



**Gebe Tavşanlarda Deneysel Ketozis Olgularında Fetal Umbilikal Arter Doppler Uygulamalarının Diagnostik Etkinliğinin İncelenmesi<sup>\*,\*\*</sup>**

Şaziye URAL, Güneş ERDOĞAN

Anan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Aydın-TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada deneysel ketozis oluşturulan gebe tavşanlarda fetal Doppler ultrasonografi ile fetal dolaşım üzerindeki değişikliklerin tespiti ve umbilikal arter (UA) Doppler indekslerinin tanı değerinin araştırılması amaçlanmıştır. Materyal olarak; 14 adet sağlıklı Yeni Zelanda ırkı gebe dişi tavşan kullanıldı. Gebe hayvanlardan, ketozis grubundaki (n=7) tavşanlar gebeliğin son trimesterinde beş gün boyunca aç bırakılarak ketozis induksiyonu yapıldı. Kontrol grubundaki (n=7) hayvanlar ise normal şekilde beslenmeye devam edildi. Ketozis induksiyonuna gebeliğin 25±1 günlerinde başlanıp, hastalığın kesin tanısı günlük idrar örneklerinin strip muayenesinde keton cisimciklerinin varlığına göre yapıldı. Her iki çalışma grubunda beş gün boyunca günlük alınan venöz kan serum örneklerinden glukoz ve Beta-hidroksi bütirat ( $\beta$ -HBA) değerleri kaydedildi. Ek olarak; gebelik toksemisinin olası fetal hemodinamik etkisini tespit etmek için UA'deki kan akımı Doppler ultrasonografi ile incelendi. UA pulsatilite (PI) ve rezistans indeks (RI) değerleri sol abdomenin en kaudalinde gözlenen yavru üzerinden kaydedildi. Çalışma sonunda doğumlar normal olarak ve yardımsız gerçekleşti. Ölçümler sonucunda ketozis grubunda kan glukoz ve  $\beta$ -HBA değerlerinde önemli oranda artış görüldü ( $P<0.05$ ). Bununla birlikte; UA Doppler indeks değerlerinde gruplar arasında önemli bir farklılığa rastlanmadı ( $P>0.05$ ). Ayrıca diastol sonu blok, ters akım ve sistol sonu çentiklenme de görülmeydi. Sonuç olarak; gebeliğin son trimesterindeki ketozisli gebe tavşanlardaki fetal UA Doppler ultrasonografi indekslerinde tanı değeri taşıyabilecek önemli bir farklılığa rastlanmamıştır. Elde edilen bulguların gebelik toksemisi olgularında fetal dolaşımın alternatif yöntemlerle izlenmesi konusunda yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Fetal Doppler, ketozis, tavşan

**Evaluation of the Diagnostic Effectiveness of Fetal Umbilical Artery Doppler Applications in the Case of Experimental Ketosis in Pregnant Rabbit**

**Summary:** It was aimed to determine the changes in the fetal blood flow in experimental ketosis cases via Doppler ultrasonography and determine the diagnostic value of umbilical artery (UA) Doppler indices in pregnant rabbits. Fourteen healthy, pregnant, New Zealand rabbits were used. Pregnant rabbits in the ketosis group (n=7) were feed deprived during five days of third trimester for ketosis induction. The control group (n=7) animals were feed regularly. The ketosis induction was started at 25±1 days of pregnancy and the definitive diagnose were performed based on the presence of ketone bodies in daily urine samples via strip inspection. Daily serum levels of serum glucose and Beta-hidroksi butirate ( $\beta$ -HBA) were recorded during five days. Besides, UA blood flow was examined with Doppler ultrasonography for detecting of haemodynamic effects of pregnancy toxemia. UA Doppler pulsatility (PI) and resistance indices (RI) were recorded from the most caudal fetus in the left uterus horn. Parturitions were occurred normally and without any assistance. After measurements, the blood level of glucose and  $\beta$ -HBA were increased in ketosis group ( $P<0.05$ ). Although no significant difference was in UA Doppler indices between study groups the end diastolic block, reverse flow and end systolic notching were detected ( $P>0.05$ ). In conclusion, any significant difference in fetal UA Doppler indices that could be used as diagnostic value was not detected in ketosis cases of rabbits in last trimester. It is considered that the findings might be helpful for advances in alternative fetal monitoring in pregnancy toxemia cases.

**Key words:** Fetal Doppler, ketosis, rabbit

Geliş Tarihi/Submission Date : 20.12.2016  
Kabul Tarihi/Accepted Date : 19.09.2017

\* Bu çalışma Anan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 14015 no'lu proje ile desteklenmiştir.

\*\* Bu çalışma VI. Uluslararası Katılımlı Türk Veteriner Jinekoloji Derneği Kongresi'nde sunulmuştur.

**Giriş**

Çeşitli türlerde gebelik döneminde karbonhidrat ve uçucu yağ asit metabolizmasının bozulması sonucu oluşan ketozis gebelik toksemisi ile sonuçlanır (5,6,22,26,30). Hastalık ileri gebelik döneminde büyük fetal yük ve/veya beslenme düzeyindeki azalmanın yarattığı negatif enerji

dengelessizliği nedeniyle daha çok koyunlarda (18,21,32,33,38), daha az oranda ineklerde görülmekte (33), ayrıca tavşan, kobay faresi, köpek, gelincik gibi monogastrik türlerde de rastlanmaktadır (1,3,9,23,27,29).

Gebe tavşanlarda görülen ketozis olguları gebeliğin son haftasında veya doğumdan bir-iki gün önce şekillenir. Hastalığın etiolojisinde gebeliğin son trimesterinde fetal karbonhidrat gereksiniminin yetersiz besleme ya da hiperfötasyon nedeniyle maternal yolla karşılanamaması ilk sırada yer alır. Bununla birlikte, obezite ve hareket yetersizliğinin etkili olduğu da düşünölmektedir (2,34). Doğum sonrasında ise yeni yavrulayan dişilerin yetersiz ya da düşük enerjili rasyonlarla beslendiği durumlarda da hastalık ortaya çıkmaktadır. Midede kıl topaklarının oluşumu yem tüketimini azaltarak gebelik toksemisine neden olabilir (39). Gebelik toksemisi görülen tavşanlarda kas tonusunda zayıflama, iştahsızlık, taşipne, nefes ve idrarda aseton kokusu gözlenmektedir (34). Bu hayvanlarda yağlı karaciğer sendromu ve safra kesesinde büyüme görülür (39). Otopside en önemli bulgular, karaciğer ve böbrekte yağlanmadır (2).

Obstetrik alanda Doppler ultrasonografi pratik ve hızlı bir şekilde uygulanması, noninvaziv olması ve fetüsler hakkında gerçek zamanlı sonuçlar vermesi açısından önemli bir ön tanı aracıdır. Son yıllarda teknolojik gelişmelere paralel olarak veteriner obstetrik alandaki çalışmalar hız kazanmış, özellikle evcil hayvanlarda maternal ve fetal damarların hemodinamik açıdan değerlendirilmesi mümkün olmuştur (4,10,13,25,28,31,37). Fetal izlem sırasında yapılacak Doppler ultrasonografi çeşitli patolojilerin tanısı ve sağıtım protokolünün belirlenmesinde etkili bir ön tanı yöntemidir. Gebe tavşanlardaki fetal monitorizasyon ise veteriner hekimlikte oldukça yeni bir araştırma konusudur (8,31). Bununla birlikte; tavşan plasentasının hemokoriyal-diskoidal yapısının kadın plasentas ile uyumlu olması nedeniyle tıp hekimliğinde de deneysel çalışmalarda tercih nedenidir (7,12).

Sunulan çalışmada deneysel ketozis oluşturulan gebe tavşanlarda Doppler ultrasonografi ile UA kan akımının incelenmesi ve hastalığın Doppler indeksleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### **Gereç ve Yöntem**

Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Kliniđi'nde gerçekleştirildi. Çalışma materyalini 14 adet

sağlıklı Yeni Zelanda ırkı diş tavşan oluşturdu. Çalışma sırasında yapılacak klinik uygulamalar Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun B.30.2.ADÜ.0.00.00.00/0.50.04/2011/101 nolu onayı ile yapılmıştır. Fertilitesi önceden belirlenmiş olan aynı ırktaki erkek bireylerle kontrollü olarak çiftleştirilen tavşanlara aynı gün ovulasyonu desteklemek amacıyla 0.2 ml/IM Buserelin enjekte edildi. Gebelik tanısı 9. günlerde 8 MHz mikrokonveks problu transabdominal ultrasonografi ile yapıldı ve haftalık muayeneler ile tüm gebelikler izlendi.

Çalışma materyali randomize şekilde iki eşit gruba ayrıldıktan sonra ketozis grubundaki (n=7) gebe tavşanlar gebeliğin 25±1 günlerinde başlamak üzere beş gün boyunca aç bırakıldı. Kontrol grubundaki (n=7) hayvanlar normal şekilde beslenmeye devam edildi. Bu süreçte her iki gruba ait klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Bu amaçla tüm tavşanlardan denemenin ilk gününden (0. Gün) başlayarak beş gün boyunca 24 saat arayla kulaktan venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj sonrası serum örnekleri çıkartılarak glukoz ve Beta-hidroksi bütirat ( $\beta$ -HBA) değerleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Glikoz için ticari kit ile Sinnowa BS 3000P çift okumalı fotometre,  $\beta$ -HBA için ise ticari kitle Shimadzu 1601 spektrofotometre cihazı kullanıldı. Bununla birlikte tavşanlardan günlük idrar örnekleri alınarak strip muayene gerçekleştirildi ve keton cisimciklerinin tespiti ile hastalığın kesin tanısı yapıldı.

Umbilikal arter kan akımının incelenmesi için çalışmanın 0-5. günlerinde günde bir kez Pie Medical My-Lab30 (Esaote@- İtalya) ultrasonografi cihazı ile transabdominal ultrasonografi yapıldı. Bu amaçla sol abdomenin en kaudalinde gözlenen yavruya ait göbek kordonunun orta kısmındaki serbest noktadan Pulsed Wave (PW) Doppler ölçümleri yapılarak pulsatilite (PI) ve rezistans (RI) değerleri kaydedildi. Ölçümler alınmadan önce, en az üç düzenli kardiak siklus eğrisinin gözlenmiş olmasına dikkat edildi. Muayene işlemleri sırasında fetüs ve/veya annenin hareketlendiği ya da solunum hızının arttığı durumlarda uygulamaya ara verildi. Yine çekimler sırasında maternal - fetal dokularda oluşacak termal ve kavitasyon etkisini en aza indirmek için 30 sn ölçüm sonrası en az 60 sn ara verildi. İnsonasyon açısının 20°nin üzerinde olan pozisyonlardaki ölçümler değerlendirme dışı bırakıldı.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistikî yön-  
den incelenmesi, Minitab-16 programında Stu-  
dent t testi yapıldı.

### Bulgular

Çalışma materyalinde gebelik süreci boyunca  
hayvanlarda herhangi bir genel ve reproduktif  
sorunla karşılaşılmadı. Gebelik süresinin fizyo-

**Tablo 1.** Gruplara göre günlük ortalama serum glukoz değerleri (mmol/ml)

Günler	Kontrol Grubu (n=7)	Ketozis Grubu (n=7)	P
1. gün (mmol/ml)	2.31 ± 1.75	6.52 ± 0.86	*
2. gün (mmol/ml)	2.38 ± 1,8	3.83 ± 2.35	*
3. gün (mmol/ml)	2.23 ± 1.82	6.46 ± 0.66	*
4. gün (mmol/ml)	3.04 ± 1.57	6.28 ± 0.46	*
5. gün (mmol/ml)	2.87 ± 2.32	6.09 ± 1.89	*

Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Beş gün boyunca kontrol ve ketozis gruplarında ölçülen serum glikoz de-  
ğerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.\*:  
P<0.05

**Tablo 2.** Gruplara göre günlük ortalama serum β-HBA değerleri (mmol/l)

Günler	Kontrol Grubu (n=7)	Ketozis Grubu (n=7)	P
1. gün (mmol/l)	0.03 ± 0.01	1.1 ± 0.05	*
2. gün (mmol/l)	0.02 ± 0	0.41 ± 0.41	*
3. gün (mmol/l)	0.12 ± 0.07	1.17 ± 0.5	*
4. gün (mmol/l)	0.07 ± 0.05	1.77 ± 1	*
5. gün (mmol/l)	0.18 ± 0.17	1.76 ± 1.09	*

Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Beş gün boyunca kontrol ve ketozis gruplarında ölçülen serum glikoz de-  
ğerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. β-HBA: Beta-hidroksi bütirat  
\*: P<0.05

**Tablo 3.** Gruplara göre günlük ortalama UA PI değerleri

Günler	UA PI			UA RI			P
	Kontrol Gru- bu (n=7)	Ketozis Gru- bu (n=7)	P	Kontrol Gru- bu (n=7)	Ketozis Grubu (n=7)	P	
1. gün	1.54 ± 0.08	1.63 ± 0.16	-	0.8 ± 0.02	0.8 ± 0.03	-	
2. gün	1.61 ± 0.14	1.68 ± 0.22	-	0.81 ± 0.02	0.82 ± 0.05	-	
3. gün	1.64 ± 0.18	1.84 ± 0.22	-	0.81 ± 0.03	0.83 ± 0.04	-	
4. gün	1.77 ± 0.06	1.85 ± 0.31	-	0.83 ± 0.02	0.83 ± 0.05	-	
5. gün	1.73 ± 0.22	1.58 ± 0.26	-	0.81 ± 0.04	0.8 ± 0.41	-	

Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Kontrol ve ketozis gruplarından elde edilen 5 güne ait PI ve RI ölçümleri  
arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. UA: umbilikal arter, PI: pulsatilite, RI: rezistans indeksi  
-: P>0.05

lojik sınırlarda  $29 \pm 0.2$  gün sonlanmasını takiben tüm doğumlar normal ve müdahalesiz bir şekilde gerçekleşti. Yavruların anneleri tarafından reddedilme riski göz önünde bulundurularak elle temas mümkün olduğunca engellendi. Doğan yavrularda makroskopik bakıda herhangi bir anomali ve patolojiye rastlanmadı. Postpartum süreçte anne tavşanlarda herhangi bir sağlık sorunu ile karşılaşılmadı.

Ketozis indüksiyonu sırasında gruptaki tüm tavşanlarda hareketlerde yavaşlama, uyuşukluk ve taşipne gözlemlendi. Denemenin ilk gününden (0.gün) itibaren beş gün boyunca hayvanlardan alınan venöz kan serum örneklerinden elde edilen glukoz ve  $\beta$ -HBA verileri istatistikî olarak değerlendirilip, aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. İstatistiksel yönden kontrol grubu ile ketozis grubu karşılaştırıldığında; ketozisli tavşanlardaki serum glukoz düzeyinin önemli oranda yükseldiği görülmektedir ( $P < 0.05$ ) (Tablo 1).

Tüm günlere ait ölçümler istatistikî açıdan değerlendirildiğinde ketozis grubundaki serum  $\beta$ -HBA düzeyinde anlamlı artış görülmüştür ( $P < 0.05$ ) (Tablo 2). Ketozis grubunda belirgin bir şekilde  $\beta$ -HBA değerlerinin yükselmesi, hayvanlarda açlığa bağlı olarak deneysel ketozis oluştuğunu doğrulamıştır. Çalışma gruplarına ait günlük ortalama fetal UA PI ve RI değerleri aşağıda sunulmuştur (Tablo 3). Her iki çalışma grubunda da UA PI ve RI değerlerinde istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ).

#### **Tartışma ve Sonuç**

Gebelik toksemisi başlıca koyunlar olmak üzere tüm ruminantlarda görülebilen, anne ve yavru kayıplarına neden olan önemli bir metabolik hastalıktır. Hastalığın tanısı ve tedavisinde kullanılan klinik ve laboratuvar bulgular akademisyenler ve saha hekimleri tarafından etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak gelen vakalarda sadece maternal verilerin değerlendirilmesi, hastalığın yavrularda yarattığı patolojik etkilerin tam olarak belirlenememiş olması dikkat çekicidir. Literatürde tavşan fetusları ile ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmüştür (3,8,16,31).

Gebe tavşan modeli plasental yapısının kadınlarla benzerliği, bakım ve besleme kolaylıkları ve kısa süren gebelik süresi gibi nedenlerle gebelik fizyolojisinin tanınması bakımından önemlidir. Sunulan çalışmada koyun ve keçilerdeki gebelik toksemisinin tanısında yeni yöntemlerin varlığı araştırılmış ve bunun için tavşan fetus modeli kullanılmıştır. Polisca ve ark. (31),

tavşan fetuslarında incelenen damarların gebeliğin 10 gününden önce tanımlanamayacak kadar küçük olduğunu ve Doppler ultrasonografi verilerinin güvenilir olmadığını işaret etmişlerdir. Sunulan çalışmada benzer şekilde gebeliğin 9. gününden itibaren PI ve RI değerlerinin ölçümleri yapılabilmektedir. Görüntüleme cihazlarındaki teknolojik ilerlemeler göz önüne alındığında ilerideki çalışmalarda bu sınırı birkaç gün daha geriye çekmek mümkün olabilir.

Çalışma süresince PI ve RI kayıtlarındaki olası değişimlerin tespiti üzerine yoğunlaşmış olsa da ölçümler sırasında öngörülemediği ve mevcut ketozis ile ilgili olabilecek diğer patolojik bulgulara da rastlanılmamıştır. Tüm çalışma materyalinde gebelik sürecinde UA Doppler ölçümleri sırasında diastol sonu blok, ters akım görüntüsü ya da sistol sonu çentiklenme (notch) gibi patolojik olduğu kanıtlanmış ve rutin uygulamalarda ki alarm görüntülerinin hiçbiri gözlenmemiştir.

Gebe kobay, rat ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda sınırlı beslenme ve/veya aç bırakılma ile ketonemi göstermesi geçmiş çalışmalardaki indüksiyon süreci ile uyumludur (19). Sunulan çalışmada tavşanlardan alınan idrar örneklerindeki hızlı test sonuçlarında ketonürinin şekillendiği görülmüştür. Gebelik sırasında ve laktasyonun başlangıç döneminde, koyunlarda serum glukoz düzeyinin değişim göstermediği görülmekle birlikte (15), gebe koyunlardaki serum glukoz düzeylerinin gebe olmayan veya laktasyon dönemindekilere göre düşük olduğu da görülmüştür (17). Sunulan çalışmada ketozis grubundaki tavşanların kan glukoz düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek olmasının, ketozis indüksiyonu sırasında oluşan strese bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın ilk günü ketozis grubunda  $\beta$ -HBA düzeyinde belirgin azalma, ilerleyen günlerde yerini artışa bırakmıştır. Sunulan çalışmada ketozis grubunda belirgin bir şekilde  $\beta$ -HBA değerlerinin yükselmesi, hayvanlarda açlığa bağlı olarak deneysel ketozis oluştuğunu göstermektedir. Sunulan çalışmada ketozis grubunun  $\beta$ -HBA düzeyinin yüksek olması literatür çalışmalar ile uyum göstermektedir (11,20).

UA Doppler indekslerinin fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde kullanımı ağırlıklı olarak gelişim geriliği görülen daha kronik olgular için söz konusudur. Bununla birlikte; gestasyonel diyabetli hastalarda bozulan karbonhidrat metabolizmasının fetal dolaşım üzerindeki olası etkileri önemli bir araştırma konusu olmuştur. Araştır-

macılar sağlıklı gebelerde UA Doppler indeksleri arasında pozitif korelasyon bulunduğunu, obezitenin fetoplental damarlar üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğunu işaret etmekte, çalışma sonucunda UA Doppler ölçümlerinin değerlendirilmesinde maternal canlı ağırlığın dikkate alınması gerektiğini bildirmişlerdir (36). Evcil hayvanlarda obezitenin ketozis oluşumunda hazırlayıcı faktör olduğu göz önüne alındığında gebelik izlemi açısından Doppler ultrasonografi uygulamalarının yardımcı etkisi olabileceği düşünülebilir.

Diyabetli gebelerde sağlıklı olan fetusların maternal ve fetal Doppler indekslerinde herhangi bir anomaliye rastlanmadığı, sadece intrauterin gelişim geriliği (IUGR) olan fetuslarda indeks değişimlerinin saptanabileceği görülmüştür (35). Benzer şekilde; diyabetli gebelerde UA damar direncinin doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı ile ilişkili olsa da maternal HbA1c düzeyleri ile ilgili olmadığını, plasenta Doppler ultrasonografinin preeklampsi ve IUGR olan gebelikler dışında; Doppler ultrasonografinin gestasyonel diyabetlilerde fetal izlem için klinik değeri olmadığını kaydetmişlerdir (30).

Bununla birlikte gestasyonel diabetli annelerin fetuslarında anormal PI bulgularına rastlanıldığı olguların da bulunduğu çalışmalar mevcuttur (14). Diyabetli gebeliklerde düşük UA pulsatilitesi gösteren fetuslarda makrozomi olasılığının yüksek olduğu kaydedilmiştir (24). Buna göre gebelik diyabetinin fetal etkilerinin görülmeye başlandığı noktada UA pulsatilitesinde azalma olduğu görülmektedir. Dolayısıyla olası maternal karbonhidrat metabolizmasının fetal hemodinami üzerindeki olası etkisi göz önünde tutularak, gebe takibinde daha dikkatli olunması, obstetrik ultrasonografi uygulamalarına önem verilmesi gerektiği söylenebilir.

Sunulan çalışmada, gebeliğin son haftasında aç bırakılarak ketozis induksiyonu yapılan gebe tavşanlarda fetal UA Doppler indekslerinde tanı amacıyla belirgin bir değişikliğe rastlanmamıştır. Gebelik toksemisi görülen hayvanlarda hastalığın tanı ve prognozuna ilişkin yeni belirteçlerin varlığının araştırılması yönünde benzer çalışmaların tekrarlanması, ketozis induksiyonu, hastalığın süresi, farklı rasyon kullanımı gibi değişikliklerin yapılması, Doppler ölçümleri için farklı damarların kullanımı gibi varyasyonların sağlandığı çalışmalar sayesinde gebelik toksemisi hakkında yeni bilgiler elde edilmesi mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

1. Batchelder MA, Bell JA, Erdman SE, Marini RP, Murphy JC, Fox JG. Pregnancy toxemia in the European ferret (*Mustela putorius furo*). Lab Anim Sci 1999; 49(4): 372-9.
2. Bekyürek T. Laboratuvar hayvanlarında üreme ve sorunları. Alaçam E. ed. In: Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Üçüncü Baskı. Ankara: Medisan, 2005; p. 355-62.
3. Bell JA. Periparturient and neonatal diseases. Hillyer EV, Quesenberry KE. eds. In: Clinical Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1997; p. 53-62.
4. Bollwein H, Weber F, Woschee I, Stolla R. Transrectal doppler sonography of uterine and umbilical blood flow during pregnancy in mares. Theriogenology 2004; 61(2-3): 499-509.
5. Browning ML, Correa JE. 2008, Pregnancy toxemia (ketosis) in goats, <http://www.aces.edu/pubs/docs/U/UNP-0106/UNP-0106.pdf>, Erişim tarihi: 23.10.2012.
6. Brozos C, Mavrogianni S, Fthenakis GC. Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: Pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. Vet Clin North Am: Food Anim Pract 2011; 27(1): 105-13.
7. Carter AM. Animal model of human placental: a review. Placenta 2007; 28(1): 41-7.
8. Chavatte-Palmer P, Laigre P, Simonoff E, Chesne P, Challah-Jacques M, Renard JP. In utero characterisation of fetal growth by ultrasound scanning in the rabbit. Theriogenology 2008; 69 (7): 859-69.
9. Dalrymple EF. Pregnancy toxemia in a ferret. Can Vet J 2004; 45(2): 150-2.
10. Di Salvo P, Bocci F, Zelli R, Polisca A. Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in the bitch. Res Vet Sci 2006; 81(3): 382-8.
11. Durak MH, Altın A. Effect of energy deficiency during late pregnancy in Chios ewes on free fatty acids,  $\beta$ -Hydroxybutyrate and urea metabolites. Turkish J Vet Anim Sci 2006; 30: 497-502.
12. Enders AC, Carter AM. What can comparative studies of placental structure tell us? A review. Placenta 2004; 25 Suppl: 3-9.
13. Erdoğan G, Cetin H, Ceylan A, Serin I, Beceriklisoy HB. Comparison of foetal growth in singleton and twin pregnancies by B-mode and Doppler ultrasonography in Kary ewes. Turkish J Vet Anim Sci 2016; 40: 616-

- 21.
14. Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, Cherchi PL, Nardelli GB, Capobianco G, Dessole S. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2001; 46(4): 365-70.
15. Firat A, Ozpinar A. The study of changes in some blood parameters (glucose, urea, bilirubin AST) during and after pregnancy in association with nutritional conditions and litter size in ewes. *Doğa Türk Vet Hayv Derg* 1996; 20(5): 387-93.
16. Gutierrez HE, Zamora FMM. Ultrasonography study of rabbit pregnancy. Eight World Rabbit Congress. September, 7-10, 2004; Pueblo-Mexico.
17. Hamadeh ME, Bostedt H, Failing K. Concentration of metabolic parameters in the blood of heavily pregnant and nonpregnant ewes. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1996; 109(3): 81-6.
18. Henze P, Bickhardt K, Fuhrmann H, Sallmann HP. Spontaneous pregnancy toxemia (ketosis) in sheep and the role of insulin. *Zentralbl Veterinarmed* 1998; 45(5): 255-66.
19. Jean-Blain C, Durix A. Ketone body metabolism during pregnancy in the rabbit. *Reprod Nutr Dev* 1985; 25(3): 545-54.
20. Kennerman E. Ketozisli ineklerde serum insülin, triidotronin (T3) ve troksin (T4) düzeyleri, (serum insulin, triidothyronine (T3) and thyroxine (T4) levels in cows with ketosis). *Vet Cer Derg* 2004; 10(3-4): 34-7.
21. Kulcsar M, Danko G, Delavaud C, Mircu C, Nikolic AJ, Gaspard A, Cernescu H, Chilliard Y, Cseh S, Rudas P, Huszenicza GY. Endocrine characteristics of late pregnant hyperketonaemic ewes and their reproductive performance following the induction of ovarian cyclicity out of the breeding season. *Acta Vet Hungarica* 2006; 54: 235-49.
22. LeValley S. Pregnancy toxemia (ketosis) in ewes and does. 2010, <http://www.ext.colostate.edu/pubs/livestk/01630.pdf>. Erişim tarihi: 23.10.2012.
23. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829-39.
24. Maruotti GM, Rizzo G, Sirico A, Sarno L, Cirigliano L, Arduini D, Martinelli P. Are there any relationships between umbilical artery pulsatility index and macrosomia in fetuses of type I diabetic mothers? *J Matern-Fetal Neo M* 2014; 27(17): 1776-81.
25. Nautrup CP. Doppler ultrasonography of the canine maternal and fetal arteries during normal gestation. *J Reprod Fertility* 1998; 112(2): 310-4.
26. Nix J. Ketosis or pregnancy toxemia in the doe. 2006, [http://www.sweetlix.com/media/documents/articles/Goat\\_Ketosis%20or%20Pregnancy%20Toxemia%20in%20the%20Doe.pdf](http://www.sweetlix.com/media/documents/articles/Goat_Ketosis%20or%20Pregnancy%20Toxemia%20in%20the%20Doe.pdf). Erişim tarihi: 26.10.2012.
27. O'Rourke DP. Disease problems of Guinea pigs. Hillyer EV, Quesenberry KE, eds. In: *Ferrets, Rabbits and Rodents*. Philadelphia: WB Saunders, 1997; pp. 245-54.
28. Panarace M, Garnil C, Marfil M, Jauregui G, Lagioia J, Luther E, Medina M. Transrectal doppler sonography for evaluation of uterine blood flow throughout pregnancy in 13 cows. *Theriogenology* 2006; 66(9): 2113-9.
29. Pare JA, Murphy JP. Disorders of the reproductive and urinary systems. Hillyer EV, Quesenberry KE eds. In: *Ferrets, Rabbits, and Rodents*. Philadelphia: WB Saunders, 1997; pp. 183-93.
30. Pietryga M, Brązert J, Wender-Ożegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinatal Med* 2006; 34(2): 108-10.
31. Polisca A, Scotti L, Orlandi R, Brecchia G Boiti C. Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in rabbits. *Theriogenology* 2010; 73(3): 358-66.
32. Prohaczik A, Kulcsar M Huszenicza GY. Metabolic and endocrine characteristics of pregnancy toxemia in the ferret. *Vet Med (Praha)* 2009; 54(2): 75-80.
33. Rook JS. Pregnancy toxemia in ewes, does and beef cows. *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* 2000; 16(2): 293-318.
34. Rosenthal KL, Forbes NA, Frye FL, Lewbart GA. *Rapid Review of Exotic Animals Medicine and Husbandry*. London: Manson Publishing, 2008; p. 31.
35. Salvesen DR, Higuera MT, Mansur CA, Freeman J, Brudenell JM, Kypros H, Nicolaides KH. Placental and fetal doppler veloci-

- metry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1993; 168(2): 645-52.
36. Sarno L, Maruotti GM, Saccone G, Maddalena Morlando M, Angelo Sirico A, Martinelli P. Maternal body mass index influences umbilical artery doppler velocimetry in physiologic pregnancies. Prenat Diagn 2015; 35 (2):125-8.
37. Serin G, Gokdal O, Tarimcilar T, Atay O. Umbilical artery doppler sonography in Saanen goat fetuses during singleton and multiple pregnancies. Theriogenology 2010; 74 (6) 1082-7.
38. Van Saun RJ. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. J Am Vet Med Assoc 2000; 217(10): 1536-9.
39. Yalçın S. Tavşanların Beslenmesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. İkinci Baskı. Ankara: Pozitif, 2004; p.600.

**Sorumlu Yazar:**

Prof. Dr. Güneş ERDOĞAN  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı,  
Aydın-TÜRKİYE  
E-posta: gunesems@yahoo.com