentezine yalnızca minimum düzeyde katkıda bulunur. NEFA büyük ölçüde hepatik doku tarafından metabolize edilir. NEFA'nın plazmadan karaciğer tarafından alımı plazma konsantrasyonu ve kan akış hızı ile orantılıdır ve hepatik dolaşımdan geçen NEFA'nın yaklaşık %25'ini oluşturur. Karaciğer tarafından alındıktan sonra, yağ asitleri dört olası kaderle asetil-CoA birimlerine β -oksidlenir: TCA döngüsü yoluyla tam oksidasyon, ketogenez yoluyla eksik oksidasyon, TAG sentezi ve karaciğerden ihraç için çok düşük yoğunluklu lipoprotein olarak paketlenme (ruminant hayvanlarda minimum) veya karaciğer lipidleri olarak depolanmak üzere TAG sentezi. Mevcut asetil-CoA, TCA döngüsünün kapasitesini aştığında, keton cisimciklerinin üretimi ve TAG birikimi artar, bu da ketozis ve yağlı karaciğer sendromunun başlamasına neden olur. Dolaşımdaki keton cisimleri kalp, beyin, karaciğer ve meme dokusu tarafından yakıt kaynağı olarak belirli bir dereceye kadar kullanılabilirken, aşırı kan keton cisimlerinin hayvan sağlığı ve verimliliği üzerinde olumsuz etkileri olabilir (White, 2015).



Şekil 2.3. Trikarboksilik Asit Döngüsü (Özdemir, 2024)

2.3. Ruminantlarda Protein ve Aminoasit Metabolizmasının Ketozise ile Olan İlişkisi

Amino asitler, amino asitlerin doğrusal zincirleri olan proteinlerin yapı taşları olarak önemlidir. Amino asitler yaşamın temel molekülleridir. Amino asitler bir amin grubu, bir karboksilik asit grubu ve farklı amino asitler arasında değişen bir yan zincir içerir. Amino asitlerin katabolizması, TCA döngüsü ara ürünlerine dönüştürür; Böylece da ha sonra karbondioksit (CO₂) ve su (H₂O) ya metabolize edilerek Adenozin trifosfat (ATP) açığa çıkarılabilir veya glikoz üretmek için kullanılabilir. Ayrıca, amino asitlerin oksidatif parçalanması tipik olarak hayvanlar tarafından üretilen metabolik enerjinin %10-15'ini oluşturur, Standart amino asitler farklı karbon ile karakterize edilir, bu nedenle TCA döngüsü ara ürünlerine dönüşümleri genellikle glikolitik veya TCA döngüsü ara ürünleriyle transaminasyonu içerir. 21 standart amino asit altı metabolik ara üründen birine ayrılır: piruvat, 2-oksooglutarat, süksinil-CoA, fumarat, oksaloasetat, asetil-CoA veya asetoasetat Bu nedenle, amino asitler katabolik yollara bağlı olarak iki türe ayrılabilir:

1. Glukojenik amino asitler: Karbon piruvatı, 2-oksooglutarat, süksinil-CoA, fumarat ve oksaloasetata dönüştürülür ve glikoz olarak işlev görürler.

2. Ketojenik amino asitler: Karbon iskeletleri asetil-CoA veya asetoasetata katabolize olur ve bu nedenle yağ asitleri veya keton cisimlerinin üretimine yol açabilir.

Bazı amino asitlerin metabolizması yukarıda listelenen metabolik ara ürünlerden birden fazlasının oluşumuna yol açabilir ve bu amino asitler glukojenik ve ketojenik olan her iki kategoriye de ait olabilir; Örneğin, izolösin katabolizması hem asetil-CoA üretir, bu da onu ketojenik bir amino asit yapar hem de süksinil-CoA üretir, bu da glikoz üretimine yol açar (Newsholme et al., 2019).

Karaciğerde fazla asetil-CoA, açlık sırasında enerji üretimi için kas, beyin ve diğer dokulara taşınan keton cisimlerine (asetoasetat ve BHB) dönüştürülebilir. Karaciğer keton cisimlerini sentezler ancak keton cisimlerinin oksidasyonunda süksinil CoA: asetoasetat CoA transferaz eksikliği nedeniyle keton cisimlerini kullanamaz. Lösin, lizin, triptofan, alanin ve tirozin gibi bazı ketojenik amino asitler, keton cisim sentezi için asetil-CoA üretmek üzere oksitlenebilir. Yağ asitleri açlık, hareket veya yüksek yağ/düşük karbonhidrat diyeti sırasında ana yakıtlardır. Açlık sırasında serum yağ asidi seviyeleri artar ve serum keton cisimleri de artar. 2-3

günlük açlıktan sonra, serum keton cisimleri enerji metabolizması için beyin hücrelerine girmelerini sağlayacak bir seviyeye yükselir ve böylece beynin ihtiyaç duyduğu glikoz miktarını azaltır. Uzun süreli açlık sırasında, keton cisimleri beyinde ana yakıt haline gelir ve kasları glukoneogenez yoluyla glikoz üretimi için kas proteini kullanmaktan kurtarır (Hofer et al., 2022).

2.4. Koyunlarda Ketozis ve Subklinik Ketozis

Koyunlarda ketozis, gebeliğin son altı haftasından itibaren gelişebilen (gebelik toksemisi) ve laktasyonun ilk haftalarına kadar devam eden (laktasyonel ketozis) NEB ile ilişkili metabolik bir bozukluktur. Gebelik döneminde yavru büyümesi için enerji gereksinimi tek doğuran koyunlarda 1,5 kat, ikiz gebeliklerde ise 2 kat artmaktadır. Ketozis ikiz veya çoklu gebeliklerde gelişme riski daha yüksek olması ile karakterizedir. Bu nedenle gebelik toksemisi (ketozis) genellikle ikiz kuzu hastalığı olarak tanımlanır ve iki veya daha fazla yavrusu olan koyunları etkiler (Fiore et al., 2021).

2.4.1. Etiyoloji

Ketozisin ana nedeni, gliseminin azalması ve yağ dokusu lipolizinden NEFA sentezinde artış ile enerjik metabolizmanın değişmesidir (Harmeyer & Schlumbohm, 2006). NEFA'lar TCA döngüsünde tamamen oksitlenebilir, keton cisimlerine (asetoasetat, BHB ve aseton) dönüştürülebilir veya hepatik dokuda TAG içinde esterleştirilebilir (Fiore et al., 2021).

Etiyolojik açıdan bakıldığında hastalık, gebeliğin sonunda karbonhidrat ve yağ metabolizmasının bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir (Edmondson et al., 2012). Bu patolojinin ortaya çıkmasının en önemli nedeni yetersiz beslenme, ikiz ya da çoklu gebelik (gelişmekte olan fetüslerin glikoz ihtiyacının artması) ya da en yaygın olarak her iki faktörün birleşik etkisine bağlı NEB dir. Predispoze faktörler olarak fetüslerin vücut ağırlığı, annenin vücut kondisyon skoru (VKS), yaş, ırk, laktasyon sayısı, besleme şekli, genetik faktörler, yüksek parazitemi seviyesi, immobilizasyon vb. gösterilmiştir (Marutsova, 2015). Navarrei ve Pugh (2002) tarafından özetlenen bir diğer neden de başka hastalıklar veya ani stres sonucu ortaya çıkan anoreksidir. Ermilio ve Smith (2011) ikiz ya da üçüz yavrulara gebe koyun ve keçilerin, tek kuzu taşıyanlara kıyasla sırasıyla 1.8 kat ile 2.4 kat daha fazla enerjiye ihtiyaç duyduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, Bani Ismail et al. (2008), düşük kalorili bir diyetle beslendiklerinde tek ama daha büyük bir fetüs taşıyan koyunlarda da bu durumu gözlemlemiştir. Perry et al. (1994) doğumdan önce ve sonra koyunlarda yaptığı

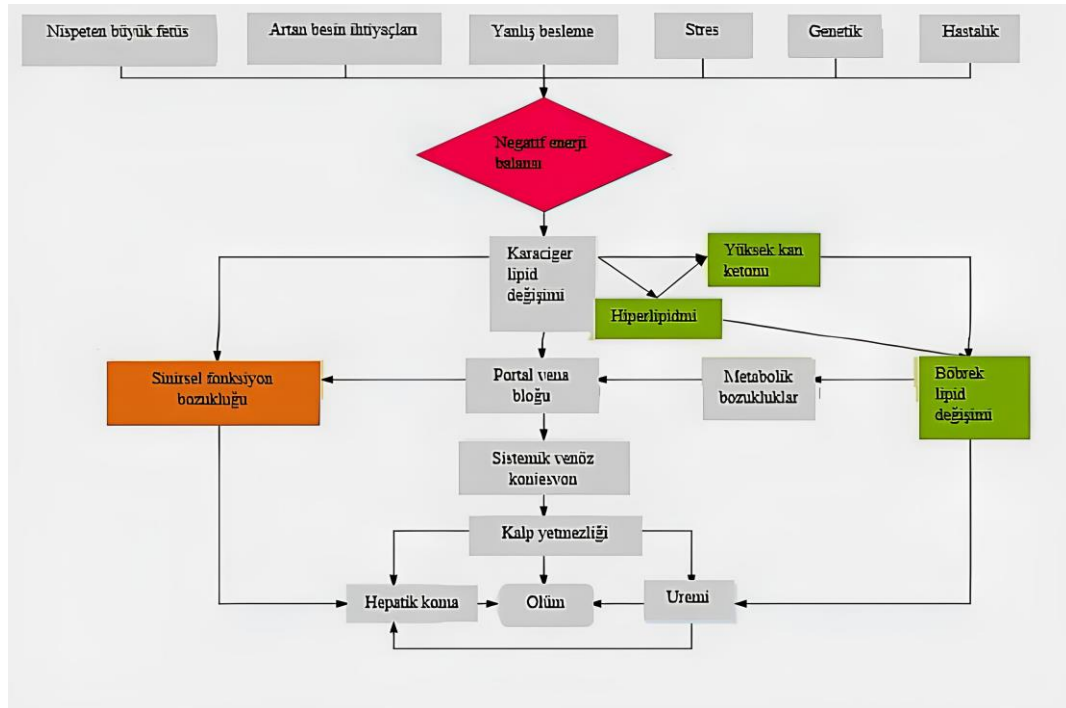
araştırmalar, enerji eksikliğinin laktasyonun başında gebeliğin son dönemlerine göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu, ineklere benzer şekilde koyunların da laktasyonun başında ketozis geliştirmeye duyarlı olduğunu varsaymaktadır (Baird, 1982).

2.4.2. Patogenezis

Koyunlarda ketozis, fetal-plasental ünitenin glikoz ihtiyacıyla ilişkili görünmektedir. Fetüs ve plasentanın enerji ihtiyacı neredeyse tamamen glikoz ve laktat tarafından karşılanır, amino asitlerin ise katkısı daha azdır. Glikoz, uterus ve konseptusun büyüklüğüyle orantılı olarak anne kanından alınır. Fetal-plasental glikoz alımı serum insülin konsantrasyonuna nispeten duyarlıdır, bu nedenle fetal glikoz talebi doğrudan anne tarafından endokrin düzenlemeye tabi değildir. Gebeliğin son dönemlerinde, fetal-plasental glikoz alımı genellikle maternal glikoz arzının yaklaşık yüzde 30 ila 40'ını oluşturur ve bu oran çeşitli maternal glikoz üretim oranlarında sabit kalır. Gebe koyunlar tarafından glikoz üretimi, yeterli yem mevcutsa, genellikle gebelik ihtiyaçlarını karşılamak için yeterlidir. Yem alımı kısıtlandığında, gebe koyunların kan glikoz konsantrasyonu düşer ve hipogliseminin şiddeti, hastaların fetüsler sayısı ve kan glikozu ile ilişkilidir. İkizlere gebe olan koyunlarda daha düşük kan glikozu gelişir konsantrasyonları tek bir fetüse gebe olan koyunlardan daha yüksektir. Bununla birlikte, yetersiz beslenme karşısında bile, koyunların ketozise duyarlılığında önemli farklılıklar vardır. Duyarlı koyunlar, duyarlı olmayan bireylere kıyasla nispeten insüline dirençli olabilir ve bu da iki grup arasında glikoz metabolizmasındaki temel farklılıkları gösterebilir. Ayrıca karaciğerin de insüline glukoneojenik yanıt duyarlı ve duyarlı olmayan koyunlar arasında farklı olabilir. Gebeliğin son dönemindeki duyarlı koyunlar aç bırakıldığında, hepatik glikoz üretiminin neredeyse ölçülemeyecek kadar azaldığı seviyelerinde görülmektedir. Dirençli koyunlarda bu oran normal sınırın hafif altında seyretmektedir. Duyarlı koyunlarda glikoz üretimindeki düşüş, deneysel ketozis amaçlı üretilen rasyonlarla beslenen ineklerde klinik ketoz belirtileri gelişmeden önce meydana gelen glikoneogenez düşüşüne benzer olabilir. Koyun ve ineklerdeki bu gözlemler, ruminant ketozisinin glukoneogenezdeki değişikliklerin bir sonucu olarak geliştiği hipotezini desteklemektedir (Marteniuk & Herdt, 1988).

İnsülin metabolizması GT gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Harmeyer & Schlumbohm, 2006). Gebelik sürecinde, kan plazmasındaki bazal insülin konsantrasyonunun azalması, periferik dokulardaki insülin direnci, glikoz alımına karşı insülin tepkisinin azalması ve glikoz toleransının azalması birçok yazar

tarafından tanımlanabilmektedir (Hay et al., 1988; Petterson et al., 1993; Regnault et al., 2004). Bu değişiklikler, fetal gelişim sırasında annenin yetersiz beslenmesi nedeniyle yeterli besin alamayan hayvanlarda giderek daha fazla gözlenmektedir. Özellikle insülinin lipoliz ve lipogenez üzerindeki modülasyonu ile keton cisimlerinin kullanımının etkisi gebelik toksemisi yönünden önemli görülmektedir. Ancak, insülin eksikliğinin ileri gebelikte ketozis patogenezi üzerindeki rolünün açıklanmasını, insülin tedavi denemelerinin farklı başarı oranları ile sonuçlanması nedeniyle zorlaştırmaktadır (Schleifer, 2009).



Şekil 2.4. Koyunlarda ketozisin patogenezi (Ji et al., 2023).

2.4.3. Klinik Belirtiler

Hastalığın ilk aşamalarında, etkilenen hayvanlar sürüden ayrı düşer. İştah azalır, hayvanlar bilinçsizce dolaşabilirler. Hastalığın bu aşamasında, etkilenen hayvan dışardan bakıldığında hala duyabilir ve yaklaşan bir insan veya köpeği fark edebilir, ancak sürünün geri kalanı gibi koşamaz. Fiziksel muayenede pupiller ve palpebral reflekste azalma görülürken solunum, kalp frekansı ve vücut sıcaklığı normaldir. Rumen hareketliliği bu dönemde genellikle normaldir. Üretici, iyi bir gözlemci değilse veya daha önce etkilenmiş hayvan tecrübesi yoksa, hastalığın bu aşamasındaki hayvanlar genellikle fark edilmez (Marteniuk & Herdt, 1988).

Klinik semptomlar büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Tipik olarak hareket

zayıflığı, halsizlik ve iştahsızlık görülebilir. Ayrıca, hayvanlar sıklıkla salivasyon ve azalmış refleks yanıtı gibi merkezi sinir sistem bozuklukları gösterir. Hastalık gebelik sırasında ne kadar erken ortaya çıkarsa ve yem alımındaki azalma ne kadar uzun sürerse, ölüm oranı o kadar yüksek olur. Etkilenen hayvanların yüzde kırkı yoğun tedaviye rağmen ölmektedir. Hayatta kalan hayvanlarda iyileşme genellikle sadece doğum sonrası gerçekleşir. Kinik ketozis vakalarının yüzde 22'sinde kuzular ya intrauterin ya da doğumdan hemen sonra ölmektedir (Schleifer, 2009).

Hasta koyunlar genellikle diğer hayvanlardan ayrı kalarak tek başlarına dururlar. Yem veya su alımında isteksizlik, vücut kondisyonları zayıflık, yaklaşıldığında hareketsiz kalma ve solunum havasında aseton kokusu gözlemlenir. Eğer vaka ileri seviyedeysse titreme, zayıf pupillar refleksi, sağırılık, hipersalivasyon, diş gıcırdatma ve yatar pozisyon gibi semptomlar gelişir (Vasava et al., 2016).

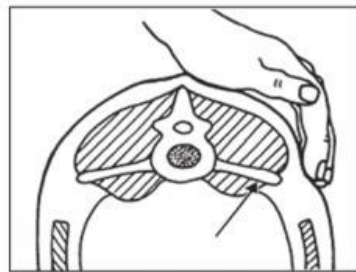
Hastalık klinik seyri boyunca ilerledikçe, hayvanlar daha depresif hale gelir ve sonunda ayağa kalkamazlar. Başın yukarı bakar pozisyonda durması, dişlerin gıcırdatılması ve çenelerin kenetlenmesi söz konusu olabilir. Konvülsiyonlar da meydana gelebilir. Hayvanlar, baş yan tarafa dönük olacak şekilde sternal yatış pozisyonunda kalabilir veya lateral yatış pozisyonuna geçebilir. Tedavi edilmezlerse komaya girerler ve 3 ila 4 gün sonra sessizce ölürlər (Marteniuk & Herdt, 1988).

SKK, keton cisimlerinin sistemik seviyelerinin artmasıyla ilişkili patolojik bir durumdur ancak spesifik klinik belirtiler göstermez. Sağlık ve ekonomik açıdan bakıldığında, SKK daha düşük süt verimine, üreme bozukluklarına, mastitisin uzun süreli ve şiddetli olmasına ve/veya klinik ketozise yol açar (Marutsova, & Marutsov, 2017).

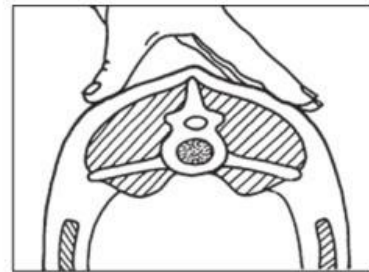
Olumsuz vücut kondisyonu, yaşlılık, obezite ve düşük vücut ağırlığı hastalığın başlangıcı için diğer predispozan faktörlerdir. Geç gebelik döneminde, obezite varlığında, karın boşluğu biriken yağ ve genişleyen bir uterus ile dolar. Rumen boşluğunun yetersizliği nedeniyle, bu koyunlar enerji gereksinimlerini karşılamak için yeterli yem tüketmekte zorlanırlar (Navarre & Pugh, 2002). Vücut kondisyonu kötü olan koyunlar da kendi besin ihtiyaçlarını ve yavrularının enerji ihtiyacını karşılayacak kadar beslenemezler (Freetly & Ferrell, 1998). Bunun nedeni, duyarlı zayıf koyunlara kronik olarak yetersiz rasyon verilmesidir ve artan talepleri karşılamak için giderek daha yetersiz durum karşısında koyun, keton cisimciği üretimi ve hepatik lipidoz ile sonuçlanan bir sürece girer (Kahn, 2005)

Vücut kondisyon skoru (VKS), kas ve yağ gelişiminin durumunu değerlendirir. Puanlama, bel bölgesindeki omurların üzerinde ve çevresinde kaslanma ve yağ birikimi seviyesinin hissedilmesine dayanır. Vücut kondisyonu puanlaması bir koyunun kondisyonunu tanımlar, kullanışlıdır ve basit bir göz değerlendirmesinden çok daha doğrudur (Thompson & Meyer, 1994).

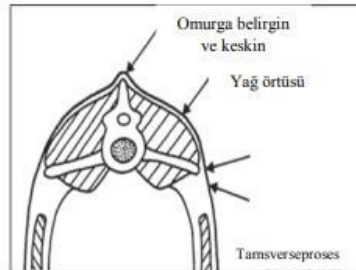
VKS'nin belirlenmesi bir ve beş (1-5) puan aralığında bir ölçek kullanılarak yapılabilmektedir (Şekil 2.6). Vertebra kemiğinin dikine (processus spinosus) ve enine (processus transversus) çıkıntıları arasındaki dolgunluk hissedilerek VKS değerlendirilmektedir. (Şekil 2.5) (Thompson & Meyer, 1994).



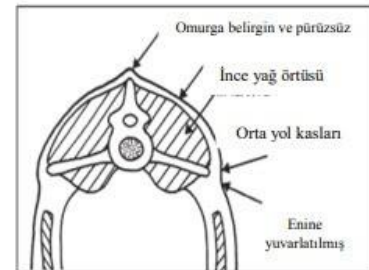
Resim:1 Vertebra kemiğinin dikine



Resim2: Vertebra kemiğinin enine

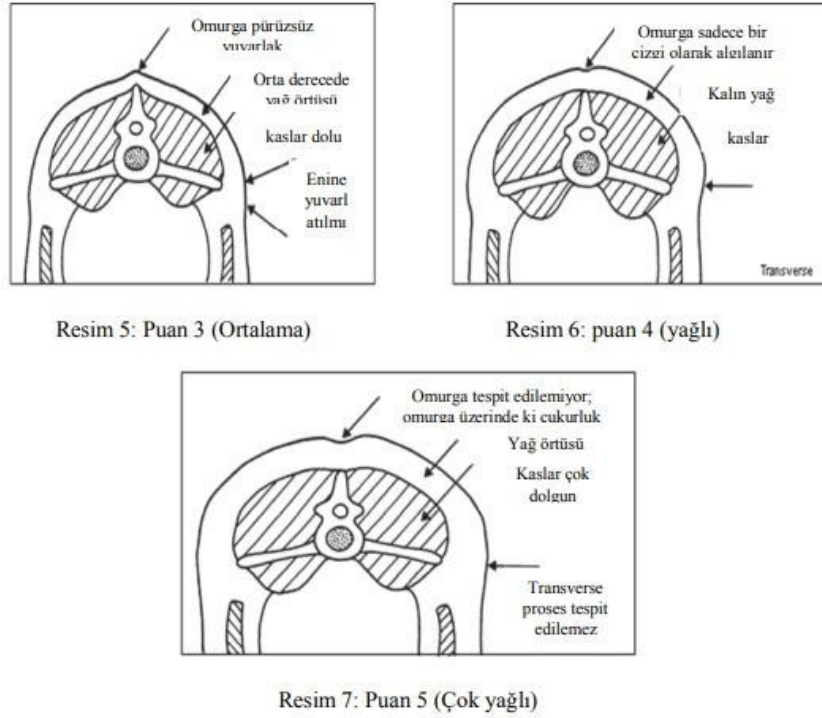


Resim 3: Puan 1 (Zayıflamış)



Resim 4: Puan 2 (İnce)

Şekil 2.5. Vücut kondisyon skoru belirlemede kullanılan yöntem (Thompson & Meyer, 1994).



Şekil 2.6. Vücut kondisyon skoru belirlemede kullanılan yöntem (Thompson & Meyer, 1994).

Gebeliğin 132. gününden itibaren yemden kesilme dönemi de önemli ölçüde ketozisli koyunlarda kilo kaybı ve kondisyon skoru kaybı beklenmektedir (Holst et al., 1986). Yapılan bir çalışmada, sağlıklı ve ketozisli koyunların geç gebelik ve erken laktasyon dönemindeki kondisyon skorlarına bakılmıştır. Her iki grupta bulunan koyunlar da erken laktasyonda kondisyonunda azalma tespit edilmiştir. Ancak ketozisli koyunlar 140 günlük gebelik ile 7 ve 28 günlük laktasyonda ortalamalar karşılaştırıldığında sağlıklı koyunlara göre önemli ölçüde daha yüksek oranda vücut kondisyon puanı kaybettiği bildirmiştir. Ek olarak ketozisli koyunların canlı ağırlıktaki benzer değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (West, 1996)

2.4.4. Laboratuvar Bulguları

Hastalık laboratuvarında kan biyokimyasal testleri ile teşhis edilebilir. Hastalığın erken ve doğru bir şekilde teşhis etmesi gerekir. Derhal ve doğru teşhis konulduğunda hastalıkların tedavisi ve önlenmesi genellikle daha kolaydır (Ji et al., 2023).

Kan pH'sı, pCO₂ değerleri, HCO₃⁻ seviyeleri ve kan baz açığı ve potasyum konsantrasyonları ölü keçilerde hayatta kalan keçilere göre önemli ölçüde daha

düşüktür (Lima et al., 2016). Kısmen keçilerin yemek yememesi ve dolayısıyla diyetten yeterli miktarda potasyum elde edememesi nedeniyle hipokaleminin varlığı açıklanmaktadır. GT'ye sıklıkla asidoz eşlik eder ve bu, keçilerde ölçülmeyen güçlü iyonların yükselmesiyle ilişkili olabilir (Gomez et al., 2020).

Hastalığın ayırıcı tanısında en önemli metot, etkilenen hayvanların kanındaki kalsiyum ve BHBA düzeylerini ölçmektir (Brozos et al., 2011). Gebe koyunların erken doğum sonrası biyokimyasal parametreleri kuzuların prognozu açısından önemli değere sahiptir (Gomez et al., 2015). Fruktozamin, kreatinin, potasyum, laktat dehidrojenaz ve malondialdehit, GT'nin en iyi prognostik göstergeleridir (Iqbal et al., 2022).

Ketozisli koyunlarda kan şekeri genellikle 2 mmol/L'nin altındadır (Fthenakis, 2022). Ketozisli koyunların %15.0'ında hiperglisemi, %30.0'ında normal kan şekeri ve %55.0'ında hipoglisemi vardır (Iqbal et al., 2022). Erken aşamalarda hipoglisemi tanısal bir yardımcıdır; ancak hastalık ilerledikçe koyunlar yatar pozisyonda kalır ve kan şekeri konsantrasyonu artar (Constable et al., 2016).

Fruktozamin ve NEFA, KK ve SKK için en iyi tanısal göstergeleridir. Fruktozamin düzeyleri 0,02 mmol/L'nin altında olduğunda koyunların mortalitesi neredeyse %98'dir. Bu durum fruktozamini iyi bir tanı göstergesi ve aynı zamanda iyi bir prognostik belirteç haline getirir (Iqbal et al., 2022). NEFA konsantrasyonu 0,4 mMol/L'nin üzerine çıkarılabilir (Fthenakis, 2022). NEFA seviyelerindeki artış, yağ dokusunun aşırı mobilizasyonuna neden olan hipoglisemiye bağlanabilir (Ji et al., 2023).

Ketozis, artan idrar keton konsantrasyonları veya artan serum BHBA konsantrasyonları ile belirlenebilir (Ji et al., 2023). Kandaki BHBA seviyeleri farklı olarak bildirilmiştir. SKK'lı koyunlarda 0,5 mmol/l ila 1,6 mmol/l arasında, KK' koyunlarda ise 1,6 mmol/l ile 7 mmol/l arasında bildirilmiştir (Feijó et al., 2015; Balıkcı et al., 2009).

İdrardaki keton cisimlerini ölçmek için ticari kalitatif test şeritleri kullanılır. Pozitif sonuç ketonüriyi gösterir. Laboratuvar da kan BHBA konsantrasyonlarının ölçülmesi, ketozisin teşhisinde altın standarttır. Laboratuvar da BHBA'yı ölçmek için gereken masraf ve zaman nedeniyle GT veya ketozisin tanısı için BHBA ve glikoz konsantrasyonlarının yerinde ölçümleri gereklidir (Ji et al., 2023).

Gebelik toksemisi veya ketozis olan koyunlarda artan laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitesi karaciğer, iskelet kası ve kalp kasındaki hasara bağlı olabilir. Artan aspartat aminotransferaz (AST) ve gama-glutamil transferaz (GGT) aktivitesi karaciğer hasarını gösterir. GT'li keçiler, troponin ve kreatin kinaz (CK) miyokardiyal bant değerlerini önemli ölçüde artıran miyokard hasarına maruz kalabilir. Bu nedenle bazı kan biyokimyası değerleri küçükbaş hayvanlarda ketozis teşhisinde faydalı olabilir (Ji et al., 2023) (Çizelge 2.1) .

Çizelge 2.1. Ketozis sırasında biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler (Ji et al., 2023).

Parametreler	Değişim yönü	Referans aralığı	
PH	↓	7.32–7.5	
– HCO ₃ (mmol/L)	↓	20–29	
BE (mmol/L)	↓	–5–+4	
pCO ₂ (mmHg)	↓	38–45	
Glikoz (mg/dL)	↓	50–80	
NEFA (mmol/L)	↑	<0.400	
BHBA (mmol/L)	↑	<0.600	
Fruktosamin (mmol/L)	↓	1.25–1.36	
Albümin (g/dL)	↓	2.4–3.0	
Kolesterol (mg/dL)	↑	52–76	
Trigliserit (mg/dL)	↑	12.22	
AST (U/L)	↑	60–280	
GGT (U/L)	↑	20–52	
BUN (mmol/L)	↓	8–20	
LDH (U/L)	↑	238–440	
CK (U/L)	↑	8.1–12.9	
Potasyum (mEq/L)	↓	4.7–7.1	
Calsiyum (mEq/L)	↓	11.5–12.8	

2.4.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Ketozisin teşhisi gebelik mevcudiyetine, fiziksel belirtilere, idrarda keton cisimlerinin varlığına ve sürü veya sürünün beslenme ve yönetim geçmişine dayanır. Ayırıcı tanıda arasında hipokalsemi ve ketozis dışındaki etiyolojilerden kaynaklı fetal ölüm yer alır. Hipokalsemi, klinik olarak ketozise birkaç yönden benzer. Her iki durum da koyunlarda gebeliğin son dönemlerinde ortaya çıkar ve yatma ve/veya anormal yürüyüş ve duruş ile karakterizedir. Bununla birlikte, hipokalsemi genellikle ketozisten daha kısa bir başlangıca sahiptir ve genellikle ani efor veya şiddetli yem alımı kısıtlaması dönemlerinden sonra bir sürü veya sürü salgını olarak ortaya çıkar. Bu iki durum, primer hipokalsemi vakalarında genellikle dl başına 6 mg'ın altında olan serum kalsiyum konsantrasyonlarına göre ayırt edilebilir. Hipokalsemi için tedaviye yanıt genellikle hızlıdır. Fakat ketozis için tedaviye yanıt genellikle geri dönüşüzdür (Marteniuk & Herdt, 1988).

Laboratuvar teşhislerinde, hiperketonemi ketozisin en güvenilir göstergesidir. CK, glutamat dehidrojenaz aktivitelerinde artış ve AST ortaya çıkarmaktadır (Schleifer 2009). Glikoz konsantrasyonları büyük farklılıklar gösterir. Henze et al. (1998) vakaların %40'ında hipoglisemi, %40'ında normal glisemi ve %20'sinde hiperglisemi tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, plazmadaki başlangıç BHB konsantrasyonları ile klinik semptomların şiddeti ve mortalite arasında yakın bir korelasyon bulunmuştur. Ancak, bilindiği kadarıyla, klinik olarak ketozisten muzdarip hayvanların plazmada artmış glikoz konsantrasyonları gösterdiği başka bir çalışma yoktur. Diğer çalışmalar KK'da düşük glikoz seviyelerini tanımlamaktadır (Schleifer 2009).

Ketozis geç gebelik, erken ve geç laktasyon sırasında yetişkin koyunları etkileyebilir. Bu bozukluk, koyunların ve kuzuların sağlığını, üretkenliğini etkileyebilir ve ekonomik kayıpları artırabilir. Bu nedenle etkili bir tedavi için erken tanı şarttır. Ayrıca hayvan sağlığı hem performansı hem de sütün kalitesini etkiler. Aslında sütün bileşimi, emzirme sırasındaki derin değişikliklerle birlikte metabolik durumla ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, erken laktasyondaki hayvanların metabolik durumunu tanımlamak ve ketozis başlangıcının teşhisi ve potansiyel biyobelirteçleri tanımlamak için sağlıklı ve hiperketonemik koyunların süt yağ asitleri kompozisyonunu değerlendirilmiştir. Hasta hayvanlarda ortalama BHB ve üre değerleri, sağlıklı hayvanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiş ve daha yüksek hiperketonemi, hipoglisemi ve üremi rapor edilmiştir. Bu bulgular protein ve yağ metabolizmasındaki artışa bağlı subklinik ketozis ile tutarlı olduğu belirtilmiştir.

Önemli yağ asitlerinin SKK için erken biyobelirteçler olarak tanımlanması, farklı inflamatuvar yollar ile NEB durumundaki sistemik fonksiyon bozukluğu arasındaki yakın ilişkili olarak süt yağ asitleri bileşimindeki değişiklikler, TCA, kan akışları, bağışıklık ve sinir sistemleri, hücre fonksiyonları, inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres durumunu göstermiştir (Fiore et al., 2021).

Keton cisimcikleri, kan dolaşımı yoluyla meme dokusuna taşındıktan sonra meme bezlerinde süt oluşumuna ve sentezine katıldığında süt yağı oranı artar. Karaciğer yağlanması ve ketoziste süt yağı oranı artar ve negatif enerji seviyesinde ise süt yağı/protein oranı artar. Ketozis tanısı süt yağı/protein oranına bakılarak belirlenebilir. Süt aseton seviyesi, süt üre nitrojeni ve süt yağı seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken, süt proteini ve laktoz ile negatif korelasyon gösterir. Süt yağı ve protein yapısı beslenme durumunu gösterir. Ketoziste süt yağı genellikle artarken, süt proteini azalır (Atalay 2019).

Klinik ketozis ve SKK'lı sığırlarda yapılan bir çalışmada, düşük laktat ve L-alanin seviyesinin ketozis ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkili olduğu ve gelişen hipogliseminin glikoneogenesis prekürsör eksikliğine bağlı olduğu, ayrıca ketozis teşhisinde, BHBA seviyesinin altın biyobelirteç olduğu, yağ mobilizasyonunun bir indikatörü olan cis-9-hekzadekanoik asitin ise potansiyel diagnostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Gülersoy 2020).

2.4.6. Tedavi

Koyunlarda ketozisin tedavisinde, hayvana enerji ve glikoz tedarikinin artırılmasını ve asidoz ve dehidrasyon gibi sekonder anormalliklerin düzeltilmesini içerir. Olgularda ayağı kalkamama başladığında tedavi genellikle başarılı değildir. Akılcı tedavi rejimleri pahalı ve zaman alıcıdır. Tedaviye başlamadan önce hayvanın değeri ve sahibinin istekleri dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır. Çoğu zaman kafa karıştırıcı ve öngörülemeyen sonuçlar doğuran birçok farklı terapötik yaklaşım benimsenmiştir. İlk araştırmacılar tarafından gözlemlenen tedaviye düzensiz yanıt, hidrasyon, serum elektrolit konsantrasyonları, böbrek fonksiyonu ve asit-baz durumu açısından bireysel vakaların değerlendirilmesindeki başarısızlığın bir sonucu olabilir. Bu koşullar, benzer klinik belirtilere sahip olsalar bile vakalar arasında farklılık gösterir ve muhtemelen tedavinin sonucunu etkiler. Tedaviye başlamadan önce, hidrasyon, hematokrit ile değerlendirilmelidir; serum elektrolit konsantrasyonları, özellikle kalsiyum ve potasyum belirlenmelidir; böbrek fonksiyonu kreatinin konsantrasyonu ile asit-baz durumu serum total CO₂ konsantrasyonu ile

değerlendirilmelidir. Ek olarak, kan glikoz konsantrasyonları değerlendirilmelidir, çünkü ketozis olan birçok koyun, klinik belirtilerin başlamasından sonra hiperglisemik hale gelmektedir. Tam kan sayımı da yararlıdır. Çünkü sepsis varlığının tedavisinde yardımcı olabilir. Dehidrasyon, elektrolit anormallikleri ve metabolik asidoz uygun sıvı tedavisi ile düzeltilmeye çalışılmalıdır (Marteniuk & Herdt, 1988).

Koyunlarda ketozisin tedavisi, hastalığın şiddeti evresine göre zorlayıcı olabilir. Ayrıca, klinik olarak hipokalsemiden ayırt edilmesi güçtür. Genellikle sekonder bir hastalık ile birlikte görülür. Tedavi kapsamında, günde iki kez sodyum propiyonat, kalsiyum laktat ve potasyum klorür ile oral tedavi, kalsiyum boroglukonat, vitamin D3, vitamin E ve selenyumun tek bir subkutan enjeksiyonundan oluşan bir kombinasyon tedavisi, saha uygulamalarında acil tedavi için önerilmektedir (Bickhardt et al., 1998).

Henze et al. (1995) deri altı insülin uygulamasını ekleyerek terapötik başarıda insülinin hiçbir etkinliği gösterilememiştir. Aynı yazarlar tarafından yapılan diğer çalışmalarda, bir iyileşme elde edebilmişlerdir (Henze et al., 1998). Süt ineklerinde ketozis tedavisine benzer şekilde intravenöz glikoz ve fruktoz uygulaması karşılaştırılabilir sonuçlar vermemiştir ve Bickhardt et al. (1998) göre, sıklıkla ortaya çıkan normo ve hatta hiperglisemi nedeniyle hiperglisemik şok riski içermektedir.

Geviş getiren hayvanlarda lipolitik veya ketojenik etkisi olmayan, bunun yerine plazma glikoz konsantrasyonlarında bir artış ve BHB konsantrasyonlarında bir düşüşü tetikleyen glukagon ile yapılan tedavi denemeleri, glukagonun yaklaşık 5 dakikalık kısa yarı ömrü nedeniyle pratik koşullar altında umut verici olmamıştır (Hippen, 2000). Özellikle hastalığın şiddetli seyrettiği olgularda, glukokortikoid uygulaması ile düşük indüksiyonu da düşünülebilir (Bickhardt et al., 2001).

Hastalığın temel sağaltımı, doku seviyesinde glikoz kullanımının keton cisimciklerinin dönüşümünü artıran ve ketoasidoz ile elektrolit bozukluklarını düzelteren glikoz takviyesidir. Şiddetli hipoglisemi vakalarında intravenöz glikoz solüsyonu uygulaması, hastalığın ilerlemesini tersine çevirmeye yardımcı olur. Ancak ketozisi olan kilolu koyunlarda glikoz tedavisi zararlı olabilir. İlave propilen glikol (PG) ve gliserol, ketozisin erken evrelerinde yaygın bir tedavidir. PG ve gliserolün 12 saate bir 100ml uygulanmasıyla oldukça etkili sonuçlar alınabilir. Çünkü biyokimyasal parametreleri çok daha kısa bir sürede normaleştiği

bilinmektedir. 10 mg/kg 2-metil-2-fenoksi-propiyonik asit ve 100 ml PG oral kombinasyonu, yağlı karaciğer ve ketozis tedavisinde etkili olabilir. İntravenöz lizin-glukagon (0.08 IU/kg vücut ağırlığı) ve oral glikoz solüsyonunun (50 g) kombinasyonu da faydalı olabilir. Mekanizması bilinmemekle birlikte, 2.5 mg/kg flunixin megluminin uygulanması koyunların ve kuzularının hayatta kalma oranını artırmaktadır (Ji et al., 2023).

Sığırlarda PG, erken laktasyon döneminde karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine yararlı etkilere sahip glukojenik bir substrattır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada sığırlara geçiş periyodu sırasında uzun süre PG içirilmesinin subklinik ketozis insidensini azaltabileceği ve nihai olarak süt verimini iyileştirebileceği bildirilmiştir. Fakat PG'nin %20'lik sulu çözeltisinin damar içi enjeksiyonu koyunlarda hemoglobinemide ve hemoglobüriye neden olduğu, aynı koşullar altında uygulanan distile su veya %20 gliserolün bu etkileri meydana getirmediği belirtilmiştir. Koyunlarda damar içi olarak kullanılan farmasötik preparatlarda çözücü olarak kullanılan PG hemolize bağlı olarak meydana gelen yan etkilerden kaçınılması için kullanılmaması önerilmiştir (Şahan, 2022).

Şiddetli ketozis durumunda tedaviye etkili bir cevap güçtür. Şiddetli ketoz olgularında kesim/ötenazi yapılması ve sürünün geri kalanının tedavi edilmesi önerilmektedir. Yetiştiriciler kötü prognoza rağmen koyunu tedavi etmeye kararlıysa ketoasidoz ve hipoglisemiye karşı agresif tedavi uygulanmalıdır. Tedaviye başlamadan önce fetüslerin yaşamları kontrol edilmelidir (gerçek zamanlı veya doppler ultrasonlarla). Fetüslerin hayatta olması ve hesaplanan doğum tarihinden itibaren üç gün içinde olması durumunda acil sezaryen düşünülebilir. Fetüs ölürse veya sezaryenden sağ çıkamayacak kadar küçükse, koyunlarda erken doğumu teşvik etmek için deksametazon kullanılır. Fetüslerin ölü olduğu düşünüldüğünde antibiyotik tedavisi önerilir (Ji et al., 2023).

2.4.7. Koruma

Ketozis teşhis edildiğinde veteriner hekimlerin odak noktası, sürüde veya işletmede başka vakaların önlenmesi olmalıdır. Önleyici tedbirler oldukça basit ve etkilidir. Ancak, gebelik ve laktasyon döngüsü boyunca koyunların besin gereksinimlerinin anlaşılmasını gerektirir. Hayvanlar, üreme döngüsünün tüm aşamalarında enerji ve protein gereksinimlerini mümkün olduğunca karşılayacak şekilde beslenmelidir. Üreme öncesinde ve gebeliğin erken dönemlerinde hayvanları aşırı kilo alımının önüne geçmeye özen gösterilmelidir. Fazla kilolu koyun ve keçiler

ketozise eğilimli görünmektedir. Bu durum, yem alımının azalması ve lipolitik uyarılara abartılı bir yanıt verilmesiyle ilişkili olabilir. Rasyon, gebelik/laktasyon aşamasına göre ayarlanmalıdır. Hayvanlar üreme öncesinde aşırı yağlanırsa, gebeliğin ilk 8 haftası boyunca enerji kısıtlı diyetlerle beslenerek vücut kondisyonu azaltılabilir. Ancak, gebeliğin onuncu haftasından sonra yeterli enerjinin sağlanmasına dikkat edilmelidir. Koyunlar gebeliğin son 2 ayı boyunca sürekli artan bir beslenme düzleminde olmalıdır. Gebe koyunlar ve gebe olamayan dişiler yüksek kaliteli kaba yemle beslenmelidir ve gebeliğin son dönemlerinde beslenme genellikle tahıllarla desteklenmesi gerekir. Doğumdan 4 ila 6 hafta önce günde yaklaşık yarım kilo tahılla beslemeye başlamakta fayda vardır. Bu miktar, gebeliğin son 2 haftasında hayvanlar günde yaklaşık bir kilo tahıl alacak şekilde artırılmalıdır. Tahıl alımının yanı sıra protein alımı da ketozisin önlenmesinde önemlidir. Gebeliğin son dönemindeki koyunlar için rasyonda toplam ham protein konsantrasyonları yüzde 11 ile 12 aralığında olmalıdır. Büyük sürülerde yemler, besin içeriği açısından analiz edilmeli ve rasyonlar belirlenen gereksinimlere göre dengelenmelidir (Marteniuk & Herdt, 1988).

Çoğu durumda ketozis annenin beslenme gereksinimleri ile geç gebelik döneminde fetüsün artan gereksinimlerinin dengelenmesiyle önlenabilir. Yetiştiriciler koyunların yönetimini optimize ederek ketozisi önleyebilirler. Birincisi; üreme ortamının iyileştirilmesi ve koyunlarda stresin önlenmesi yararlı olabilir. İkincisi; koyunların aşırı yağ kazanmasını veya kilo vermesini önlemek için diyet beslenmesi değiştirilebilir. Gebe koyunlara yönelik yemler sadece protein, vitamin, mineral ve diğer besin maddelerini içermemeli, aynı zamanda çeşitli besin maddelerinin uygun kombinasyonuna da dikkat edilmeli ve yemdeki besin maddeleri gebe koyunların ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Yetiştirici, gebeliğin ikinci iki ayında, günde 250 g konsantre yem sağlayabilir ve bunu doğumdan iki hafta önce 300-400 g/gün'e çıkarabilir. Üçüncüsü; tek ve çok doğurgan koyunların ayrı ayrı beslenmesi yararlı olabilir. Dördüncüsü; koyunların gebeliği boyunca fizyolojik ve biyokimyasal göstergelerinin izlenmesi, yetiştiricileri erken bir aşamada gebelik ketozisin gelişimi konusunda uyarabilir. Ek olarak, tiroid hormonu, insülin ve glikoz değişikliklerinin izlenmesi, süt ineklerinde gebelik ve emzirmeye yanıt olarak anabolik veya katabolik adaptasyonun değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Bu yöntemlerin koyunlardaki negatif enerji dengesi ve metabolik problemlere de uygulanabileceğini düşünülmektedir (Ji et al., 2023).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Bu tez çalışmasında, Şanlıurfa ilindeki 7 farklı işletmeye gidilerek sürü örnekleme yöntemine göre [bir sürüden en az 12 koyun (Duffield et al., 1997)] toplamda 122 adet ivesi ırkı koyun kullanılmıştır. Bu çalışma, Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ile Tarım ve Orman Bakanlığından alınan izinlerle onaylanmıştır (karar no: 2024/001/06, E-12537823)

3.2. Klinik Muayene

Araştırmaya dahil edilecek koyunların herhangi bir klinik semptom göstermediğinin belirlenmesi için genel klinik muayeneleri yapılmıştır. Bu klinik muayene kapsamında; İnspeksiyon, vücut sıcaklığı, kalp ve solunum sistemi oskultasyonu ve lenf yumruları kontrolü yapılmıştır. Klinik muayene sonrasında araştırmaya dahil edilmesi kararlaştırılan koyunların bazı anamnez ve demografik bilgileri ile birlikte VKS'leri kayıt altına alınmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Oskultasyon ve lenf yumrularının muayenesi

3.3. Vücut Kondisyon Skorlamasının Belirlenmesi

Araştırmaya dahil edilen koyunların VKS'si klinik bulgular kısmında detaylıca belirtilen 1 ile 5 arasında puanlama sistemi kullanılarak yapılmıştır (Thompson & Meyer, 1994) (Şekil3.2).



Şekil 3.2. Vücut kondisyon skorunun belirlenmesi

3.4. Kan Örneklerini Alınması ve BHBA Analizi

Araştırmaya dahil edilen koyunların *V. auricularis* üzerindeki bölge sabunlu su ile köpürtülüp tek kullanımlık traş bıçağı ile tıraşlandı %70'lik etil alkol ile antisepsi yapıldı. Daha sonra tek kullanımlık steril parmak ucu delme aparatı ile punksiyon uygulanarak oluşturulan peteşiyel kanama odağının kan BHBA ölçüm cihazına (CentriVet™ GK Blood Glucose & Ketone Monitoring System, San Diego, USA) takılan Centrivet kan keton şeridi test kitinin (CentriVet™ GK Blood Glucose, Blood Ketone Test Strip, San Diego, USA) (Iwersen et al., 2009; Duffield et al., 2009) ucuna teması ile BHBA ölçümü hasta başında yapıldı (Şekil 3.3). Kan alma işlemi sonrası bölgeye 30-45 saniye pamuk ile kompresyon uygulanarak kanama durduruldu.



Şekil 3.3. Peteşiyel kanama odağı ve kullanılan cihaz ile kiti

3.5. Subklinik Ketozisli Koyunların Belirlenmesi

Bu araştırmadaki koyunlarda eşik kan BHBA değeri 0,5 mmol/L ile 1,6 mmol/L arasında olanlar SKK, <0,5 mmol/L olanlar ise sağlıklı kabul edilmiştir (Andrews et al., 1997; Anoushepour et al., 2014; Balıkcı et al., 2009; Feijó et al., 2015).

3.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için SPSS 2023 programı kullanılmıştır. Araştırma ile not edilen verilerin Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk Testi ile normalite testi yapılmıştır. Normalite testi sonuçlarına göre verilerin normal dağılmadığı tespit edilip, Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizler sonucunda ortanca, standart sapma, minimum-maksimum değer ve değerler arası ilişkinin önemi belirlenmiştir. İlişkinin önemli olması için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Sonrasında, verilerin arasındaki korelasyonların belirlenmesi için Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Pozitif korelasyon katsayısı (r) 0.1 ile 1.0 ölçeğinde ölçüldü (negatif korelasyon -0.1 ile -1.0 ölçeğinde ölçüldü). Zayıf pozitif korelasyon 0,1 ile 0,3, orta pozitif korelasyon 0,3 ile 0,5 ve güçlü pozitif korelasyon 0,5 ile 1 aralığında olacak şekilde belirlenmiştir.

4. BULGULAR

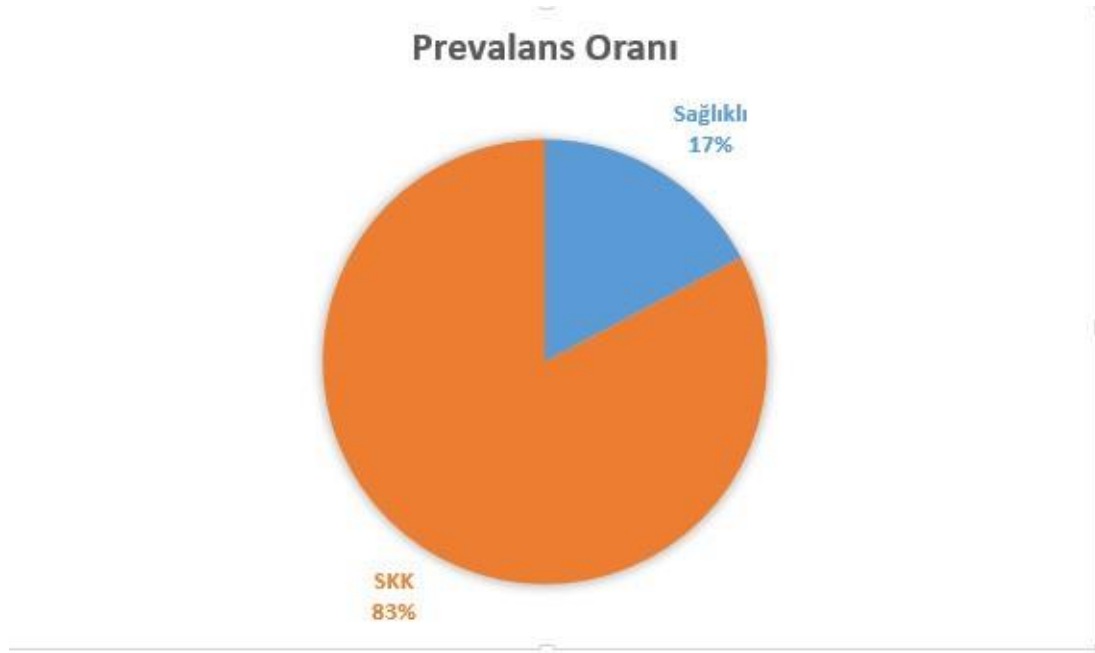
4.1. Demografik Veriler

Çalışma kapsamında alınan 122 dişi koyunun yapılan muayene ve analizler neticesinde %82,8 subklinik ketozis prevalansı (21 sağlıklı, 101 subklinik ketozis) belirlenmiştir (Şekil 4.1). Sağlıklı grupta yer alan olguların 10 adetinde 2-3 aylık gebelik, 11 adetinin ise gebe olmadığı belirlenmiştir. Subklinik ketozis grubunda ise 89 adetinin ≤ 3 aylık gebe olduğu, 12 adetinin ise gebe olmadığı belirlenmiştir. Laktasyon durumunun sağlıklı ve subklinik ketozisli koyunlar arasında istatistiksel olarak önemli ($p<0,001$) olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı grupta yer alan olguların 11 adetinin 3-4 aylık laktasyonda olduğu, subklinik ketozis grubunda ise 12 adetinin 2-5 aylık laktasyonda olduğu belirlenmiştir. Gebelik durumunun sağlıklı ve subklinik ketozisli koyunlar arasında istatistiksel olarak önemli ($p<0,001$) olduğu tespit edilmiştir. Belirlenen gebelik ve laktasyon verileri çizelge 4.1 ile şekil 4.2 ve 4.3'te verilmiştir.

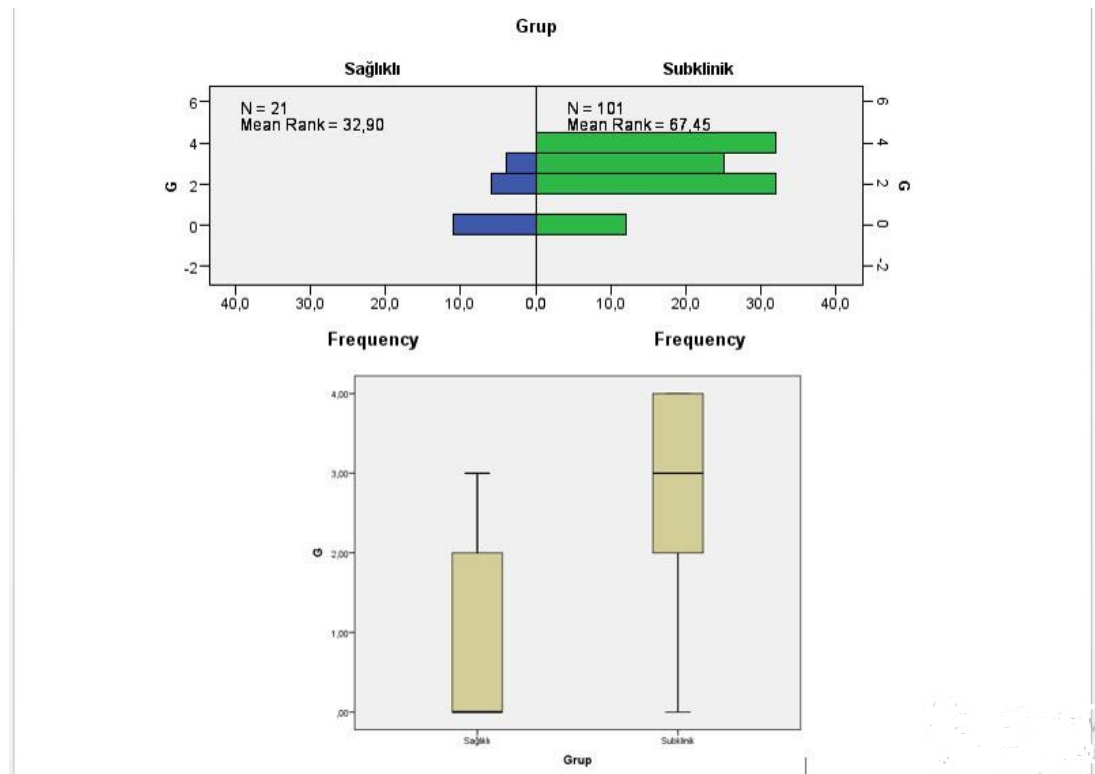
Çizelge 4.1. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait istatistiksel demografik verileri

Parametre	Gruplar		p Değeri
	Sağlıklı (n:21)	Subklinik Ketozis (n:101)	
Gebelik (ay)	0±1,28 (0-3)	3±1,26 (0-4)	0,000
Laktasyon (ay)	3±1,97 (0-4)	0±1,25 (0-5)	0,000

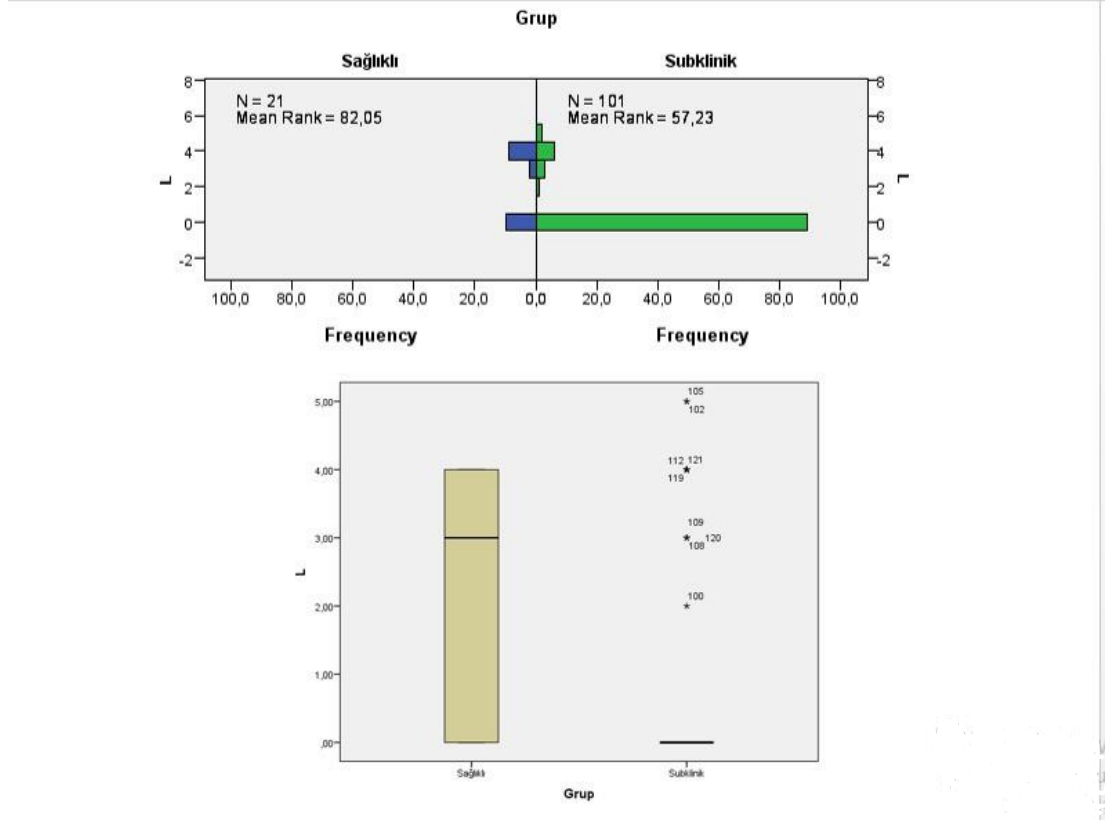
Ortanca değer $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum) gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Dağılım Oranları



Şekil 4.2. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait gebelik verisine ilişkin kutu grafikleri



Şekil 4.3. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait gebelik verisine ilişkin kutu grafikleri

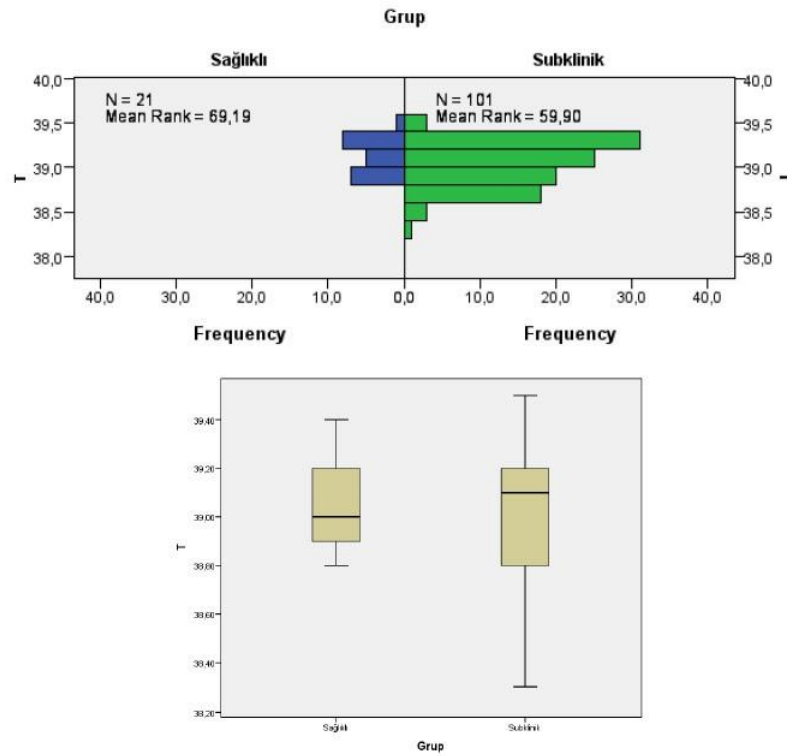
4.2. Klinik Muayene Bulguları

Tez çalışması kapsamında değerlendirilen gruplara ait vücut sıcaklıkları ve solunum frekansları değerleri arasında herhangi bir istatistiksel önem bulunmazken (sırasıyla $p=0,269$, $p=0,995$), kalp frekansında istatistiksel olarak önemli derecede artış tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yapılan inspeksiyon ve lenf yumrularının muayenesinde herhangi bir anormallik tespit edilmemiştir. Çalışma kapsamında değerlendirilen olgulara ait istatistiksel veriler çizelge 4.2 ile şekil 4.4, 4.5 ve 4.6'da gösterilmiştir.

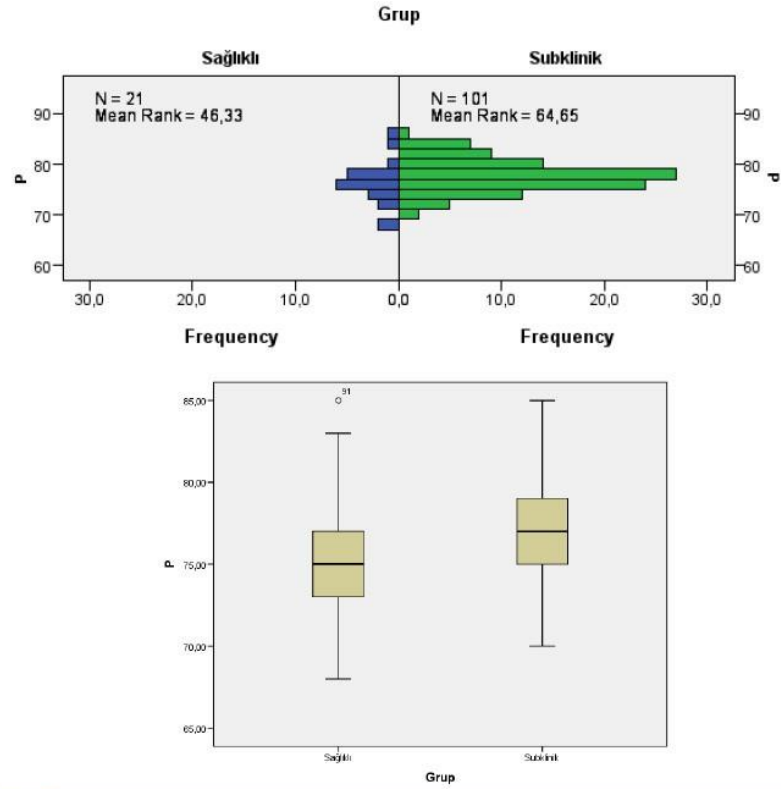
Çizelge 4.2. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait istatistiksel klinik bulgu verileri

Parametre	Gruplar		p Değeri
	Sağlıklı	Subklinik Ketozis	
T (°C)	39±0,18 (38,8-39,4)	39,1±0,25 (38,3-39,5)	0,269
P (Vurum/dk)	75±4,07 (68-85)	77,08±3,33 (70-85)	0,03
R (Solunum/dk)	28±3,9 (22-35)	27±3,41 (19-34)	0,995

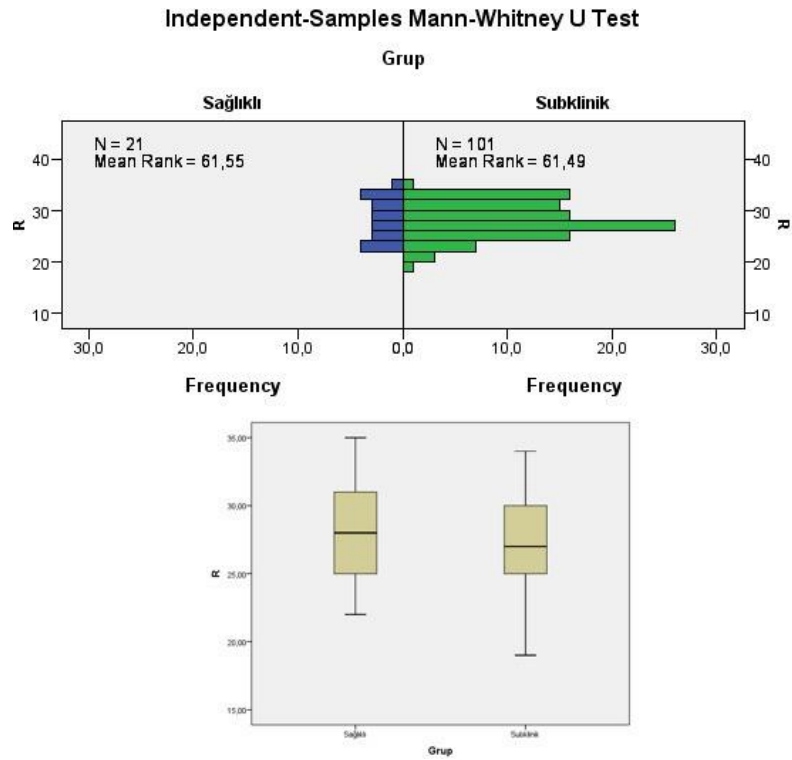
Ortanca değer ± standart sapma (minimum-maksimum) gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait vücut sıcaklığına ilişkin kutu grafikleri



Şekil 4.5. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait kalp frekansına ilişkin kutu grafiği



Şekil 4.6. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait solunum frekansına ilişkin kutu grafiği

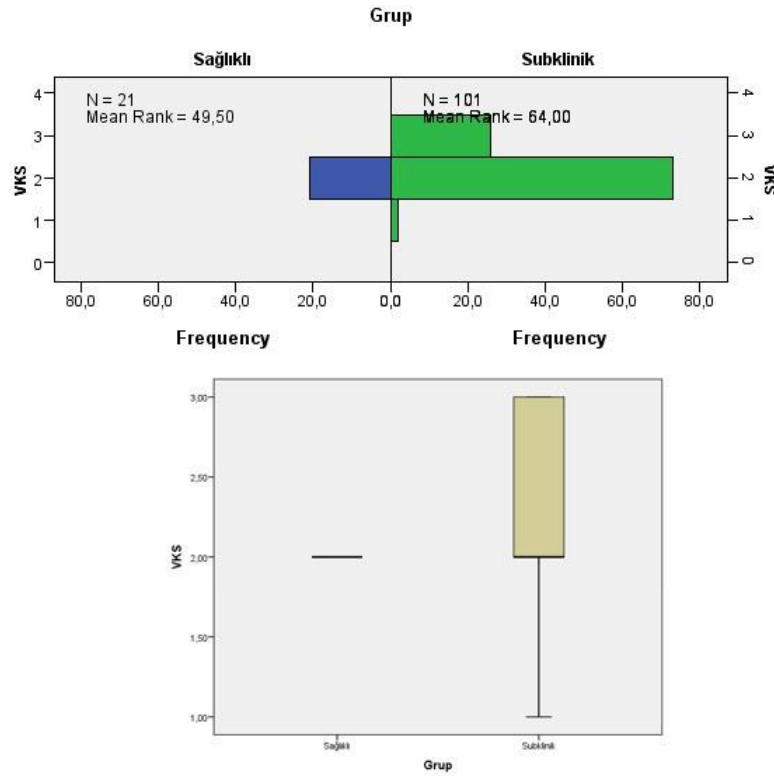
4.3. Vücut Kondisyon Skorlamasına ait Bulguları

Tez çalışması kapsamında değerlendirilen gruplara ait vücut kondisyon skorlarında istatistiksel olarak önemli derecede ($p<0,01$) fark tespit edilmiştir. Tez çalışması kapsamında değerlendirilen gruplara ait vücut kondisyon skorlarının istatistiksel verileri çizelge 4.3 ve şekil 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait istatistiksel VKS verileri

Parametre	Gruplar		p Değeri
	Sağlıklı	Subklinik Ketozis	
VKS	2±0 (2-2)	2±0,47 (1-3)	0,019

Ortanca değer ± standart sapma (minimum-maksimum) gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait VKS verisine ilişkin kutu grafiği

4.4. BHBA Bulguları

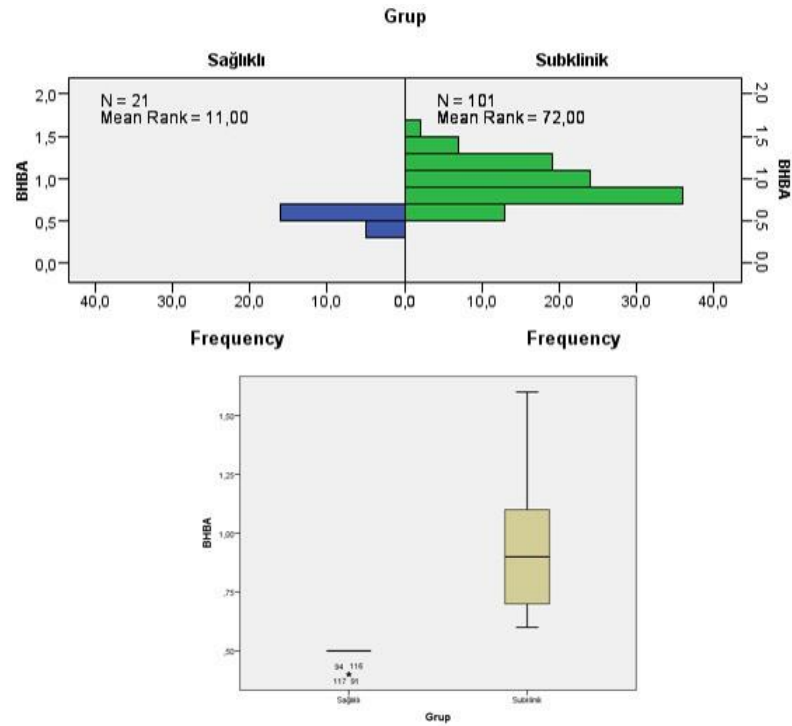
Tez çalışması kapsamında değerlendirilen gruplara ait kan BHBA değerlerinin istatistiksel olarak önemli derecede ($p<0,001$) fark tespit edilmiştir. Tez

çalışması kapsamında değerlendirilen gruplara ait BHBA değerlerine ilişkin istatistiksel verileri çizerge 4.4 ve şekil 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait istatistiksel BHBA verileri

Parametre	Gruplar		p Değeri
	Sağlıklı	Subklinik Ketozis	
BHBA (mmol/L)	0,5±0,04 (0,4-0,5)	0,9±0,23 (0,6-1,6)	0,000

Ortanca değer ± standart sapma (minimum-maksimum) gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Araştırma kapsamında değerlendirilen gruplara ait kan BHBA değerine ilişkin kutu grafikleri

4.5. Korelasyon Bulguları

Tez çalışması kapsamında değerlendirilen koyunların gruplar arası farklılıkları göz önünde bulundurularak gerçekleştirilen korelasyon analizinde çeşitli verilerde istatistiksel olarak önemli derecede ($p<0,05$) veriler arası pozitif/negatif korelasyonlar tespit edilmiştir. Tez çalışması kapsamına alınan koyunların gruplar arası farkları göz önüne alındığında, vücut sıcaklığı ile kalp frekansı arasında orta derecede pozitif ($r=0,433$), vücut sıcaklığı ve solunum frekansı arasında orta derecede pozitif ($r=0,488$), kalp frekansı ile solunum frekansı arasında güçlü

derecede pozitif ($r=0,669$), gebelik ile laktasyon arasında güçlü derecede negatif ($r=-0,787$), gebelik ile VKS arasında orta derecede pozitif ($r=0,376$) ve gebelik ile BHBA arasında orta derecede pozitif ($r=0,353$) korelasyon tespit edilmiştir. Araştırma kapsamında değerlendirilen verilerin korelasyonları çizelge 4.5'te yer almaktadır.

Çizelge 4.5. Araştırma kapsamında incelenen verilerin gruplar arasındaki farklılıkları dikkate alarak yapılan korelasyon analizi sonuçları

Parametre		T (°C)	P (Vurum/dk)	R (Solunum/dk)	Gebelik (Ay)	Laktasyon (Ay)	VKS	BHBA (mmol/L)
T (°C)	Korelasyon	1	0,433	0,488	0,086	-0,046	-0,010	0,125
	Önem		0,000	0,000	0,349	0,620	0,912	0,172
P (Vurum/dk)	Korelasyon	0,433	1	0,669	-0,054	0,001	-0,015	0,057
	Önem	0,000		0,000	0,555	0,992	0,872	0,531
R (Solunum/dk)	Korelasyon	0,488	0,669	1	-0,053	-0,032	-0,073	0,057
	Önem	0,000	0,000		0,563	0,732	0,426	0,535
Gebelik (Ay)	Korelasyon	0,086	-0,054	-0,053	1	-0,787	0,376	0,353
	Önem	0,349	0,555	0,563		0,000	0,000	0,000
Laktasyon (Ay)	Korelasyon	-0,046	0,001	-0,032	-0,787	1	-0,272	-0,160
	Önem	0,620	0,992	0,732	0,000		0,003	0,079
VKS	Korelasyon	-0,010	-0,015	-0,073	0,376	-0,272	1	0,185
	Önem	0,912	0,872	0,426	0,000	0,000		0,042
BHBA (mmol/L)	Korelasyon	0,125	0,057	0,057	0,353	-0,160	0,185	1
	Önem	0,172	0,531	0,535	0,000	0,079	0,042	

Zayıf pozitif korelasyon 0,1 ile 0,3, orta pozitif korelasyon 0,3 ile 0,5 ve güçlü pozitif korelasyon 0,5 ile 1 aralığında olacak şekilde belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Koyunlarda ketozis dünyanın her yerinde görülmektedir. Özellikle yoğun beslenen sürülerde yem maliyetlerine bağlı olarak kuzulama yüzdelerini artırma dürtüsü ile sorun yaygınlaşmıştır. Bir sürüdeki görülme oranı, beslenme yoksunluğunun doğası ve ciddiyeti ile risk altındaki sürünün oranına göre değişmektedir. Klinik seyrin erken dönemlerinde tedaviye başlanmadığı takdirde mortalite yükselmektedir. Tedavi edilmeyen olgularda bu oran %100' çıkabilmektedir (Radostits et al., 2007).

Koyunlarda gebeliğin son 6 ila 4 haftasında gestasyonel ketozis görülür. Bu patolojinin ortaya çıkmasının en önemli nedeni, gelişmekte olan fetüslerin glikoz ihtiyacının artması sonucu oluşan negatif enerji dengesidir (Van Saun, 2000; Schlumbohm & Harmeyer, 2008). Predispoze faktörler olarak; fötüs sayısı ve ağırlığı, vücut kondisyonu, yaş, ırk, laktasyon sayısı, besleme, stres faktörleri vb. bildirilmektedir (Hefnawy et al., 2011). Subklinik ketozisin varlığına dair kanıtlar, küçük ruminantlarda subklinik laktasyonel ketozisi gebelik toksikozisinden ayırmak için nedenlerdir.

Bu tez çalışmasında, Şanlıurfa ilindeki koyunların subklinik ketozis prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 7 farklı işletmeden, sürü örnekleme yöntemine göre seçilen 122 adet koyunda %82,8 prevalans belirlenmiştir. Bazı araştırmalarda koyunlarda GT oranlarını %6,5 ile %37 arasında gözlemlerken (Al- Mujalli, 2008), koyunlarda gebelik sırasında %14,86 ve laktasyon sırasında %13,51 oranında SKK prevalansı bildirmişlerdir (Gupta et al., 2008). Romanya'da 122 koyun üzerine gerçekleştirilen bir araştırmada %46 düzeyinde subklinik ketozis prevalansı belirlenmiştir (Mihai et al., 2023). Hindistan'da bulunan Ballari'de 228 koyun üzerine yapılan bir araştırmada ise %13,16 düzeyinde subklinik ketozis prevalansı belirlenmiştir (Basavanagouda, 2021). Son yıllarda gerçekleştirilen bu iki araştırmanın subklinik ketozisli koyunların seçiminde BHBA'nın alt sınırı olarak 0,8 mmol/L alınmıştır. Bu alt sınırı alırken, herhangi bir bilimsel kaynak gösterilmemiştir. Bu tez çalışmasında ise birçok araştırmacı tarafından belirlenen 0,5 mmol/L alt sınırı baz alınmıştır (Andrews, 1997; Anoushepour et al., 2014; Balıkcı et., 2009; Calderia, 2005; Marutsova & Marutsov, 2018; Feijó et al., 2015). Bu tez çalışmasındaki prevalans (%82,8), bahsedilen araştırmalara göre daha yüksek bir değerde olmasının nedenlerinden biri olarak, bahsedilen alt sınırların farklılığından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde süt sığırları üzerinde gerçekleştirilen birçok subklinik ketozise ilişkin prevalans araştırması olmasına rağmen (Yanar & Aktaş, 2021; Şentürk ve ark., 2016; Başbuğ ve ark., 2014) ülkemizde koyunlara ait, tarafımızca yapılan literatür araştırmalarında (Google akademik, Pubmed, Web of Science) herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Prevalans araştırması niteliğinde olmayan, fakat klinik ve subklinik ketozisli koyunlarda enerji ve lipid metabolizması biyobelirteçlerinin araştırıldığı bir çalışmada, çalışma gruplarının oluşturulması için 500 koyun değerlendirilmiş ve bu koyunlardan 30 tanesi subklinik ketozis grubuna dahil edilmiştir (Öztürk & Mamak, 2023). Buradan çıkarılacak sonuç ile %6'lık bir prevalans değeri oluşturulabilir. Fakat, bu araştırma prevalans bildirmeyen bir çalışma olduğu unutulmamalıdır. Bu tez çalışması Türkiye'de ve Türkiye'nin bir coğrafi bölgesinde koyunlarda subklinik ketozis prevalansı bildiren ilk araştırmadır.

Gebelik ve laktasyon, hayvanların metabolik ihtiyaçlarını yansıtan biyokimyasal kan göstergelerini etkileyen iki dönemdir (Albay ve ark., 2014). Bu tür bozuklukları ve olası subklinik hastalıkları tahmin etmek için metabolik profiller oluşturarak bir süt sürüsündeki biyokimyasal parametrelerin aralıklarını belirlemek gerekir. Küçük ruminantlarda gebeliğin son 6 ila 4 haftasında gestasyonel ketozis görülür. Bu patolojinin ortaya çıkmasının en önemli nedeni, gelişmekte olan fetüslerin glikoz ihtiyacının artması sonucu oluşan negatif enerji dengesidir (Van Saun, 2000; Schlumbohm & Harmeyer, 2008). Predispoze faktörler olarak; fötüs sayısı ve ağırlığı, vücut kondisyonu, yaş, ırk, laktasyon sayısı, besleme, stres faktörleri ve benzerlerini bildirilmektedir (Hefnawy et al., 2011). Koyunlar üzerine yapılan bir araştırmada, subklinik ketozis insidansının gebe koyunlarda %14,28 olduğu tespit edilmiştir (Mihai et al., 2023). Subklinik ketozisli koyunlarda yapılan başka bir araştırmada ise bu oran %14,86 olarak bildirilmektedir (Gupta et al., 2008). Yapılan bu tez çalışmasındaki gebe koyunlarda subklinik ketozis için belirlenen oran %89,9 olarak tespit edilmiştir. Her ne kadar bu oranın yüksek olmasında, araştırmalarda kullanılan BHBA alt sınırının bu tez çalışmasında 0,5 mmol/L (Andrews, 1997; Anoushepour et al., 2014; Balikci et al., 2009; Calderia, 2005; Marutsova & Marutsov, 2018; Feijó et al., 2015), paragrafta anılan araştırmalarda ise 0,8 mmol/L (herhangi bir literatüre dayandırılmamış) farklılığı etkili olsa da, farklı faktörlerin de etkili olabileceği unutulmamalıdır. Diğer çalışmaların sonuçlarıyla kıyaslanabilmesi amacıyla, bu tez çalışmasındaki alt sınır 0,8 mmol/L olarak alındığında, gebe koyunlardaki insidans % 68,7 olarak tespit edilmiştir. Alt sınırın diğer araştırmalara uyarlanmasına rağmen, Şanlıurfa'da gebe koyunlarda subklinik ketozis insidansının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, bölgedeki hayvancılık ekonomisine ne kadar olumsuz bir etkinin oluştuğunu

gösterir niteliktedir. Bu araştırmada sağlıklı grupla subklinik ketozisli koyunlar kıyaslandığında gebeliğin önemli ($p=0,000$) bir parametre olduğu istatistiksel olarak gösterilmektedir. Ayrıca, bu tez çalışmasında yapılan korelasyon analizlerine göre gebelik ile BHBA seviyelerinde orta derecede pozitif yönlü bir korelasyon ($r=0,353$, $p<0,001$) tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak, gebe koyunlarda gebe olmayanlara göre subklinik ketozis insidansı önemli derecede arttığı ve gebelik süreci ilerledikçe bu insidansın artabileceği tespit edilmiştir. Sağlıklı grupla subklinik ketozisli koyunlar laktasyon durumuna göre kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli ($p=0,000$) bir farklılığın olduğu belirlenmiştir. Bu durum, laktasyondaki koyunların laktasyonda olmayan koyunlara göre subklinik ketozis riskinin önemli derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, gebelikte olduğu gibi beklenen bir durumdur. Bu durum, koyunların laktasyon döneminde ketozise yatkın olması ile açıklanabilmektedir (Perry et al., 1994). Konu ile ilgili yapılan benzer araştırmalarda gebe ve laktasyondaki koyunlarda subklinik ketozis prevalansının daha yüksek gözüktüğü bildirilmektedir (Gupta et al, 2008; Marutsova & Marutsov, 2018; Mihai et al., 2023). Gerçekleştirilen tez çalışması ve benzer çalışmalar birbirini destekler niteliktedir. Bu tez çalışmasında, laktasyon ve BHBA seviyesi arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda laktasyon ve BHBA seviyeleri arasında negatif korelasyon ($r=-0,176$) tespit edilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı derecede değildi ($p=0.079$). Bu veriye dayanarak, laktasyon süreci ilerledikçe kan BHBA seviyelerinin azaldığı, erken laktasyon döneminde subklinik ketozis riskinin geç döneme göre daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak önem arz etmediği görülmektedir. Yapılan benzer bir çalışmada, erken laktasyondaki koyunların ketozis riskine daha yatkın olduğu tespit edilmiştir (Marutsova & Marutsov, 2018). Bu tez çalışmasında her ne kadar benzer bir sonuç bulunmuş olsa da istatistiksel olarak önem arz etmediği belirlenmiştir. Bu farklılık, Şanlıurfa'da bulunan koyunlarda subklinik ketozis görülme oranının diğer araştırmalara göre daha yüksek seyretmesi, bölgesel besleme yöntemi farklılıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Optimal VKS'den sapmaların, metabolik hastalıkların gelişmesine ve en yüksek laktasyon süt verimine ulaşamamasına neden olduğu bildirilmektedir (Roche et al., 2015). Yapılan bir araştırmada, koyunların subklinik ketozis ile daha düşük VKS daha yüksek kan BHBA ile negatif korelasyon göstermiştir (Marutsova & Marutsov, 2018). Bu ilişkinin, yüksek kan keton cisimciği konsantrasyonlarının iştahı daha fazla baskılamasından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Doğum sonrası erken dönemdeki kilo kaybı, ketozis gelişimi, süt veriminde azalma, üreme performansında bozulma ve erken embriyonik ölüm riskini yüksek oranda etkilediği

tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, López-Gatius et al., (2002) araştırması ile uyumlu olduğu bildirilmektedir. Anılan ve benzer araştırmacıların sonuçları (Roche et al., 2015), süt hayvanlarının kuruya çıkarken ve kuru dönemdeki obezitesinin ketozis oluşumunda önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Yapılan başka bir araştırmada, subklinik ketozisli koyunların VKS skorlarının sağlıklı olgulara göre hafif derecede daha düşük olduğu bildirilmektedir (Mihai et al., 2023). Bu nedenle VKS, besleme yönetiminin önemli bir değerlendirme parametresi olduğu bildirilmektedir. Bu tez çalışmasında sağlıklı kontrol grubu ile subklinik ketozisli koyun grupları VKS yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede ($p<0,05$) artış gözlemlenmiştir. Ancak, subklinik ketozis grubunda VKS'si sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek çıkan büyük bir kısmın gebe olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca, subklinik ketozisli grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük VKS'li olgular olduğu görülmektedir. Yapılan korelasyon analizleri neticesinde, gebelik ve VKS arasında orta dereceli pozitif korelasyon belirlenmiştir ($r=0,376$). Bu verilere dayanarak, araştırma sonucunda VKS'nin subklinik ketozis nedeniyle artmasından ziyade, gebelik nedeniyle arttığı söylenebilir. Bu durum hariç tutulduğunda, anılan araştırmalarda olduğu gibi, subklinik ketozisli olgularda VKS'nin hafif derecede azaldığı söylenebilecektir.

Koyunlarda subklinik ketozis'de belirgin bir klinik bulguya rastlanılmazken, klinik ketozisde halsizlik, iştahsızlık, kalp, solunum ve vücut sıcaklığı değerlerinde değişimler görüldüğü bilinmektedir (Baird, 1982; Balıkcı et al., 2009; Marteniuk & Herdt, 1988; Öztürk & Mamak, 2023). Subklinik ketozis'de hastalık her ne kadar “subklinik” olarak adlandırılrsa da son yıllarda yapılan araştırmalarda subklinik ketozisli koyunların sağlıklı koyunlara göre bazı klinik bulgu değişimleri barındırdığı bildirilmektedir. Yapılan bir araştırmada sağlıklı, subklinik ketozisli ve ketozisli koyunlar değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda, klinik ketozisli koyunların vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları sağlıklı koyunlara oranla istatistiksel olarak önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. Aynı araştırmada, subklinik ketozisli koyunların vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları sağlıklı koyunlara oranla istatistiksel olarak önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, ketozisli koyunlar ile subklinik ketozisli koyunların kalp frekansı ve vücut sıcaklıklarında herhangi bir istatistiksel fark bulunmaması ile birlikte, ketozisli koyunların solunum frekansı subklinik ketozisli koyunlara oranla istatistiksel olarak önemli derecede arttığı belirlenmiştir (Öztürk & Mamak, 2023). Subklinik ketozisli koyunlarda yapılan başka bir çalışmada ise sağlıklı koyunlara göre vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda bahsedilen değerlerin referans değer içinde kaldığı bildirilmektedir. Ancak, gruplar

arası istatistiksel farktan bahsedilmemiştir (Marutsova & Marutsov, 2017). Bu tez çalışmasında ise klinik ketozisli olgu bulunmamaktadır. Ayrıca, subklinik ketozisli olguların vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları ile sağlıklı koyunların bahsedilen değerleri arasında sadece kalp frekansında istatistiksel olarak önemli derecede ($p=0,03$) artış tespit edilmiştir. Bu tez çalışması ve anılan araştırmalarda bulunan subklinik ketozisli olguların klinik bulguları referans değer içerisinde yer almaktadır. Fakat belirtilen istatistiksel olarak değişimlerin önemli olduğu ve tanı yönünden önem arz edecek nitelikte olduğu düşünülmektedir.

SKK ve KK'li hayvanlarda yüksek kan BHBA konsantrasyonları, ortaya çıkan karbonhidrat eksikliğini ve sitrik asit döngüsünün inhibisyonunu telafi etmek için bir mekanizmadır (Ingvarsen, 2006). Büyük miktarlarda asetil CoA oluşumunun eşlik ettiği aşırı yağ mobilizasyonu durumlarında, yağ asitleri sitrik asit döngüsü yoluyla tamamen metabolize olmaz ve sonuç olarak, asetil CoA asetoasetata dönüştürülür, bu da ya BHBA- dehidrojenaz tarafından BHBA'ya indirgenir ya da kendiliğinden asetona dekarboksile edilir (Roche et al., 2013; Allen & Piantoni, 2013). Ruminantlarda ketozis türünü (subklinik ve klinik) teşhis etmek ve belirlemek için kullanılan temel ve en önemli parametre kan BHBA konsantrasyonudur (Lacetera et al., 2003).

SKK'lı koyunlarda eşik kan BHBA düzeyi 0,5 mmol/L ile 1,6 mmol/L arasında değişirken (Andrews, 1997; Anoushepour et al., 2014; Balıkcı ve ark., 2009; Feijó et al., 2015), KK'lı koyunlarda 1,6 mmol/L ile 7 mmol/L arasındadır (Andrews, 1997; Balıkcı ve ark., 2009; Lacetera et al., 2002). Bazı yazarlar (Panousis et al., 2012) gebelik toksemisi olan koyunlarda laktasyondaki koyunlara kıyasla daha yüksek BHBA seviyeleri bildirmiştir. Romanya'da koyunlar üzerine gerçekleştirilen bir araştırmada gebe, laktasyon başlangıcı ve laktasyon ortası dönemdeki koyunlar SKK yönünden incelenmiştir. Sonuç olarak, gebe koyunlarda ortalama 1.1 mmol/L, laktasyon başlangıcındaki koyunlarda ortalama 1.2 mmol/L ve laktasyon ortası dönemdeki koyunlarda ortalama 1.07 mmol/L olarak tespit edilmiştir (Marutsova & Marutsov, 2018). 2018 yılında Özbekistan'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise gebe koyunlarda subklinik ketozis tespiti için BHBA analizi gerçekleştirilmiştir. Araştırma sonucunda SKK'lı gebe koyunlarda ortalama 1.44 mmol/L düzeyinde BHBA tespit edilmiştir (Salimova, 2018). Romanya'da koyunlarda SKK prevalansının belirlendiği bir araştırmada, gebe koyunlarda ortalama 1.3 mmol/L düzeyinde BHBA tespit edilmiştir (Mihai et al., 2023). Bu tez çalışmasında değerlendirilen SKK'lı koyunlarda ise ortalama 0.9 mmol/L düzeyinde BHBA tespit edilmiştir. Paragrafta bahsedilen diğer araştırmalarda belirlenen BHBA

değerlerine göre bu tez çalışmasındaki BHBA değerinin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bunun önemli nedenlerinden biri ise bahsedilen araştırmalarda sadece gebe koyunlar dahil edilirken, bu tez çalışmasında gebe koyunlar ile birlikte gebe olmayan koyunların da dahil edilmesi olabilir. Gebe koyunların klinik ketozis riski, gebe olmayan koyunlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (Van Saun, 2000; Schlumbohm & Harmeyer, 2008). Bu nedenle sadece gebe koyunların dahil edildiği araştırmalarda BHBA düzeylerinin daha yüksek olması beklenen bir durumdur.

Ülkemizde 70 gebe koyun üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada sağlıklı kontrol, KK ve SKK'lı koyunlar olarak üç gruba ayrıldıktan sonra yapılan analizlerde, SKK'lı koyunlarda 1.90 mmol/L (ortanca değer) BHBA düzeyi saptanmıştır (Öztürk & Mamak, 2023). Bu araştırmada gruplandırmalar gerçekleştirilirken subklinik ketozis grubunun üst BHBA değeri 3.0 mmol/L alınmıştır. Halbuki, SKK'lı koyunlarda eşik kan BHBA düzeyi 0,5 mmol/L ila 1,6 mmol/L arasında değişirken (Andrews, 1997; Balıkçı ve ark., 2009; Anoushepour et al., 2014; Feijó et al., 2015), SK'lı koyunlarda 1,6 mmol/L ila 7 mmol/L arasındadır (Andrews, 1997; Balıkçı et al., 2009; Lacetera et al., 2002;). Bu sebeple diğer araştırmalara ve bu tez çalışmasına göre oldukça yüksek bir değer bildirilmektedir.

6. SONUÇLAR

Koyunlarda ketozis dünyanın her yerinde görülmektedir. Özellikle sürülerde yem maliyetlerine bağlı olarak kuzulama yüzdelerini artırma dürtüsü ile sorun yaygınlaşmıştır. Klinik seyrin erken dönemlerinde tedaviye başlanmadığı takdirde mortalite yükselmektedir. Tedavi edilmeyen olgularda bu oran %100' çıkabilmektedir (Radostits et al., 2007). Ketozisli koyunlarda temel ekonomik kayıplar, etkilenen hayvanların ve yavruların ölümünden, ilaç masraflarından, üretim kayıplarından ve sekonder hastalıkların doğmasından (topallık veya diş ve ağız hastalıkları gibi, beslenmeyi sınırlayan durumlar) kaynaklanmaktadır (Marutsova & Marutsov, 2018).

Bu tez çalışmasında, Şanlıurfa ilindeki koyunların subklinik ketozis prevalansı %82,8 olarak belirlenmiştir. Gebe koyunlarda subklinik ketozis için belirlenen oran ise %89,9 olarak tespit edilmiştir. Bu oran neredeyse 10 koyundan dokuzunun bu hastalıktan mustarip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, diğer ülke ve bölgelere göre bu oran oldukça yüksek seyretmektedir. Şanlıurfa'da bulunan koyunlarda subklinik ketozis görülme oranının diğer araştırmalara göre ciddi derecede daha yüksek seyretmesi, bölgesel besleme yöntemi farklılıkları ve yetersiz besleme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2024 verilerine göre Şanlıurfa, 2.093.967 adet koyun sayısı ile ülkemizde en çok koyun beslenen üçüncü il konumundadır (TÜİK, 2024). Bu nedenle, Şanlıurfa'da koyunlarda görülen bir ekonomik kayıp, ülke ekonomisini etkileyecek durumdadır. Subklinik ketozis hastalığının ciddi ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir. Bu hastalığın prevalansının azaltılmasına yönelik acilen çalışmalar yapılması gerekmektedir. Buna yönelik olarak, bölgedeki koyunlara beslenme programları düzenlemesi ve üreticilerin bu konuda bilinçlendirilmesi oldukça önem ve aciliyet arz etmektedir. Ayrıca, daha geniş çapta sürü taramaları ve ileri analizler içeren araştırmalar yapılarak, altta yatması muhtemel diğer nedenlerin tespit edilmesi gerekmektedir. Sonrasında ise bu nedenlere yönelik gerekli önemler alınmalıdır. Bu sayede, bölgesel ve hatta milli ekonomik kayıpların önüne geçilecek önemli adımlar atılmış olacaktır.

Yapılan bu çalışma ile koyun yetiştiricilerinin subklinik ketozis hastalığının varlığını ve bu hastalığa yakalanma riskinin saha testleri sayesinde erken tanı ile konulabileceği, bu sayede ölüm, yavru kaybı ve ekonomik maliyetlerin önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca koyunlarda subklinik ketozisin önemli bir

metabolik hastalık olduğu vurgulanmış olup ülkemizde bu konu ile ilgili çalışmaların sınırlı olduğundan daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği hastalığın erken tanısı ve ekonomik kayıpların önüne geçilmesi için önem arz etmektedir.

7. ÖNERİLER

Subklinik ketozis hastalığının ciddi ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir. Bu hastalığın prevalansının azaltılmasına yönelik acilen çalışmalar yapılması gerekmektedir. Buna yönelik olarak, bölgedeki koyunlara beslenme programları düzenlemesi ve üreticilerin bu konuda bilinçlendirilmesi oldukça önem ve aciliyet arz etmektedir. Ayrıca, daha geniş çapta sürü taramaları ve ileri analizler içeren araştırmalar yapılarak, altta yatması muhtemel diğer nedenlerin tespit edilmesi gerekmektedir. Sonrasında ise bu nedenlere yönelik gerekli önlemler alınmalıdır. Bu sayede, bölgesel ve hatta milli ekonomik kayıpların önüne geçilecek önemli adımlar atılmış olacaktır. Subklinik ketozis hastalığının varlığını ve bu hastalığa yakalanma riskinin saha testleri sayesinde erken tanı ile konulabilmesi ve bu sayede ölüm, yavru kaybı ve ekonomik maliyetlerin önüne geçilebileceği, ayrıca koyunlarda subklinik ketozisin önemli bir metabolik hastalık olduğu vurgulanmış olup hastalığın erken tanısı ve ekonomik kayıpların önüne geçilmesi için ülkemizde bu konu ile ilgili detaylı çalışmaların yapılması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Al-Mujalli AA (2008) Incidence and clinical study ovine pregnancy toxemia in Al-Hassa Region, Saudi Arabia. *J Anim Vet Adv.* 7:210–212
- Albay, M. K., Karakurum, M. C., Sahinduran, S., Sezer, K., Yıldız, R., & Buyukoglu, T. (2014). Selected serum biochemical parameters and acute phase protein levels in a herd of Saanen goats showing signs of pregnancy toxemia. *59(7)*, 336-342
- Allen, M. S., & Piantoni, P. (2013). Metabolic control of feed intake: Implications for metabolic disease of fresh cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 29(2), 279-297.
- Alvis. (2014). Gluconeogenesis [PowerPoint slides]. SlideServe. <https://www.slideserve.com/alvis/gluconeogenesis>.(accessed on 11 March 2024).
- Andrews, A. H., Holland-Howes, V. E., & Wilkinson, J. I. D. (1997). Naturally occurring pregnancy toxemia in the ewe and treatment with recombinant bovine somatotropin. *Small Ruminant Research*, 23, 191-197.
- Anoushepour, A., Mottaghian, P., & Sakha, M. (2014). The comparison of some biochemical parameters in hyperketonemic and normal ewes. *European Journal of Experimental Biology*, 4(3), 83-87.
- Atalay, H. (2019). Milk fat/protein ratio in ketosis and acidosis. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 143-146.
- Baird, G. D. (1982). Primary ketosis in the high-producing dairy cow: Clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. *Journal of Dairy Science*, 65(1), 1-10.
- Balıkçı, E., Yildiz, A., & Gurdogan, F. (2009). Investigation on some biochemical and clinical parameters for pregnancy toxemia in Akkaraman ewes. *Veterinary Research Communications*, 33(1), 67-76.
- Ballard, F. J., Hanson, R. W., & Kronfeld, D. S. (1969). Gluconeogenesis and lipogenesis in tissue from ruminant and nonruminant animals. *Biochemical Journal*, 113(5), 255-263.
- Bani Ismail, Z. A., Al-Majali, A. M., Amireh, F., & Al-Rawashdeh, O. F. (2008). Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. *Veterinary Clinical Pathology*, 37(4), 434-437.
- Basavanagouda, H. G., Sarangamath, S. P., Kumar, M. A., Ramesh, P. T., Upendra, H. A., & Sagare, R. (2021). Prevalence of subclinical ketosis in sheep in and around Ballari. *The Pharma Innovation Journal*, 10(8), 930-933.
- Başbuğ, O., Akar, Y., & Ercan, N. (2014). The investigation of the prevalence of subclinical ketosis in Sivas region dairy cows. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 30(3), 123-128.
- Battaglia, F. C., & Meschia, G. (1973). Fetal and neonatal physiology. In

- Proceedings of Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium (p. 382). Cambridge University Press.
- Bergman, E. N. (1973). Glucose metabolism in ruminants as related to hypoglycemia and ketosis. *Journal of Dairy Science*, 56(9), 1150-1160.
- Bergman, E. N., & Hogue, D. E. (1967). Glucose turnover and oxidation rates in lactating sheep. *American Journal of Physiology*, 213(6), 1378-1384.
- Bickerstaffe, R., Annison, E. F., & Linzell, J. L. (1974). The metabolism of glucose, acetate, lipids and amino acids in lactating dairy cows. *The Journal of Agricultural Science*, 82(1), 71-85.
- Bickhardt, K., Behrens, H., Ganter, M., & Hiepe, T. (2001). Stoffwechsel-und Mangelkrankheiten. *Lehrbuch der Schafkrankheiten* (4th ed., pp. 105-151).
- Bickhardt, K., Henze, P., & Ganter, M. (1998). Klinische Befunde und Differentialdiagnose bei Ketose und Hypocalcämie der Schafe. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 105(11), 413-419.
- Brozos, C., Mavrogianni, V. S., & Fthenakis, G. C. (2011). Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: Pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 27(1), 105-113.
- Caldeira, R. M. (2005). Monitoring the adequacy of feeding plan and nutritional status in ewes. 125-139
- Christenson, R. K., & Prior, R. L. (1978). Uterine blood flow and nutrient uptake during late gestation in ewes with different number of fetuses. *Journal of Animal Science*, 46(1), 189-200.
- Constable, P. D., Hinchcliff, K. W., Done, S. H., & Grünberg, W. (2016). *Veterinary medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier Health Sciences. pp.13-19
- Donkin, S. S., & Hammon, H. (2005). Hepatic gluconeogenesis in developing ruminants. *Biology of Growing Animals*, 3, 375-390.
- Duffield, T. F., Kelton, D. F., Leslie, K. E., Lissemore, K. D., & Lumsden, J. H. (1997). Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario. *The Canadian Veterinary Journal*, 38(11), 713.
- Duffield, T. F., Lissemore, K. D., McBride, B. W., & Leslie, K. E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of Dairy Science*, 92(2), 571-580.
- Edmondson, M. A., Roberts, J. F., Baird, A. N., Bychawski, S., & Pugh, D. G. (2012). *Theriogenology of sheep and goats*. *Sheep and Goat Medicine* (pp. 150-230). WB Saunders.
- Ermilio, E. M., & Smith, M. C. (2011). Treatment of emergency conditions in sheep and goats. *The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 27(1), 33-45.
- Feijó, J. O., Schneider, A., Schmitt, E., Brauner, C. C., Martins, C. F., Barbosa-

- Ferreira, M., & Corrêa, M. N. (2015). Prepartum administration of recombinant bovine somatotropin (rBST) on adaptation to subclinical ketosis of the ewes and performance of the lambs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 67(1), 103-108.
- Fiore, E., Lisuzzo, A., Tessari, R., Spissu, N., Moscati, L., Morgante, M., ... & Fiore, F. (2021). Milk fatty acids composition changes according to β -hydroxybutyrate concentrations in ewes during early lactation. *Animals*, 11(5), 1371.
- Freetly, H. C., & Ferrell, C. L. (1998). Net flux of glucose, lactate, volatile fatty acids, and nitrogen metabolites across the portal-drained viscera and liver of pregnant ewes. *Journal of Animal Science*, 76(12), 3133-3145.
- Fthenakis, G. (2022). Pregnancy Toxemia in Sheep and Goats—Metabolic Disorders. [(accessed on 9 January 2024)]. Available online: <https://www.merckvetmanual.com/metabolic-disorders/hepatic-lipidosis/pregnancy-toxemia-in-sheep-and-goats>
- Gomez, D. E., Bedford, S., Darby, S., Palmisano, M., MacKay, R. J., & Renaud, D. L. (2020). Acid-base disorders in sick goats and their association with mortality: A simplified strong ion difference approach. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2776-2786.
- Gomez, D. E., Kuthiala, S., Liu, H. L., Durosier, D. L., Cao, M., Burns, P., ... & Frasc, M. G. (2015). Effect of maternal ketoacidosis on the ovine fetus. *The Canadian Veterinary Journal*, 56(8), 863-868.
- Gupta, V. K., Sharma, S. D., Vihan, V. S., & Kumar, A. (2008). Prevalence and changes in haemogram in sub-clinical ketosis in sheep reared under organized farming system. *Indian Journal of Animal Sciences*, 78(5), 453-456.
- Gülersoy, E. (2020). Abomazum deplasmanlı sütçü sığırlarda NMR bazlı serum idrar ve karaciğer metabolom profili. (Doktoze Tezi). Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Hanson, R. W., & Ballard, F. J. (1967). The relative significance of acetate and glucose as precursors for lipid synthesis in liver and adipose tissue from ruminants. *Biochemical Journal*, 105(2), 529-536.
- Harmeyer, J., & Schlumbohm, C. (2006). Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. *Research in Veterinary Science*, 81(2), 254-264.
- Hay Jr, W. W., Lin, C. C., & Mezmarich, H. K. (1988). Effect of high levels of insulin on glucose utilization and glucose production in pregnant and nonpregnant sheep. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 189(3), 275-284.
- Hefnawy, A., Shousha, S., & Youssef, S. (2011). Hematobiochemical profile of pregnant and experimentally pregnancy toxemic goats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 1(8)65-69.

- Henze, P., Bickhardt, K., Fuhrmann, H., & Sallmann, H. (1995). Versuch zur Behandlung der Gestationsketose mit Insulin. Fachtagung Deutsche Veterinarmedizinische Gesellschaft eV, Gießen. S. 92-100
- 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 Series A*, 45(1-10), 255-266.
- Hippen, A. R. (2000). Glucagon as a potential therapy for ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2), 267-282.
- Hofer, S. J., Kroemer, G., & Kepp, O. (2022). Autophagy-inducing nutritional interventions in experimental and clinical oncology. In *International Review of Cell and Molecular Biology*, 373, 125-158.
- Holst, P. J., Killeen, I. D., & Cullis, B. R. (1986). Nutrition of the pregnant ewe and its effect on gestation length, lamb birth weight and lamb survival. *Australian Journal of Agricultural Research*, 37(6), 647-655.
- Horsfield, S., Infield, J. M., & Annison, E. F. (1974). Compartmental analysis and model building in the study of glucose kinetics in the lactating cow. *Proceedings of the Nutrition Society*, 33(1), 9-15.
- Ingvarsen, K. L. (2006). Feeding-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(3-4), 175-213.
- 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 and Production*, 54(6), 338-348.
- Iwersen, M., Falkenberg, U., Voigtsberger, R., Forderung, D., & Heuwieser, W. (2009). Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92(6), 2618-2624.
- 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.
- Jones, A. K., Gately, R. E., Kellogg, T. D., Zinn, S. A., Govoni, K. E., & Reed, S. A. (2018). Evaluation of the Nova Vet Meter for sheep-side monitoring of β -hydroxybutyric acid (BHBA) and description of ewe BHBA during late gestation in three flocks from the Northeastern US. *Research in Veterinary Science*, 118, 491-497.
- Kahn, C. (2005). *The Merck Veterinarian Manual* (9th ed., pp. 828-830). Merck & Company, Incorporated.
- Lacetera, N., Bernabucci, U., Ronchi, B., & Nardone, A. (2003). Physiological and productive consequences of heat stress. Interaction between climate and animal production (pp. 45-59).

- López-Gatius, F., Santolaria, P., Yaniz, J., Rutllant, J., & López-Béjar, M. (2002). Factors affecting pregnancy loss from gestation day 38 to 90 in lactating dairy cows from a single herd. *Theriogenology*, 57(4), 1251-1261.
- Lacetera, N., Franci, O., Scalia, D., Bernabucci, U., Ronchi, B. and A. Nardone (2002). Effects of nonesterified fatty acids and BHB on functions of mononuclear cells obtained from ewes. *Am. J. Vet. Res.* 63, 414-418.
- Lima, M. S., Silveira, J. M., Carolino, N., Lamas, L. P., Pascoal, R. A., & Hjerpe, C. A. (2016). Usefulness of clinical observations and blood chemistry values for predicting clinical outcomes in dairy goats with pregnancy toxemia. *Irish Veterinary Journal*, 69, 1-9.
- Lisuzzo, A., Fiore, F., Harvatine, K., Mazzotta, E., Berlanda, M., Spissu, N., ... & Fiore, E. (2022). Changes in plasma fatty acids profile in hyperketonemic ewes during early lactation: A preliminary study. *Scientific Reports*, 12(1), 17017.
- 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.
- Marutsova, V., & Marutsov, P. (2017). Clinical and hematological studies in sheep with subclinical and clinical ketosis. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*.2(3), 37–44
- Marutsova, V., & Marutsov, P. (2018). Subclinical and clinical ketosis in sheep: Relationships between body condition scores and blood β -hydroxybutyrate and non-esterified fatty acids concentrations. *Traditional and Modern Veterinary Medicine*, 3, 30-36.
- Mihai, A., Mincă, N. A., Ioniță, C., Turbatu, R. M., & Ioniță, L. (2023). Study of an episode of subclinical ketosis in a sheep farm in Southern Romania. *Scientific Works. Series C, Veterinary Medicine*, 69(1), 12-19.
- Nafikov, R. A., & Beitz, D. C. (2007). Carbohydrate and lipid metabolism in farm animals. *The Journal of Nutrition*, 137(3), 702-705.
- Navarre, C. B., & Pugh, D. G. (2002). Diseases of the gastrointestinal system. *Sheep & Goat Medicine* pp. 69-88.
- Newsholme, P., Stenson, L., Sulvucci, M., Sumayao, R., & Krause, M. (2019). Amino acid metabolism. *Comprehensive Biotechnology*, 10, 3
- O'hea, E. K., & Leveille, G. A. (1968). Lipid metabolism in isolated adipose tissue of the domestic pig pp.1081-1089
- Ortega Cerrilla, M. E., & Mendoza Martínez, G. (2003). Starch digestion and glucose metabolism in the ruminant: A review. *Interciencia*, 28(7), 380-386.
- Özdemir, M. (2024). Krebs-döngüsü. Retrieved from <https://mesutozdemir.org/enerji->

metabolizmasi/krebs-dongusu/ (accessed on 12 March 2024).

- Öztürk, M., & Mamak, N. (2023). Current energy and lipid metabolism biomarkers in sheep with subclinical and clinical pregnancy toxemia. *79* (3), 123-129
- Panousis, N., Brozos, C., Karagiannis, I., Giadinis, N. D., Lafi, S., & Kritsepi-Konstantinou, M. (2012). Evaluation of Precision Xceed® meter for on-site monitoring of blood β -hydroxybutyric acid and glucose concentrations in dairy sheep. *Research in Veterinary Science*, 93(1), 435-439.
- Perry, K. W., Janes, A. N., Weekes, T. E., Parker, D. S., & Armstrong, D. G. (1994). Glucose and L-lactate metabolism in pregnant and lactating ewes fed barley- or ground maize-based diets. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 79(1), 35-46.
- Pettersson, J. A., Dunshea, F. R., Ehrhardt, R. A., & Bell, A. W. (1993). Pregnancy and undernutrition alter glucose metabolic responses to insulin in sheep. *The Journal of nutrition*, 123(7), 1286-1295.
- Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2007). A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats (10th ed., pp. 2045-2050). Saunders.
- Regnault, T. R., Oddy, H. V., Nancarrow, C., Sriskandarajah, N., & Scaramuzzi, R. J. (2004). Glucose-stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-esterified fatty acid concentrations. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2, 1-10.
- Roche, J. R., Bell, A. W., Overton, T. R., & Loores, J. J. (2013). Nutritional management of the transition cow in the 21st century—a paradigm shift in thinking. *Animal Production Science*, 53(9), 1000-1023.
- Roche, J. R., Meier, S., Heiser, A., Mitchell, M. D., Walker, C. G., Crookenden, M. A., ... & Kay, J. K. (2015). Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(10), 7164-7182.
- Salimova, I. (2018). Metabolic parameters in pregnant sheep with subclinical ketosis. *Baziz Scientific Research Journal*. 49-51
- Schleifer, A. C. (2009). Peripartale Adaptationen der Insulinsensitivität und der Glucoseutilisation bei Schafen unter Berücksichtigung rassebedingter Unterschiede zwischen schwarzköpfigen Fleischschafen und Finnschafen (Doctoral dissertation). Hannover: Tierärztliche Hochschule.
- Schlumbohm, C., & Harmeyer, J. (2008). Twin pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxaemia. *Research in Veterinary Science*, 84(2), 286-299.
- Smith, S. B., & Crouse, J. D. (1984). Relative contributions of acetate, lactate and glucose to lipogenesis in bovine intramuscular and subcutaneous adipose tissue. *The Journal of Nutrition*, 114(4), 792-800.

- Sordillo, L. M., & Raphael, W. (2013). Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 29(2), 267-278.
- Şahan, A. (2022). Sağlıklı sütçü sığırlarda farklı dozlarda uygulanan propilen glikolün klinik bulgular, oksidatif stres, hematolojik ve bazı metabolik parametreler üzerine olan etkilerinin araştırılması. (Doktora Tezi). Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Şentürk, S., Cihan, H., Mecitoğlu, Z., Çatık, S., Demir, A. G., Kasap, S., & Topal, O. (2016). Prevalence of ketosis in dairy herds in Marmara, Aegean and Mediterranean regions of Turkey. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 63*(3), 283-288.
- Thompson, J. M., & Meyer, H. H. (1994). Body condition scoring of sheep. *Journal of Animal Science*.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2024). İstatistik veri portalı. <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=tarim-111&dil=1> (Erişim Tarihi 10 Temmuz 2024)
- Urrutia, O., Mendizabal, J. A., Alfonso, L., Soret, B., Insausti, K., & Arana, A. (2020). Adipose tissue modification through feeding strategies and their implication on adipogenesis and adipose tissue metabolism in ruminants. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3183.
- Van Saun, R. J. (2000). Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(10), 1536-1539.
- Vasava, P. R., Jani, R. G., Goswami, H. V., Rathwa, S. D., & Tandel, F. B. (2016). Studies on clinical signs and biochemical alteration in pregnancy toxemic goats. *Veterinary World*, 9(8), 869-873.
- Vernon, R. G. (1981). Lipid metabolism in the adipose tissue of ruminant animals. *Lipid metabolism in ruminant animals* pp. 279-362
- West, H. J. (1996). Maternal undernutrition during late pregnancy in sheep. Its relationship to maternal condition, gestation length, hepatic physiology and glucose metabolism. *British Journal of Nutrition*, 75(4), 593-605.
- White, H. M. (2015). The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows. *Animals*, 5(3), 793-802.
- Whitehurst, G. B., Beitz, D. C., Pothoven, M. A., Ellison, W. R., & Crump, M. H. (1978). Lactate as a precursor of fatty acids in bovine adipose tissue. *The Journal of Nutrition*, 108(11), 1806-1811.
- Yanar, K. E., & Aktaş, M. S. (2021). Periparturient dönemde süt sığırlarında sıklıkla görülen subklinik metabolik hastalıklara güncel yaklaşımlar. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 10*(1), 304-315.
- Young, J. W. (1977). Gluconeogenesis in cattle: Significance and methodology. *Journal of Dairy Science*, 60(1), 1-15.