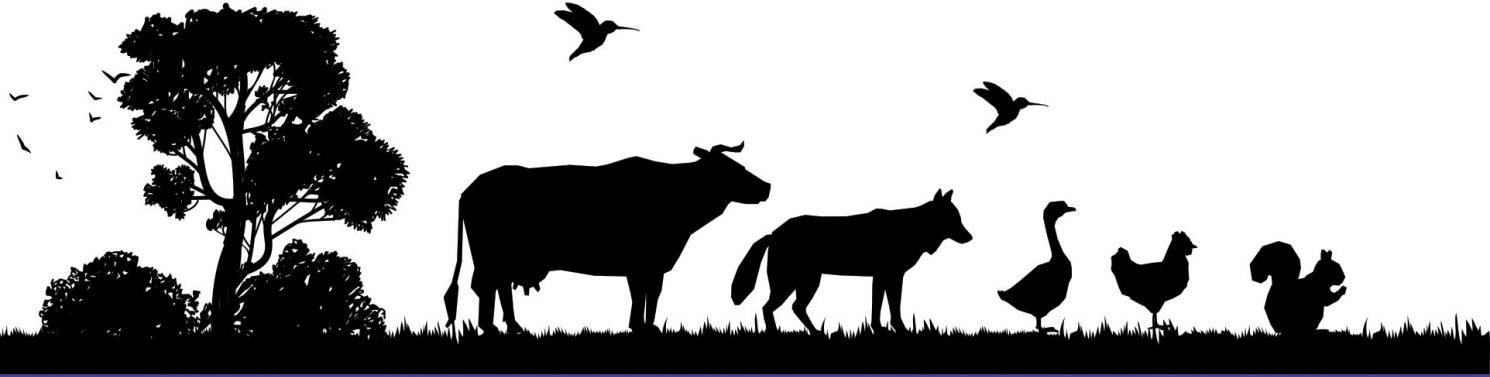


# GÜNCEL VETERİNER HEKİMLİĞİ ÇALIŞMALARI

KAVRAMLAR, ARAŞTIRMALAR VE UYGULAMALAR I



Editörler

Akın KIRBAŞ & Seçil SEVİNÇ TEMİZKAN

Sema ÇAKIR BAYRAK



LIVRE DE LYON

2023

Veteriner Hekimliği

# **Güncel Veteriner Hekimliği Çalışmaları**

**Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulamalar-I**

**Editörler**

**Akın KIRBAŞ & Seçil SEVİNÇ TEMİZKAN  
Sema ÇAKIR BAYRAK**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023



# **Güncel Veteriner Hekimliği Çalışmaları**

**Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulamalar-I**

**Editörler**

**Akın KIRBAŞ & Seçil SEVİNÇ TEMİZKAN  
Sema ÇAKIR BAYRAK**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023

## **Güncel Veteriner Hekimliği Çalışmaları Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulamalar-I**

**Editors** • Assoc. Prof. Dr. Akın Kırbaş • Orcid: 0000-0001-9159-3240  
Asst. Prof. Dr. Seçil Sevinç Temizkan • Orcid: 0000-0002-2427-3877  
Asst. Prof. Dr. Sema Çakır Bayrak • Orcid: 0000-0003-0355-8897

**Cover Design** • Motion Graphics

**Book Layout** • Motion Graphics

**First Published** • March 2023, Lyon

**ISBN:** 978-2-38236-534-2

**copyright © 2023 by Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

**Publisher** • Livre de Lyon

**Address** • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

**website** • <http://www.livredelyon.com>

**e-mail** • [livredelyon@gmail.com](mailto:livredelyon@gmail.com)



LIVRE DE LYON

# ÖNSÖZ

Veteriner Hekimlik yalnızca hayvan sağlığı ile değil aynı zamanda hayvansal gıdaların uygun şekilde insan tüketimine sunulması ve dolayısıyla halk sağlığı ile doğrudan ilişkili bir meslek grubudur. Sağlıklı insan, sağlıklı hayvan ve sağlıklı bir dünya için çalışan Veteriner Hekimlik mesleği etik değerlere bağlı bilimsel yaklaşımlarla sağlık alanında hizmet sunmaktadır. Veteriner Hekimlik mesleği, fizyolojik, metabolik ve anatomik olarak farklı birçok hayvan türü ile ilgilenmektedir. Bu türler arasında kanatlılar, memeliler, sürüngenler, sıcakkanlılar, soğukkanlılar, kara hayvanları ve deniz hayvanları gibi çok geniş yelpazede hizmet vermektedir. Bu canlıların her birinin sağlıklı yaşam alanlarının oluşturulması ekosistem içerisinde önemli yer tutmaktadır. Ekonomik değeri olan büyük baş, küçükbaş ve kümes hayvanları gibi evcil hayvanların yanı sıra pet hayvanları da insan hayatında büyük bir yeri kaplamaktadır. Birçok evde kedi ve köpekle birlikte yaşıyor olması, onların ihtiyacı olan yaşam standartlarının da sağlanması koşulunu beraberinde getirmektedir. Bununla birlikte; insan sağlığı ve hayvan sağlığı birbiri ile ilişkili kavramlardır. İnsan enfeksiyonlarından sorumlu patojenlerin büyük çoğunluğu hayvansal kaynaklı olup, bu patojenler “zoonoz enfeksiyonlar” ile sonuçlanmaktadır. Hayvan sağlığını olumsuz etkileyen faktörler arasında bakteriyel, viral, paraziter ve fungal hastalıkların yanı sıra metabolik hastalıklar da önem taşımaktadır. Her geçen gün hayvan sağlığını tehdit eden patojenlere bir yenisini eklenmektedir. Bu durum; küresel ısınma, hayvansal gıda arzında yaşanan sorunlar, hayvansal göçler, kontrolsüz hayvan hareketliliği ve insanların hayvanların yaşam alanlarına doğru yayılımı gibi faktörlerle açıklanabilmektedir. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen bilim insanlarına teşekkür ederiz.

**Doç. Dr. Akın KIRBAŞ**

*Yozgat Bozok Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı-YOZGAT  
ORCID:0000-0001-9159-3240*

**Dr. Öğr. Üyesi Seçil SEVİNÇ TEMİZKAN**

*Yozgat Bozok Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Viroloji Anabilim Dalı-YOZGAT  
ORCID: 0000-0002-2427-3877*

**Dr. Öğr. Üyesi Sema ÇAKIR BAYRAK**

*Yozgat Bozok Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Cerrahi Anabilim Dalı-YOZGAT  
ORCID: 0000-0003-0355-8897*



# İÇİNDEKİLER

	ÖNSÖZ	
<b>BÖLÜM I.</b>	MÜSİNLERİN YAPISAL, FONKSİYONEL VE HİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ	1
	<i>Banu KANDİL</i>	
<b>BÖLÜM II.</b>	VETERİNER HEKİMLİKTE METABOLOMİK	21
	<i>Sinan VICİL</i>	
<b>BÖLÜM III.</b>	İNSAN MAYMUN ÇİÇEĞİ: GENEL BİLGİ	41
	<i>Berna YANMAZ</i>	
<b>BÖLÜM IV.</b>	VETERİNER HEKİMLİKTE MAGNEZYUMUN ÖNEMİ: YOĞUN BAKIMDA TANI VE TEDAVİ	53
	<i>Gamze GÜLTEKİN &amp; Mehmet GÜLTEKİN</i>	
<b>BÖLÜM V.</b>	KEDİ VE KÖPEKLERDE KAN TRANSFÜZYONU	71
	<i>Bilge Kaan ÜNAL &amp; Ersoy BAYDAR &amp; Uğur AYDOĞDU</i>	
<b>BÖLÜM VI.</b>	THEİLERİOSİS	101
	<i>Dilge Sila YALÇIN &amp; Sefer TÜRK &amp; Onur BAŞBUĞ</i>	
<b>BÖLÜM VII.</b>	D VİTAMİNİ, METABOLİZMASI VE FİZYOLOJİK ETKİNLİĞİ	113
	<i>Meltem SAĞIROĞLU</i>	
<b>BÖLÜM VIII.</b>	SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI VE ASPİRASYON PNÖMONİSİ: KLİNİK GÖRÜNÜM, TANI VE TEDAVİ METOTLARI	129
	<i>Erdem GÜLERSOY &amp; Aysel SİNAN</i>	
<b>BÖLÜM IX.</b>	KÖPEKLERDE GLAUKOMUN TANI VE TEDAVİSİ	157
	<i>Muhammed Yusuf ŞİRİN &amp; Mustafa Doğa TEMİZSOYLU &amp; Harun ÇINAR</i>	



**BÖLÜM X.** IN-OVO BESLEME 185  
*Murat GENÇ*

**BÖLÜM XI.** KEDİ VE KÖPEKLERDE BEYİN OMURİLİK SIVISI:  
KOLEKSİYON TEKNİKLERİ 199  
*Mümin Gökhan ŞENOCAK*

# BÖLÜM I

## MÜSİNLERİN YAPISAL, FONKSİYONEL VE HİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

### *Structural, Functional and Histochemical Properties of Mucins*

**Banu KANDİL**

*(Araş. Gör. Dr.), Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye*  
*e-mail: banukandil@siirt.edu.tr*  
*ORCID: 0000-0002-7821-2180*

### **1. Giriş**

**M**ukus koyu kıvamlı yapıda olup dış ortamla ilişkili olan sindirim sistemi, üriner sistem, genital sistem ve solunum sistemi organlarındaki müköz salgı yapan hücreler tarafından salgılanır. Mukus yarı geçirgen bariyer görevi görüp besin, hormon, gaz ve suyun geçişini kontrol eder. (1,2) Aynı zamanda mukus bakteriler için bağlanma bölgelerine sahip olması, yüksek konsantrasyonda IgA ve lizozim enzimleri içermesi sayesinde fiziksel bariyer oluşturmanın yanında mikroorganizmalara ve patojenlere karşı koruyucu bir rol oynar. (3)

Kadeh hücreleri tarafından salgılanan mukus solunum yolunda yer alan hücrelerin yüzeyini sıvar, sisteme girip çıkan havanın ısını ve nemini ayarlayarak sürekli değişen havanın kurutucu etkilerinden hücreleri korur. Sindirim sisteminde mukus hücrelerin yüzeyini kayganlaştırır, epitel hücrelerini enzimlerin eritici etkilerinden korur ve mikroorganizmalara karşı fiziksel bariyer olarak görev alır. Genital kanaldaki mukus ise içeriğin kayganlığını sağlama dışında bakteriolitik etki gösterir. (4)

Mukusun ana bileşeni su (~%95) olup bunun dışında yapısında iyonlar, fosfolipid ve kolesterol gibi yağlar, lizozimler, immunglobulinler, defensinler gibi savunma amacına hizmet eden proteinler de bulunur. (1,5) Ancak mukusun çözünen ve mukusa viskoelastik özellik sağlayan ana komponentini müsin glikoproteinleri oluşturur. (1) Ayrıca mukus üreten hücreler tarafından mukus

tabakası ile ilişkili epidermal büyüme faktörleri ve proteinaz inhibitörleri de salgılanır. Epidermal büyüme faktörleri mukoza katmanının zarar görmesi durumunda iyileştirici etkileri yanında gastrik asit sekresyonunun inhibe edilmesinde ve gastrik mukus sekresyonunun uyarılmasında görev alır. (6,7)

Mukus sentezlendikten sonra mukus üreten hücrelerin granüllerinde depo edilir ve daha sonra nörotransmitterlerin (asetilkolin), hormonların (gastrin), biyolojik olarak aktif peptidlerin etkisi ile salgılanır. Salgılanan mukus iç ve dış olmak üzere 2 katmandan oluşur. İç katman kompakt, yoğun ve sürekli bulunan bir yapıda olup, zararlı ajanlara ve asit içeriğine karşı koruyucu etki sunar. Bu nedenle kolonun iç tabakası bakterilerden yoksundur. Dış katman daha gevşek yapıda olup, büyük çoğunluğunu yararlı bakterilerin oluşturduğu ve gerçek bir immün yanıt oluşturmaksızın mikrobiyal kolonizasyon için iyi bir yaşam alanı sağlar. Dış katman mikroorganizmalar veya çeşitli maddeler için fiziksel bir bariyer oluştururken, aynı zamanda mukus tabakasının hidrasyonunu, iyonik bileşimini, iyonik konsantrasyonu ayarlar ve moleküllerin içeri veya dışarı geçişini düzenler. (8-11)

Mukus salgısı belli bir miktarda 24 saatte bir yenilenir. Mukus tabakasının kalınlığı çok değişken olup türlere, sağlık durumuna, sindirim aktivesine bağlı olarak farklılık gösterir. Normalde mukus tabakasının kalınlığı mukus sekresyonu ile proteaz enzimi ve mekanik etkilerin sonucu mukus tabakasındaki yıkım arasındaki dengeye bağlı olarak nöral, hormonal ve parakrin yollarla düzenlenir. Böylece mukus tabakasının sürekliliği sağlanmış olur. (3)

## 2. Müsinler

Müsin terimi ilk defa Carpenter tarafından kullanılmış olup daha sonra mukopolisakkaritler, glikozaminoglikanlar, mukoid maddeler veya glikokonjugatlar olarak farklı terimlerle ifade edilmiştir. (12)

Müsinler mukusun önemli bir komponenti olup yüksek molekül ağırlığına sahip glikoproteinlerdir. Müsinler çevre ve organizma arasında fiziksel, kimyasal ve immün bariyer olarak önemli bir koruyucu role sahiptirler. Aynı zamanda müsinlerin su tutma özelliği olup buldukları ortama nem ve kayganlık sağlarlar. Bu sebeplerden kaynaklı olarak müsinler sindirim, solunum ve üreme sisteminde bol miktarda bulunurlar. (1,8,11,13)

## 3. Müsinlerin Yapısal Özellikleri

Müsinler, apomüsin denen müsin kor proteinden ve karbonhidratlardan oluşan yaklaşık 0.5-20 MDa molekül ağırlıklı glikoproteinler olup biyokimyasal

olarak yapısının yaklaşık %15-20'sini proteinler ve %80'sini ise karbohidratlar oluşturur. (1) Müsinlerin peptid kor kısımlarına O-glikozidik bağlarla farklı uzunluktaki karbohidrat zincirlerinin bağlanması şişe fırçası (bottle brush) konformasyonunu sergilemesine neden olur. Peptid kor kısımlarına bağlanan karbohidratlara N-asetil veya N-glikozil nöraminik asit, fukoz, galaktoz, N-asetil glukozamin ve N-asetil galaktozamin örnek verilebilir. (1,14)

Müsinlerin molekül ağırlığının yaklaşık %15-20'sini farklı uzunluklarda sıralanmış protein kor (back bone) kısımları oluşturur. İlk kısım santral glikozillenmiş kısım olup toplam amino asitlerin yaklaşık % 60' nı oluşturur. Bu bölge çeşitli sayılarda tekrarlanan serin, treonin, prolin (STP) aminoasit dizilerinden [VNTR, variable number of tandem repeats (ardışık tekrarların değişken sayıları)] oluşur. İkinci bölge ise STP tekrar dizilerinin arasına yerleşen amino ve karboksil terminallerdir. Bu bölge ise yüksek oranda sistein, az miktarda O-glikolizasyon, birkaç tane N-glikolizasyon bölgesi içermesi ve amino asitlerle birlikte globüler protein yapısını oluşturur. Bu sisteinden zengin bölgelerin von Willebrand Faktör (vWF) C ve D bölge ve C-terminali sistin düğüm alanlarının dizilerine benzer alanları içerdiği belirlenmiştir. Aynı zamanda bu yapıların disülfid bağ oluşumu ile dimerizasyonda rol aldığı ve yüksek molekül ağırlıklı yapıyı oluşturmak için bu dimerlerin polimerizasyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir. (1)

Tekrar eden serin, treonin ve prolin amino asit dizilerinin miktarı ve sıralanışı müsin proteinleri arasında farklılık gösterip karbohidratlar için bağlanma hedef bölgelerini oluştururlar. Aynı zamanda bu tekrar dizileri türler arasında farklılık gösterirken glikolize olmayan bölgeler yüksek oranda benzerlik gösterir. (1,14) Bu tekrar eden dizilere oligosakkaritlerin O-glikolizasyon yoluyla bağlanması ile sert bir glikoprotein konformasyonu şekillenir. Karbohidrat kısımların sülfatlanması ve sialik asit dizilerinin varlığı nedeniyle müsinlerin oldukça iyon yüklü iplik benzeri polimerler olduğu düşünülmektedir. Ekzositoz sürecinde ise anyonik yüklerin birbirini karşılıklı itmesi sonucu müsin matrisi yoğun sıkı halinden genişlemiş hidratlı fazı geçer. Bu muazzam şişme yapısı müsinlere yüksek viskozite kazandırır. (15)

#### 4. Müsinlerin Yapımı ve Yıkımı

Müsinler, müsin glikoproteinleri olarak, sindirim, solunum ve ürogenital sistemleri örten epitel dokuda yer alan kadeh hücreleri ile bu sistemlerin mukozal bezleri tarafından salgılanır. (15,16) Müsinlerin peptik kor kısmı granüllü endoplazmik retikulumun ribozomlarında sentezlenir ve Golgi cisimciği

keseciklerine taşınır. Golgi cisimciğinde peptid kora şekerin eklenmesi ile glikolizasyon olayı gerçekleşir. O-glikolizasyon işlemi için ilk olarak GalNAc peptidil transferaz enzimi protein kor kısmındaki serin/treonin/prolin tekrar dizilerine GalNAc (N-asetilgalaktozamin) ekler. Daha sonra glikozil transferaz enzimi ile fruktoz, galaktoz gibi monosakkaritler eklenir. Tüm glikoproteinlerde olduğu gibi glikolizasyon enzimatik yolla sonuçlanır. Yine mûsin yapısında bulunan şekerin sülfatlanması da Golgi cisimciğinde gerçekleşir. (11,15,17)

Mûsinler oldukça büyük moleküller şeklinde sentezlenip, polimerizasyonla daha büyük mûsin molekülleri haline gelir. Mûsinlerin yapısında bulunan sialik asitlerin çapraz bağlar oluşturması mûsin moleküllerine üç boyutlu konformasyon yapısı kazandırarak daha büyük yapılar meydana getirmesini sağlar. Mûsin dolu veziküller Golgi cisimciğinden ayrıldıktan sonra birleşerek büyürler ve gerekli sinyaller ile hücre apeksine doğru ilerleyerek ekzositozla lümene salınırlar. Bu salınımın ise ya yavaş ve sürekli olduğu ya da apokrin salgılama yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. (11,15,17)

Nitrik oksit, tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , interferonlar ve interlökin IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-9, IL-13 gibi inflamatuvar sitokinler mûsin ekspresyonunu artırır. Nötrofiller de mukozal epitel hücrelerinde mûsin üretimini nötrofil elastaz yoluyla arttırabilir. Aynı zamanda mikrobiyal ürünler de mûsin üretiminde artışa sebep olabilir. Yine trigliserid, asetilkolin, nörotransmitterler, serotonin, parathormon, sekretin, A vitamini, bazı ilaçlar mûsin sekresyonunu arttırır. (11)

Anti-inflamatuvar ilaçlar, puromisin, kolşisin, sikloheksimin mûsin sekresyonunu azaltır. Aynı zamanda *H.pylori* patojeni gastrik epitel hücrelerindeki mûsin sekresyonunu azaltır. (11)

Gastrik asit, bakteriler, pepsin, pankreatik enzimler ve lizozomal enzimler mûsin yıkımına katkıda bulunurlar. Anaerob kolonik bakteriler tarafından üretilen glikozidaz enzimleri mûsinin yapısında yer alan şeker ayırmaya yardımcı olur. Bakterilerin ise büyük mûsin polimerlerinden, küçük glikolipidleri oluşturdukları düşünülür. Mûsin parçalanmasının devam edebilmesi için sialik asitin uzaklaştırılması gerekir ve sialik asit ise tripsin ile proteolitik olarak ayrılır. Aynı zamanda barsak mûsinlerinde sialik asitin uzaklaştırılmasında bakteriler tarafından salgılanan endo-Beta-glikozidaz, bakteriyal nöraminidaz ve mukozal nöraminidaz katkıda bulunur. Sialik asit uzaklaştırıldıktan sonra pankreatik proteazlar peptid bağlarını parçalar. İnce barsaklarda başlayan parçalanma işlemi kalın barsaklarda bakteriyal glikozidazlarda son bulur. Bu parçalanma sonucunda ortaya çıkan monosakkaritler ve oligosakkaritler tekrar bakteriler tarafından katabolize edilirken bir kısmı ise barsaklardan geri emilir. (18)

## 5. Müsinlerin Organizma Açısından Önemi

Müsinlerin fonksiyonları müsinlerin tiplerinin yanı sıra müsin üreten hücrelerin dokudaki lokalizasyonuna bağlı olarak farklılık gösterir ama genel olarak müsinlerin görevleri doku yüzeyini kayganlaştırma, hidrasyon, proteazlardan ve patojenlerden korurlar. (19) Müsinlerin yapısında bulunan glikolizasyon bölgeleri kayganlaştırma ve hidrasyon için nemlendirici ortam sağlarlar. Müsinlerin şişe fırçası (bottle brush) konformasyonundan kaynaklı olarak transmembran müsinler ekstrasellüler reseptörlerden daha fazla hücre yüzeyine uzanarak hücrelerin birbirleri ve patojenler ile adezyonunu engeller. (16)

Müsinler yüksek oranda glikozillenmiş proteinler olup epitel yüzeyde fiziksel bariyer oluştururlar. Morfogenezisi düzenleyen sinyal yollarında görev alırlar. Büyüme, farklılaşma, dönüşüm, adezyon, immün cevap gibi birçok hücresel olaylara katılırlar. (20) Aynı zamanda müsinler hücre membranlarının stabilizasyonu, protein yapılarının korunması, maddelerin intrasellüler transportunda rol alırlar. Bu mekanizmalar sayesinde müsinler hücre maturasyonu ve diferansiyasyonu, doku oluşumu, organ morfogenezisi, kontakt inhibisyon ve hücre proliferasyonunda görev alırlar. (11,15,16)

Hücre yüzeyindeki müsinler, hücre membranı ile dış çevre arasında bariyer görevi görerek hücreyi mikroorganizmalar, toksinler ve proteolitik etkilerden korurlar. Hücre yüzeyinden uzanan glikan zincirleri mikroorganizmalar tarafından tanınma sinyali olarak işlev gösterirler. Müsinler hem antimikrobiyal hem de antifungal özelliğe sahip olup bulunduğu sistemi zararlı ajanlardan korurlar. (14)

Solunum yollarında yer alan müsinler epitel hücrelerini toz, bakteri ve virüslerin zararlı etkilerinden korurlar. Aşırı derecede mukus salgısı sinüzit, alerjik burun iltihabı, bronşiyal astım, kistik fibroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik solunum yolu hastalıklarının patolojik bulgularındandır. (21) Aynı zamanda müsinler kanserlerin patolojik teşhisinde önemli bir marker olarak kullanılırlar. (22) Çünkü MUC genlerinin ekspresyonu hücre farklılaşması, inflamasyon ve kanserigenez durumlarında değişir. (23)

## 6. Müsinlerin Çeşitleri

Müsinler büyük, yoğun glikolize halde ve viskoelastik özellikte olmaları nedeniyle izole edilebilmeleri zor olan makromoleküllerdir. Rekombinant DNA teknolojisi ile birlikte müsin proteininin omurgasını kodlayan 19 tane MUC

geni tespit edilmiştir. Müsin ile ilişkili genler 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. MUC protein gövdesi ard arda tekrar eden değişen miktarda serin, treonin ve prolin aminoasit dizilerinden oluşur. Tekrar eden serin, treonin ve prolin dizilerinin miktarı ve sıralanışı MUC proteinleri arasında farklılık gösterir. Bu tekrar dizileri oligosakkaritler için bağlanma hedef bölgelerini (glikolizasyon) şekillendirir. Oligosakkaritler ise müsinlerin molekül ağırlığının yaklaşık olarak %50-80' nini oluşturur. Her MUC proteini ise farklı O-glikolizasyon paterni sergiler. (1,15,24)

Müsinlerin hem sekrete edilen hem de membranda bulunan formu mevcuttur. Sekrete olan müsinler membranda bulunan müsinlere göre daha yüksek molekül ağırlığına sahiptir. Aynı zamanda sekrete olan müsinler polimerik yapıda iken membranda bulunan formu monomerik yapı gösterir. (11,14,23,25)

Sekresyon formu jel oluşturucu müsin (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC19) ve jel oluşturucu olmayan müsin (MUC7, MUC8) olmak üzere iki kısma ayrılır. Jel oluşturucu müsinler visko elastik özelliği sayesinde mukozal savunmada mekanik destek sağlayan mukusun önemli bir bileşimini oluşturup, 11. ve 12. kromozom üzerinde yer alan birbiri ile ilişkili genler tarafından kodlanır. (11,13,14,23)

Membranda bulunan müsinler ise (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20) tüm mukozal epitel hücrelerinin apikal membranında bulunur. Bu tip müsinler glikokaliksin yapısında yer alarak hücre yüzeyi ile diğer hücreler arasında bir bariyer görevi görür. (13,14,11,23)

## ***6.1. Sekresyon Formundaki Müsinler***

### ***6.1.1. Jel Oluşturucu Müsinler***

Jel oluşturucu müsinler genel olarak yapılarında bulundurdıkları N-terminal domain, von Willebrand Faktör D ve C domain, C8 domain ve C terminal sistin düğümleri (CT) ile karakterizedir. Bu yapıların tümü sistin dizileri arasında disülfid köprülerinin oluşması ile oligomerizasyon olayına katılır. Müsinlerin oligomerizasyonunda Golgi cisimciğinde O-glikolizasyonundan önce N-glikolizasyon ile eş zamanlı veya endoplazmik retikulumdaki sentez sürecinde dimerizasyon hızlı bir şekilde gerçekleşir. Daha sonra dimerlerin multimerizasyonu şekillenir. Bu oligomer oluşturma kapasitesi ile jel oluşturucu müsinler, çoğu epitel hücrelerinin yüzeyini kaplayan yoğun, viskoelastik özellikteki mukus tabakasını oluşturur. (11,13)

### 6.1.1.1. MUC2

MUC2 sekrete edilen müsinlerden jel oluşturucu özelliğe sahip olup ince ve kalın barsaklardan salgılanan mukusun ana komponentini oluşturur. (26) Sentezlendiği bölgeye yüksek viskozite kazandırır. Yapılan çalışmalarda MUC2' nin mide, ince barsak, kolon, göz, testis, prostatta eksprese edildiği gösterilmiştir. (11) Ancak MUC2 mRNA ekspresyonu ince barsağa kıyasla kolon dokusunda daha fazladır. (14)

MUC2 beş farklı bölümden oluşur: von Willebrand Faktör D1-D2-D3-D4 domainleri ve CysD domainlerini içeren N- terminal kısım, küçük bir PTS dizilerini içeren kısım, diğer CysD domain, geniş bir PTS dizileri içeren kısım ve von Willebrand Faktör D4-B-C ve CK (sistin-düğüm) içeren C-terminal kısmı. (26)

MUC2 endoplazmik retikulumda C-terminal kısımları ile disülfid bağlı dimer yapısı oluşturulur. Trans-Golgi aygıtında ise N-terminal kısımları ile disülfid bağlı trimer yapısı şekillenir. Bu C-terminal dimerizasyon ve N-terminal trimerizasyon yapısı MUC2 monomerlerinin polimerik yapı kazanmasını sağlar. Bu polimerik yapısı sayesinde MUC2 çok rahat suyu yapısına bağlar. (26)

MUC2 barsaklarda bulunan kadeh hücreleri tarafından salgılanan mukusun önemli bir bileşeni olup enfeksiyon ve fiziksel etkilere karşı epitel hücrelerini korumada görev alır. (26)

### 6.1.1.2. MUC5AC

MUC5AC jel oluşturucu özelliğine sahip olup akciğer, göz, solunum yolu, serviks ve mideden bol miktarda eksprese edilir. (11)

MUC5AC yapısında bulunan zengin sistein bölgeleri sayesinde 15 milyon daltondan daha fazla polimerik yapıya sahiptir. Bu yapısı sayesinde midenin yüzey epitelinde kalın bir viskoelastik müsin jel tabakası oluşturarak mideyi HCI ve enzimlerin etkisine karşı korur. (27)

Yapılan çalışmalarda özellikle kolon mukus tabakasının MUC2 tarafından, mide mukus tabakasının ise MUC5AC tarafından yapıldığı bildirilmektedir. Midenin temel müsin olan MUC5AC' nin distal kolon, proksimal kolon ve ince barsaklardan eksprese edildiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Proksimal kolon boyunca MUC5AC proteininin varlığı sindirim kanalında distal kolondan ileriye doğru iletilmediğini ve ayrıca MUC5AC' nin MUC2 gibi endojen sindirim enzimlerine nispeten dirençli olduğunu ve MUC5AC' nin kolonda kommensal bakterilere ulaşmadan indirgenmediğini göstermektedir. (10)



MUC5AC solunum yollarında yer alan mukus salgılayan kadeh hücrelerinden aşırı miktarda eksprese edilmesi durumunda hiperplazi veya metaplazinin belirlenmesinde önemli bir marker olarak kullanılabileceği iddia edilmektedir. Aynı zamanda MUC5AC influenza enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır. (28)

### **6.1.1.3. MUC6**

Jel oluşturucu özelliğe sahip olan MUC6 mide, duodenum, pankreas, serviks, sperma ve safra kesesinden yüksek oranda eksprese edilir. (11) MUC6 ilk olarak insan midesinde izole edilmiştir. MUC6 ile yapılan çalışmalar sonucu MUC6' nın lokalizasyonu ve kimliklendirilmesi tamamlanmasına rağmen cDNA dizilimi henüz tamamlanamamıştır. MUC6 ard arda devam eden 169 adet aminoasit zincirinden oluşmuştur ve MUC6 allelleri en az 15 tekrar birim içermektedir. (29)

Yapılan çalışmalarda MUC6' nın mide ve safra kesesinde yüksek miktarda eksprese edildiği gözlemlenirken ileum, kolon ve endometriyumda daha az miktarda eksprese edildiği gözlemlenmiştir. (29)

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar ile MUC6 ve MUC5AC' nin midenin koruyucu mukus tabakasının ana komponentleri olduğu gösterilmiştir. Böylece MUC6' da midenin epitel hücrelerini HCI ve peptik saldırısına karşı korumaktadır. (27)

### **6.1.1.4. MUC19**

Jel oluşturucu özelliğe sahip olan MUC19 tükürük bezlerinde, solunum yolunda, gözde, lakrimal bezden ekspresyonu gerçekleşir. (11) Hidrofilik özelliği sayesinde konjunktival epitelin ve korneanın üzerinde koruyucu bir film tabakası oluşturarak gözü nemli tutarak aynı zamanda mikrobiyal enfeksiyonlara karşı da korur. (30) Tükürük bezlerinden yüksek oranda eksprese olup tükürüğün yapısında yer alan ana müsinlerindedir. Ağız boşluğunu mikroorganizmalar ve toksinlere karşı korurlar. Aynı zamanda ağız boşluğuna salınan tükürük diyet ile alınan sert besinlerin yumuşatılmasını sağlayarak epitel hücrelerini mekanik etkilere karşı da korurlar. (31)

### **6.1.2. Jel Oluşturucu Olmayan Müsinler**

Sekrete edilen ancak jel oluşturmayan müsinler oligomerizasyon olayına katılmamaktadır. Bu tip müsinlerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri tam olarak bilinmemektedir. (13)

### 6.1.2.1. MUC7

MUC7 sekrete edilen ancak jel oluşturmayan müsin grubunda yer alır. (11) MUC7 düşük molekül ağırlığına sahip olup 357 amino asit dizisinden oluşur. (32) Vücuttaki ekspresyonu kısıtlı olup lakrimal bezlerde ve trakeadaki submukozal bezlerde bulunduğu ancak tükürük bezlerindeki ekspresyonunun yüksek olduğu belirlenmiştir. (32,33) Mikroorganizmaları direkt öldürmekten ziyade mikroorganizmalara tutunma yüzeyi oluşturarak ağız boşluğunu mikrobiyal enfeksiyonlara karşı korur. (32) MUC7' nin sadece antimikrobiyal değil antifungal ve antibakteriyel özelliği de bulunur. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda MUC7' nin sidik kesesinde yer alan lenf düğümlerindeki kanserli hücreleri belirlemede marker olarak kullanabileceği öne sürülmektedir. (34)

### 6.1.2.2. MUC8

MUC8 sekrete edilen ancak jel oluşturmayan müsin grubunda yer alıp cDNA dizisi tam olarak belirlenmemiştir. MUC8 solunum yollarında yer alan en önemli müsin grubundandır ve kadeh hücrelerinden bol miktarda eksprese edilir. Solunum yollarında yer alan epitel hücrelerini toz, bakteri ve virüslerin zararlı etkilerinden fiziksel bariyer oluşturarak korur. Aynı zamanda anti-inflamatuvar sitokinlerin üretiminde, hücrelerin göçünde ve kemokinlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alır. (28) MUC8 ekspresyonu orta kulak iltihabı, kronik sinüzit ve endometrial adenokarsinomlarda artar. (35)

## 6.2. Membranda Bulunan Müsinler

Membranda bulunan müsinler epitel hücrelerinin apikal membranında bulunup hem epitel hücrelerini korur hem de hücre sel sinyal olaylarına katılır. (22) Bu tip müsinler oligomerizasyon göstermezler ve tipik membran glikoproteinlerinin özelliklerine sahiptir. Aynı zamanda bu tip müsinler karakteristik membran peptid domainlerini içererek monomerik yapı gösterirler. Bu domainlere ise deniz kestanesi sperm proteini, enterokinaz ve agrin (SEA) domain, epidermal büyüme faktörüne benzeyen domain (EGF) ve transmembran domain örnek verilebilir. Yapılarında yer alan geniş ekstrasellüler VNTR alanları ile sert uzun yapı özelliği kazanırlar. Bu alanların yüksek ekspresyonu ile bu moleküller glikokaliksin önemli bir bileşeni oluştururlar ve bu uzun yapıları sayesinde glikokaliksten daha da ileriye uzanarak diğer hücreler ile kolaylıkla iletişim sağlarlar. (11) Yine yapılarında yer alan sitoplazmik kuyrukları ile sinyal iletiminde görev alırlar. (11,24,36)

### 6.2.1. MUC1

MUC1 tüm mukozal dokulardan eksprese edilen ve üzerinde en çok çalışılan müsin tipidir. (11) MUC1 membranla ilişkili glikoprotein olup 200-500 nm uzunluktadır. MUC1 polipeptid dizisi endoplazmik retikulumda heterodimer yapıyı oluşturmak için iki farklı alt üniteye parçalanır. Büyük alt ünite olan N-terminal alt ünitesi O-glikolizasyon için gerekli, farklı sayılarda tekrar eden SRP dizilerinden oluşur. Küçük alt ünite olan C-terminal alt ünite ise 72 amino asit zinciri içeren sitoplazmik kuyruk, 28 amino asit zinciri içeren transmembran kısım ve 58 amino asit zinciri içeren ekstrasellüler kısım olarak üç bölümden oluşur. (37) Ekstrasellüler kısım treonin, serin ve prolinden zengin 20-125 tekrarlı dizilerden oluşur. MUC1' in sadece kor protein ağırlığı 120-225 kDa olurken bu tekrarlı dizilere glikolizasyon olayı ile molekül ağırlığı 250-500 kDa ağırlığına ulaşır. (37,38)

MUC1' in geniş ve büyük konformasyonu hücre yüzeyinde yer alan glikoliksten daha da ileriye uzanarak serbest radikallerden, toksinlerden, düşük pH' dan ve dış çevreyle alakalı stres faktörlerinden epitel hücrelerini korur. (37) MUC1' in anti-adheziv bir protein olmasından kaynaklı hücre-hücre etkileşimlerini engelleyebilir ve hücre-matriks, hücre-hücre bileşimlerininin stabilizasyonunu bozabilir ve bu özelliği sayesinde metastatik yayılmayı engelleyebilir. (39) MUC1' in sitoplazmik kuyruğu sinyal molekülleri ile ilişkili olup hücre içi sinyal iletiminde görev alır. (38) Ayrıca MUC1 normal hücrelerin gelişiminde ve immün hücrelerin aktivasyonunda kritik roller alır. (39) Aynı zamanda MUC1 solunum yollarında bakteriyel enfeksiyonlara karşı anti-inflamatuar özellik gösterir. (28)

Yapılan çalışmalarda MUC1' in mide, meme, duodenum, tükürük bezi, pankreas, serviks, solunum yolları, akciğer, böbrek gibi pek çok organın epitel dokusunun apikal plazma membranından eksprese edildiği bildirilmektedir. (11) Ancak kanser hücrelerinde MUC1 ekspresyonu sadece apikalde değil aynı zamanda hücre membranının lateralinde ve sitoplazmasında da görülmektedir. Aynı zamanda kanserli dokularda MUC1 ekspresyonunun aşırı bir biçimde arttığı, anormal bir şekilde glikolizasyon olayının şekillendiği ve mRNA dizisinin değiştiği tespit edilmiştir. (38)

MUC1 normal kolon dokusunda çok az eksprese edilirken kolon kanserinde ekspresyonunun %70-85' e kadar arttığı görülmüştür. Normal kolon dokusunda çok az eksprese olması sebebi ile MUC1 ekspresyonunun artışının malign transformasyonunu gösteren bir marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. (14)

### 6.2.2. MUC3

MUC3 membrana bağlı müsin olup özellikle ince barsak ve safra kesesinden yüksek oranda eksprese edilmektedir. (40) Yapılan çalışmalarda kolon, sidik kesesi ve pankreastan da ekspresyonunun olduğu gözlenmiştir. (11,41) MUC3 özellikle ince barsağın kadeh hücreleri ve enteroesitleri tarafından yüksek oranda eksprese edilir. İnce barsaklarda dış çevreye karşı fiziksel bariyer olarak görev yapar. MUC3 yapısal olarak 3' terminal kısmı, iki tane epidermal büyüme faktörü domain, bir tane transmembran domain ve uzun bir sitoplazmik kuyruk içerir. (42)

### 6.2.3. MUC4

MUC4 membrana bağlı müsin olup multidomain organizasyonu ile yüksek molekül ağırlığına sahiptir. MUC4 yapısında serin, treoninden zengin tekrar etmeyen dizilerin oluşturduğu lider peptid alanı ve 16 amino asit uzunluğundaki tekrar ünitelerini içeren O-glikolizasyon bölgelerinden oluşan merkezi tekrar ünitesi bulunur. Aynı zamanda yapısında iki tane sisteinden zengin domain, üç tane epidermal büyüme faktörüne benzeyen domain, bir tane hidrofobik transmembran domain ve kısa bir sitoplazmik kuyruk yer alır. (20)

Yapılan çalışmalara bakıldığında MUC4 çoğunlukla solunum sistemi, mide, kolon, serviks ve gözden eksprese edilir. (11) Normal şartlar altında MUC4 ekspresyonu pankreasta görülmemektedir ancak premalign, malign pankreatik lezyonlarda MUC4 ekspresyonu aşırı derece artar. Son zamanlarda yapılan çalışmalar MUC4 ekspresyonunun pankreatik kanserin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu ve pankreas kanser teşhisinde önemli bir marker olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda MUC4 ekspresyonunun kanserin ilerleyişi ve tedavisi için yeni bir hedef olarak kullanılabileceğini belirtmektedir. (20,43)

### 6.2.4. MUC12

MUC12 membran bağlı müsin olup mide, ince barsak, kolon, pankreas, akciğer, böbrek, prostat ve uterusun ekspresyonu gerçekleşir. (11) MUC12 yapısal olarak geniş bir tekrar dizisi, iki tane epidermal büyüme faktörüne benzeyen domain, bir tane deniz kestanesi sperm proteini, enterokinaz ve agrin (SEA) domain, transmembran peptid dizisi ve 75 amino asitlik sitoplazmik kuyruktan oluşur. (44)

### 6.2.5. MUC13

Membran bağlı müsin olup mide, ince barsak, kolon, trakea, böbrek ve apendiksden eksprese edilir. (11) MUC13'ün apoprotein kısmı yapısal olarak üç tane epidermal büyüme faktörüne benzeyen domain, 151 amino asit içeren tekrar dizisi ve enterokinaz ve argin (SEA) domain içeren ekstrasellüler kısım, kısa bir transmembran kısım ve 69 amino asit içeren sitoplazmik kuyruktan oluşur. (45) Yapılan çalışmalarda MUC13'ün apoptozis ve çoğalmayı düzenleyen hücre içi sinyal yolağında önemli rol aldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda epitelyal yaralanma veya enfeksiyonun onarılmasında görev alır. Diğer müsin tiplerinde olduğu gibi bulunduğu doku ve organları mikroorganizmalara karşı fiziksel bariyer olarak koruyucu etki gösterir. (46) Yapılan çalışmalarda MUC13'ün yüksek oranda ekspresyonunun mide, ovaryum, akciğer, pankreas gibi kanser türleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. (45)

### 6.2.6. MUC15

Membran bağlı müsin grubunda yer alıp timus, dalak, kemik iliği, lenf düğümü, tonsil, plasenta, prostat, testis, ovaryum, ince barsak, kolon, akciğer gibi çoğu dokudan eksprese edilir. (11) 361 amino asit dizisi içeren oldukça uzun bir glikoprotein olup, yapısında yer alan sitoplazmik kuyruğu onun biyolojik olaylarda görev almasına yardımcı olur. (23) MUC15 hücre içi sinyal yolağında görev alıp hücrelerin çoğalması, göçü ve birbirleri ile adezyonunun düzenlenmesi gibi birçok biyolojik olayda rol alır. (22,23,47) Aşırı derecede ekspresyonunun kolon kanseri ile ilişkilendirilebilir ve hastalığın tanısı ve tedavi edici bir ajan olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir. (22)

### 6.2.7. MUC16

MUC16 membran bağlı müsin olup ortalama 2.5-5 milyon dalton ağırlığına sahiptir. Yapısal olarak peptik kor kısmı N-terminal kısım, yoğun bir tekrar dizisi ve kısa bir sitoplazmik kuyruk ile C-terminal kısmından oluşur. (48) Genel olarak genital sistem, solunum yolu ve gözde ekspresyonu yüksektir. (11) Glikokaliksin yapısında yer alır ve non-adhesif bariyer oluşturarak epitel hücrelerini patojenlere karşı korumada görev alır. (49) Aynı zamanda ovaryumda tümörlü hücrelerin belirlenmesinde önemli bir marker olarak kullanılır. (50)

### 6.2.8. MUC17

MUC17 membran bağlı müsin olup mide, ince barsak ve kolondan bol miktarda eksprese edilir. (11) MUC17 yapısal olarak bir tane sinyal peptidi, ard arda tekrar eden merkezi tekrar domaini, iki tane epidermal büyüme faktörüne benzeyen domain, bir tane SEA domain, bir tane transmembran domain ve 80 amino asit içeren sitoplazmik kuyruktan oluşur. (51) MUC17 hücrelerin bir araya gelmesinde ve göçünde, apoptozis olayında, hücrelerin birbirleri olan etkileşimlerinde önemli roller alır. (52) MUC17 aynı zamanda barsaklardaki epitel hücrelerini parazit, virüs ve mikroorganizmalara karşı korur. (53)

### 6.2.9. MUC20

MUC20 membran bağlı müsin olup böbrek, karaciğer, kolon, plasenta, akciğer, prostat ve gözden eksprese edilir. (11) MUC20 gözde koruyucu bir film tabakasının oluşturulmasına katkıda bulunur. Hücrelerin farklılaşması ve göç olaylarında görev alır. (54) Aynı zamanda MUC20 böbrek iltihaplanmasında önemli bir rol oynar ve böbrek hastalıklarının gelişimi ve tedavisinde terapötik ajan olarak kullanılabilir. (55)

## 7. Müsinlerin Histokimyasal Olarak Sınıflandırılması

Müsinler histokimyasal olarak nötral ve asidik **müsinler** olarak sınıflandırılır. (56)

### 7.1. Nötral Müsinler

Nötral müsinler reaktif asit kökü içermez, ancak serbest hekzos gruplarıyla birleşmiş farklı heksozaminlerden oluşurlar. (12,57,58) Yüksek oranda mannoz, galaktoz, galaktozamin gibi monosakkaritleri yapılarında bulundurlar. (19) Nötral müsinler epitelyal tipte olup en fazla duodenumun Brunner bezlerinde, mide ve prostat epitel hücrelerinde bulunurlar ve buldukları organlarda daha çok kayganlaştırıcı etki yaratırlar. (12,19,57) Nötral müsinlerin histokimyasal olarak anyonik radikalleri demonstre edilemez bu nedenle alcian blue gibi katyonik boyalarla reaksiyon göstermezler ancak PAS pozitif reaksiyon sergilerler. (12)

## 7.2. Asidik Müsinler

Asidik müsinler sülfatlı (sülfomüsin) ve karboksilli (sialomüsin) müsinler olarak sınıflandırılırlar (58, 59) Sülfatlı müsinler kuvvetli sülfatlı müsinler ve zayıf sülfatlı müsinler olarak, karboksilli müsinler ise N-asetil-sialomüsin ve N-asetil-O-asetil sialomüsin olmak üzere ikiye ayrılırlar. (57,58) Asidik müsinler özellikle bakteriyel translokasyona karşı koruyucu etkiye sahiptirler. Müsinlerde bulunan sülfatlı glikanlar büyüme faktörlerinin sunumunda, hücrelerin gelişmesi, adezyonu ve haberleşmelerinde, lökositlerin hedefe ulaşmasında ve yangısal durumlarda işlev görürler. (57)

### 7.2.1. Sülfatlı Müsinler (Sülfomüsinler)

Kuvvetli sülfatlı asidik müsinler: Yapılarında sülfat içeren glukuronik asit bulundururlar. (58) Alcian Blue gibi katyonik boyalarla düşük pH seviyelerinde reaksiyon verirler ve genellikle PAS negatif reaksiyon gösterirler. (57,58)

Zayıf sülfatlı asidik müsinler: Epitelial orijindir ve kolondaki kadeh hücrelerinde rastlanırlar. Alcian Blue gibi katyonik boyalarla düşük pH seviyelerinde reaksiyon sergilerler. (58)

### 7.2.2. Karboksilli Asidik Müsinler (Sialomüsin)

N-asetil-sialomüsin (labile sialomucin): Bir sialik asit molekülü içerirler. Karboksil grupları katyonik boyalarla pH 2 ve üzerindeki seviyelerde reaksiyon gösterirler. Siyalidaz enzimi ile belirlenebilirler ve PAS pozitif reaksiyon sergilerler. (58) Bronşial bezler, submandibular tükürük bezleri ve ince barsakların kadeh hücrelerinde yer alırlar. (12)

N-asetil-O-asetil sialomüsin (resistance sialomucin): Siyalidaz ekstraksiyonuna karşı direnç gösterirler ve PAS negatif reaksiyon sergilerler. (58) Kalın barsak mukozası, mide ve bronşta bulunurlar. (12)

**Tablo 1:** Müsünlerin belirlenmesi için histokimyasal boyanmalar. (60)

Boyalar	Belirlenen müsin	Renk
PAS	Nötral müsinler, N-asetil-sialomüsinler, zayıf sülfatlı müsinler	Morumsu kırmızı
PAS/D	Nötral müsinler	Kırmızı
AB (pH 2.5)	Sülfomüsin ve sialomüsin içeren asidik müsinler	Mavi
PAS/AB	Nötral müsinler	Kırmızı
(pH 2.5)	Nötral ve asidik müsinlerin karışımı	Mor
HID/AB	Sülfomüsinler	Siyah/koyu kahverengi
AB (pH 2.5)	Sialomüsinler	Mavi
(pH 2.5)	Sülfomüsin ve sialomüsinlerin karışımı	Mavimsi kahverengi
AF	Sülfomüsinler	Mor
AF/AB	Sialomüsinler	Mavi
(pH 2.5)	Sülfomüsin ve sialomüsinlerin karışımı	Mavimsi mor
PAPS	Nötral müsinler	Boyanma yok
	Sialomüsinler	Morumsu kırmızı

PAS: Periodic Acid Schiff, PAS-D: Periodic Acid Schiff-Diastase, AB-PAS: Alcian Blue- Periodic Acid Schiff, HID-AB: High Iron Diamine-Alcian Blue, AF-AB: Aldehyde Fuchsin-Alcian Blue, PAPS: Periodic acid-Phenylhydrazine-Schiff.



## 8. Sonuç

Müsinler birçok biyolojik sistemin epitel yüzeyine kayganlık ve koruyucu özellik sağlayan mukusun önemli bir bileşenini oluşturarak çevre ve organizma arasında fiziksel, kimyasal ve immün bariyer görevi görmektedirler. Müsinler bakteri veya virüslere reseptör olarak hizmet ederler, hücre-hücre etkileşimlerine katılırlar, immün cevapların modülasyonu, metastatik süreç ve yara iyileşmesi gibi süreçlere aracılık ederek birçok biyolojik olayda önemli roller almaktadırlar. Mukus salgısındaki veya müsin ekspresyonlarındaki artışlar bazı hastalıkların teşhisinde önemli bulgular arasında bulunmaktadır. Organizma açısından büyük önem arz eden müsinlerin yapısal, fonksiyonel ve histokimyasal özelliklerinin ortaya konulması ileride yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Bansil R, Turner BS. Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. 2006;11:164-170.
2. Gerken TA. Biophysical approaches to salivary mucin structure, conformation and dynamics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4(3-4):261-270.
3. Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(5):G922-G929.
4. Aypak SÜ, Uysal H. Glikoproteinlerin yapısı ve fonksiyonları. *FÜ Sağ Bil Vet Derg*. 2010;24(2):107-114.
5. Voynow JA. What does mucin have to do with lung disease?. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(2):98-103.
6. Krause WJ. Brunner's glands: a structural, histochemical and pathological profile. *Prog Histochem Cytochem*. 2000;35(4):259-367.
7. Konturek SJ, Radecki T, Brzozowski T ve ark. Gastric cytoprotection by epidermal growth factor. Role of endogenous prostaglandins and DNA synthesis. *Gastroenterology*. 1981;81(3):438-43.
8. Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(1):C1-C19.
9. Cone RA. Barrier properties of mucus. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(2):75-85.

10. Ketani MA, Karakoç Z, Ketani Ş. Kır fare (spalax ehrenbergi, nehring, 1898) kolonunda MUC1, MUC2 ve MUC5AC'nin dağılımı. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2015;2(2):38-43.
11. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol*. 2008;1(3):183-197.
12. Yakan B. Hücre ve dokuların karbohidrat içeriğinin histokimyasal yapıları ve özel gösterilme yöntemleri. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni. 1990;22(2):293-302.
13. Hoorens PR, Rinaldi M, Li RW ve ark. Genome wide analysis of the bovine mucin genes and their gastrointestinal transcription profile. *BMC Genomics*. 2011;12(140):1-12.
14. Koçer B, Soran A, Cengiz Ö. Kolorektal karsinomlarda musin gen ekspresyonu. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2000;16(3):145-155.
15. Verma M, Davidson EA. Mucin genes: structure, expression and regulation. *Glycoconj J*. 1994;11(3):172-179.DA
16. Hattrop CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:431-57.
17. Tran DT, Hagen KGT. Mucin-type O-glycosylation during development. *J Biol Chem*. 2013;288(10):6921-6929.
18. Erden E. Kolon kanserlerinde transizyonel mukoza değişikliklerinin morfolojisi ve müsin histokimyası üzerine araştırma. Uzmanlık Tezi, Ankara, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1991.
19. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. Bancroft' s theory and practice of histological techniques. 7th ed. China: Churchill Livingstone; 2013.
20. Chaturvedi P, Singh AP, Moniaux N ve ark. MUC4 mucin potentiates pancreatic tumor cell proliferation, survival, and invasive properties and interferes with its interaction to extracellular matrix proteins. *Mol Cancer Res*. 2007;5(4):309-320.
21. Kim CH, Kim HJ, Song KS ve ark. MUC8 as a ciliated cell marker in human nasal Epithelium. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(1):76-81.
22. Huang J, Che MI, Huang YT ve ark. Overexpression of MUC15 activates extracellular signal regulated kinase 1/2 and promotes the oncogenic potential of human colon cancer cells. *Carcinogenesis*. 2009;30(8):452-1458.
23. Oh HR, An CH, Yoo NJ, Lee SH. Frameshift mutations of MUC15 gene in gastric and its regional heterogeneity in gastric and colorectal cancers. *Pathol Oncol Res*. 2015;21(3):713-718.

24. Argüeso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface: structure, biosynthesis and function. *Exp Eye Res.* 2001;73(3):281-289.

25. Özbek M, Ergün E, Beyaz F ve ark. Prenatal development and histochemical characteristics of gastrointestinal mucins in sheep fetuses. *Microsc Res Tech.* 2018;81(6):630-648.

26. Ambort D, van der Post S, Johansson ME ve ark. Function of the CysD domain of the gel-forming MUC2 mucin. *Biochem J.* 2011;436(1):61-70.

27. De Bolós C, Garrido M, Real FX. MUC6 apomucin shows a distinct normal tissue distribution that correlates with lewis antigen expression in the human stomach. *Gastroenterology.* 1995;109(3):723-734.

28. Cha HJ, Jung MS, Ahn do W ve ark. Silencing of MUC8 by siRNA increases P2Y<sub>2</sub>-induced airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(6):L495-L502.

29. Freire T, Lo-Man R, Piller F, Piller V, Leclerc C, Bay S. Enzymatic large-scale synthesis of MUC6-Tn glycoconjugates for antitumor vaccination. *Glycobiology.* 2006;16(5):390-401.

30. Yu DF, Chen Y, Han JM ve ark. MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjögren syndrome patients. *Exp Eye Res.* 2008;86(2):403-411.

31. Das B, Cash MN, Hand AR ve ark. Tissue distribution of murine Muc19/smgc gene products. *J Histochem Cytochem.* 2010;58(2):141-156.

32. Wei GX, Campagna AN, Bobek LA. Effect of MUC7 peptides on the growth of bacteria and on *Streptococcus mutans* biofilm. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(6):1100-1109.

33. Jumblatt MM, Mckenzie RW, Steele PS, Emberts CG, Jumblatt JE. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea.* 2003;22(1):41-45.

34. Retz M, Lehmannb J, Szysnikb C ve ark. Detection of occult tumor cells in lymph nodes from bladder cancer patients by MUC7 nested RT-PCR. *Eur Urol.* 2004;45(3):314-319.

35. Moon UY, Kim CH, Choi JY ve ark. AP2alpha is essential for MUC8 gene expression in human airway epithelial cells. *J Cell Biochem.* 2010;110(6):1386-1398.

36. Corfield AP. Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1850(1):236-252.

37. Ramasamy S, Duraisamy S, Barbashov S, Kawano T, Kharbanda S, Kufe D. The MUC1 and galectin-3 oncoproteins function in a microRNA-dependent regulatory loop. *Molecular Cell.* 2007;27(6):992-1004.

38. Brayman M, Thathiah A, Carson DD. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2(4):1-9.
39. Gendler SJ. MUC1, the renaissance molecule. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2001;6(3):339-353.
40. Gum JR, Ho JJ, Pratti WS ve ark. MUC3 human intestinal mucin. *J Biol Chem.* 1997;272(42):26678-26686.
41. Park HU, Kim JW, Kim GE ve ark. Aberrant expression of MUC3 and MUC4 membrane-associated mucins and sialyl Le (x) antigen in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Pancreas.* 2003;26(3):e48-e54.
42. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut.* 2003;52(6):827-833.
43. Singh AP, Chaturvedi P, Batra SK. Emerging roles of MUC4 in cancer: a novel target for diagnosis and therapy. *Cancer Res.* 2007;67(2):433-436.
44. Matsuyama T, Ishikawa T, Mogushi K ve ark. MUC12 mRNA expression is an independent marker of prognosis in stage II and stage III colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2010;127(10):2292-2299.
45. Chauhan SC, Vannatta K, Ebeling MC ve ark. Expression and functions of transmembrane mucin MUC13 in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2009;69(3):765-774.
46. Sheng YH, Lourie R, Linden SK ve ark. The MUC13 cell-surface mucin protects against intestinal inflammation by inhibiting epithelial cell apoptosis. *Gut.* 2011;60(12):1661-1670.
47. Pallesen LT, Berglund L, Rasmussen LK, Petersen TE, Rasmussen JT. Isolation and characterization of MUC15, a novel cell membrane-associated mucin. *Eur J Biochem.* 2002;269(11):2755-2763.
48. Gubbels JA, Belisle J, Onda M ve ark. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer.* 2006;5(1):50.
49. Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS ve ark. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(10):4509-4518.
50. Gubbels JA, Felder M, Horibata S ve ark. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. *Mol Cancer.* 2010;9(11):1-14.
51. Senapati S, Ho SB, Sharma P ve ark. Expression of intestinal MUC17 membrane-bound mucin in inflammatory and neoplastic diseases of the colon. *J Clin Pathol.* 2010;63(8):702-707.

52. Luu Y, Junker W, Rachagani S ve ark. Human intestinal MUC17 mucin augments intestinal cell restitution and enhances healing of experimental colitis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(6):996-1006.

53. Resta-Lenert S, Das S, Batra SK, Ho SB. Muc17 protects intestinal epithelial cells from enteroinvasive E. coli infection by promoting epithelial barrier integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300(6):G1144-G1155.

54. Woodward AM, Argüeso P. Expression analysis of the transmembrane mucin MUC20 in human corneal and conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(10):6132-6138.

55. Higuchi T, Orita T, Katsuya K ve ark. MUC20 suppresses the hepatocyte growth factor-induced Grb2-Ras pathway by binding to a multifunctional docking site of met. *Mol Cell Biol.* 2004;24(17):7456-7468.

56. Ali U, Nagi AH, Naseem N, Ullah E. Mucin histochemistry in tumours of colon, ovaries and lung. *PJMHS.* 2012; 6(4):940-945.

57. Saruhan BG, Topaloğlu U, Akbalık ME, Ketani MA, Sağsöz H. Boğalarda ve koçlarda duktus deferensin ilk bölümü: morfolojik, histolojik ve histokimyasal görünüm. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2016;1(6):35-41.

58. Kurt D, Saruhan BG, Yokus B, Cakir DU. Effects of lycopene and vitamine E administration over gastric mucosal damage induced by aflatoxin B. *J Anim Vet Adv.* 2009;8(7):1256-1262.

59. Eşrefoğlu M, Selimoğlu MA. Wistar albino farelerde sindirim kanalı müninlerinin histokimyasal özellikleri. *T Klin J Gastroenterohepatol.* 2000;11:25-35.

60. Alan E, Liman N. Histochemical profiles of mucins in the tracheal epithelium during the post-hatching period of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 2010;123:10-20.

## BÖLÜM II

# VETERİNER HEKİMLİKTE METABOLOMİK

### *Metabolomics in Veterinary Medicine*

**Sinan VICIL**

(Dr. Öğr. Üyesi), Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
e-mail: [svicil@nku.edu.tr](mailto:svicil@nku.edu.tr)  
ORCID: 0000-0002-0444-4771

### 1. Giriş

Veteriner hekimliği faaliyetleri kapsamında, başta halk sağlığının korunmasına dair önlem ve uygulamalar olmak üzere, hayvan refahının iyileştirilmesi, salgınlarla mücadele, beslenme, hayvan hastalıklarının teşhis ve tedavileri konularında yapılacak iyileştirmeler oldukça önemlidir. Veteriner hekimler bu faaliyetlerini sürdürmeye çalışırken son dönemlere kadar rutin uygulamalarda köklü değişikliklere sık rastlanılmamaktaydı (1). Yakın geçmiş öncesinde hastalıkların teşhisi klinik belirtilere dayanılarak yapılmakta iken, laboratuvar testlerinin kullanımı sınırlı ölçülerdeydi. Ancak alanda kullanılan teknolojilerin gelişimi ile önce radyografi, sonrasında ultrason muayenelerinin kullanımı yaygınlaşmaya başladı. Özellikle bu teknolojilerin mobil hale gelmesi sahada çalışan veteriner hekimler için avantaj sağladı. Görüntüleme tekniklerinin yanı sıra kan ve idrar muayenelerinin kliniklerde yapılabilmesine olanak sağlayan cihazların geliştirilmesiyle hastalık teşhislerinin doğruluğu ve prognozun izlenmesinde önemli kazanımlar elde edildi (2). Bu sayede etkin tedavi seçeneklerinin önü açıldığı gibi, hayvan popülasyonlarını da salgın hastalıklara karşı koruma açısından daha hızlı teşhis ve izleme yöntemleri ile avantaj sağlandı. Günümüzde de hayvan sağlığı ve refahı ile yetiştirme sorunlarını ele almak için kullanımı kolay, etkinliği yüksek erken teşhis testleri

giderek daha fazla geliştirilmekte ve uygulamaya dâhil edilmektedir. Bu nedenle biyoteknolojik gelişmeler, hayvan üremesine ve hayvan hastalıklarının teşhis ve tedavisine kadar uzanan potansiyel uygulamalarıyla artık veterinerlik alanında önemli bir rol oynamaktadır (3).

Biyoteknolojik gelişmelerin kilit konumunda sayılabilecek sistem biyolojisi anlayışı ile omik teknolojilerin günlük pratiğe yansımalarının, başta metabolomik alanında yapılacak çalışmalar ile veteriner hekimliğine önemli katkılar sağlaması beklenmektedir. Bu çalışmalar henüz istenilen seviyelere gelmemiş olsa da farklı başlıklarda kendine uygulama alanı açmak için araştırma çalışmaları artarak devam etmektedir.

## 2. Sistem Biyolojisi

Sistem biyolojisi kavramına 2000’li yıllar ile beraber literatürde daha çok rastlanılmaya başlanılmıştır. Bu artışta, 2003 yılında tamamlanan İnsan Genom Projesinin de (İGP) etkili olduğunu savunan bilim insanları bulunmaktadır. Var olan çözüm arayışlarına İGP ile elde edilen verilerin istenilen oranda katkıda bulunamaması üzerine bazı bilim insanları farklı arayışlara yönelmiştir. Bu noktada ortaya canlıya dair yapı ve mekanizmaların ve birbirleri arasındaki ilişkilerin bütüncül olarak değerlendirildiği “Sistem Biyolojisi” kavramı çıkmıştır (4). Klasik anlayışa göre sistem, doku ve organlar parça-parça birbirlerinden bağımsız şekilde değerlendirilmekte iken, sistem biyolojisi ile canlıya dair mekanizmalar bütünlük olarak incelenmeye başlanılmıştır. Benimsenen tanımlara göre Kitano, “Biyolojik sistemleri moleküler seviye yerine, sistem olarak tüm unsurları ile anlamayı amaçlayan bilim dalı” olarak nitelendirmiştir. Başka bir tanımlamayı yapan Institute for Systems Biology’ye göre “Canlıda bulunan genlerin, proteinlerin ve biyokimyasal mekanizmaların tümleşik ve birbirleri ile olan ilişkileri ile birlikte incelendiği çok disiplinli yeni bir bilim dalıdır (5).

Bu yeni anlayışı benimseyen bilim insanları genleri ve proteinleri bağımsız şekilde incelemek yerine, tüm bileşenlerin birbirleriyle olan ilişkilerini ve davranışlarını sistem bütününde incelemeyi amaçlamaktadır. Organizmayı oluşturan alt birimlerin tek başına tam manasıyla fonksiyonel olmadıkları, ancak diğer bileşenler ile bir araya gelince fonksiyon kazandıkları bilinmektedir. Bu birliktelikte sadece yapıya katılan bileşenler olmayıp, kendi aralarındaki ilişkilerin düzenlendiği karmaşık biyokimyasal yollar bulunmaktadır. Biyolojik mekanizmaların parça parça yerine sistem olarak bütüncül tarzda

ele alınması anlayışı Bertalanffy tarafından 1940'da öne sürülse de devam ettirilememiştir. (4). Genomik çalışmalarda kat edilen mesafe ve teknolojide olan gelişmeler ile 2000'li yıllar ile beraber sistem biyolojisine olan ilgi artmıştır. Gelişen teknoloji, genlerdeki bilginin proteinlere aktarımı ve mekanizmada fonksiyonelliğine ışık tutmada katkı sağlamıştır. Bu anlamda biyokimyasal yöntemlerde kat edilen ilerlemeler, ana mekanizmalarda yer alan protein-enzim ilişkilerinin de aydınlatılmasına katkı sağlayarak gelişmelere ivme katmıştır. Geleneksel ya da klasik anlayış tarzı başta insan vücudu olmak üzere benzer biyolojik sistemlerin işleyişine dair kısıtlı veri ortaya koymuş ve bazı durum ve hastalıklarda yeterli çözüm sağlayamamıştır. Sistemi oluşturan alt parçaların birinde oluşan bozukluğun ana mekanizmada aksamaya yol açabileceği fikri sistem biyolojisinin benimsenmesinde etkili olmuştur (6).

Görüntüleme yöntemlerinin de gelişimi ile moleküllerin üç boyutlu yapıları ele alınarak daha doğrucul bir yaklaşım ortaya konulabilmiştir. Bu aşamada yazılımda ortaya çıkan gelişmelerde kullanılmaya başlanılmış olup, mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik deney modelleri yapabilecek teknolojiler kullanıma girmiştir. Sistem biyolojisi çalışmalarına yazılımında eklenmesi çok disiplinliğe katkı sağlamış ve canlıların sanal olarak modellenmesi çalışmalarının önünü açmıştır. Bu modellemeler hastalık mekanizmalarının oluşumu, ilaçların ön denemeleri gibi alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca gen düzeyinde olan bilginin çevresel şartlar ile değişerek yansımaya dair mekanizmaların aydınlatılması modelleme çalışmalarının hedefleri arasında yerini almıştır (4).

Sistem biyolojisi çalışmalarında alt disiplinlerden olan genomik, transkriptomik ve metabolomik çalışmalarından elde edilen veriler biyoinformatik ile özdeşleştirilmelidir. Bahse konu alt disiplinlerin adlarında bulunan –omik eki terime “tümünü-bütünü” anlamı katmaktadır. –Omik eki bütüncül yaklaşımların ön plana çıkması ile karşımıza daha sık çıkmaya başlamıştır. İlk kullanımı 1920'lere kadar dayanmaktadır. Bu tarihte Hans Winkler'in genom kelimesini kullandığı bildirilmektedir. 1980'lerde genomik literatüre girmiş, genomik alanında olan gelişmeler sonrası 2000'li yıllar ile beraber diğer –omik teknolojilerine rastlanır olmuştur. Transkriptomik, proteomik, metabolomik, nutri-genomik, lipidomik, glikomik, interaktomik, fluksomik bu teknolojilerdendir. Sistem biyolojisi omik teknolojiler ile biyoinformatiğin harmanlanmasıdır. Biyolojik bir örnekte bulunan genlerin, proteinlerin ve metabolitlerin hedeflenmemiş bir şekilde saptanması sistem biyolojisinin konularındandır (7).



Omik teknolojilerinin kullanıldığı yaklaşımın temel özelliği, karmaşık bir sistemi bütün olarak ele alarak daha iyi anlaşılmasını amaçlamaktadır. Bütünsel yaklaşımlarda mevcut tüm veriler dikkatlice toplanır ve uygun yöntemler ile analiz edilir. Bu yaklaşım hipotezin bilinmediği ve öngörülemediği durumlarda faydalı bir yoldur ve hipotez üreten deneyler için oldukça uygundur. İyi kurgulanmış modellere uygulandığında, karmaşık bir mekanizmanın parçaları arasındaki bağlantıları ve etkileşimleri açığa çıkarmak için omik yaklaşımlar fayda sağlamaktadır (8).

### **2.1. Genomik**

Gen hücrelerde başta protein yapıları olmak üzere, enzimlerin ve benzer moleküllerin kodlarını taşıyan, canlılığın devamı için gereken tüm biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmaların işleyişini kontrol eden, kalıtsal özelliklerin sonraki nesillere aktarılmasını sağlayan, temel kalıtım birimidir. Genler, kromozomlarda belli bir noktada bulunan nükleotid dizilerinden oluşmaktadır. Genom ise kromozomların taşıdığı genetik bilginin tamamını temsil etmektedir. Genoma dair olarak, içeriğindeki başta canlıya dair tüm genlerin tanımlanması, yapıları ve fonksiyonlarının çözülmesi ve mekanizmaların aydınlatılmasının anlaşılması için yapılan çalışmalar ise genomik olarak isimlendirilmektedir. İlk gelişen omik alanlarından. İnsan Genom Projesi genomik alanında önemli adımlardandır. (9). Projede elde edilen tüm veriler geliştirilen yazılımlar ile ortak bir veri tabanına işlenmiştir. Bu sayede genlerin tamamının yerleri, yapıları ve işlevleri açısından eksik kalan bilgiler tamamlanma yoluna gidilerek kalıtsal patolojilere yönelik tedavi arayışları hız kazanmıştır. Ancak sadece bu alandaki bilgiler ile yeterli katkının sağlanılamayacağı, çözüm için omik alanların birlikte ele alınmasının gerekliliği anlaşılmıştır. Genomik, DNA dizilerinin açığa çıkarılması ve genetik haritalama ile canlılarda genetik bilgilerinin anlaşılmasını amaçlayan “yapısal genomik” ve ekspresyona odaklanan “transkriptomik” olarak iki alt gruba ayrılır (9-11).

### **2.2. Transkriptomik**

Bir hücrede belirli bir zaman diliminde yer alan tüm mRNA transkriptleri transkriptom olarak adlandırılır. mRNA sentezlenecek proteine ait aminoasit kombinasyonuna dair kodu DNA’dan ribozomlara iletmekle görevlidir. Canlılarda aynı genoma verilecek yanıtın farklılık göstermesi tam manasıyla açığa çıkarılmamış konulardandır. Bu aşamada transkriptomik analizler

ile mRNA'ların detaylı olarak incelenmesi yoluna gidilerek ekspresyondaki farklılıklar anlaşılmasına çalışılmaktadır. mRNA her durumda protein çevriliyor olmayışı protein aktivitesine tam olarak yansımamaktadır. Bu noktada proteinlerin daha fonksiyonelliği söz konusudur (11, 12).

### **2.3. Proteomik**

Proteinler canlılarda esansiyel fonksiyonlara sahiptirler. Proteom, organizma tarafından üretimi yapılan ya da modifiye edilen proteinlerin tamamına verilen addır. Proteomik ise proteinlere dair tüm etkileşimlerin belirlenmesini konu edinir. Proteomik genomike göre çok daha kapsamlı ve karmaşıktır. (13). Genomik alanda elde edilen veriler ile bireylerin gen yapıları arasında sadece binde bir oranında farklılığın olduğu, bu farklılığın klinik fenotipleri cevaplamada yetersiz kaldığı belirtilmektedir. Bireyler arası etki ve tepki farklılıklarının açıklanması için metabolitler yönünden yapılacak değerlendirmelere cevap aranmaktadır (11, 14).

Bahsedilen omik alanlardan sadece metabolomik organizmanın durumunu yansıtmak için kullanılabilen, diğer omik alanlar daha çok neler olabileceği hakkında değerlendirme yapmaya yaramaktadır (14).

### **2.4. Biyoinformatik**

Omik alanda yapılan çalışmalar sonucu elde edilen veriler bir hayli fazla ve karmaşıktır. Büyük verilerle çalışmak zaman, finansman ve iş gücü açısından önemli kaynaklar ve yatırımlar gerektirir. Sadece büyük verilerle başa çıkmak için hesaplamalı ve analitik teknolojiler geliştirmeye değil, aynı zamanda verilerin serbestçe ve açık bir şekilde dolaşabilmesini ve daha geniş araştırma topluluğu tarafından maksimum etki için kullanılabilmesini sağlamaya ihtiyaç vardır. Bu amaçla özel geliştirilmiş yazılımlar, algoritmalar, veri tabanları ve istatistiksel teknikler biyoloji veri tabanlarından gelen bilgiler ile entegre hale getirilerek biyoinformatik teknikler şekillendirilmiştir (15). Biyoinformatik omik alanlarda entegrasyonu kolaylaştırmakta ve diğer disiplinler ile köprü görevini üstlenmektedir. Son yıllarda temel biyolojik araştırmaların tıpta klinik alanlar üzerinde etkisinin artması ile modern anlamda epidemiyolojik, tanı, teşhis ve tedavi amaçlı modüllerin geliştirilmesine ön ayak olmuştur. Biyoinformatik çalışmaların klinik bilimler için öneminin daha da artacağı ön görülmele birlikte, hastaların tıbbi dosyalarında DNA dizilim bilgilerine yer verilmesi gibi uygulamalarında artık başlayacağı düşünülmektedir (4, 8).

### 3. Metabolomik

Metabolit, canlı organizmada gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlar sırasında açığa çıkan sinyal molekülleri, hormonlar, ara ürünler, son ürünler gibi düşük molekül ağırlığına sahip kimyasal bileşiklerdir. Hücre tarafından sentezlenir ya da enzimatik süreç sonucu oluşurlar. Normal şartlarda doku ve organlarda birikme göstermezler ve başka ürünlere dönüşürler. Metabolitlerin molekül ağırlığı genellikle 1500 Da büyüklüğünden daha azdır. Karbonhidratlar, lipidler, proteinler, amino asitler, peptidler, nükleozidler, oligonükleotidler, steroidler, aminler, aldehyitler, ketonlar ve alkaloidler gibi bileşikler metabolit olarak nitelendirilmektedir. Biyolojik bir sistemdeki yer alan metabolit sayısı, küçük ökaryotlar için birkaç yüz, yüksek memelilerde binlerce, bitkilerde karmaşık metabolit dizileriyle birlikte yüz binlerce olarak tahmin edilmektedir (16, 17).

Metabolitlerin tespiti ve miktarlarının ölçümü uzun yıllardır tanı ve tedavi amacıyla yoğun olarak kullanılmaktadır. Ancak sistem biyolojisi kapsamında omik yaklaşım tarzı ile entegrasyon sonucu “metabolit profil” kavramı ortaya çıkmıştır. Metabolit profillemeye çalışmalarında hücre içinde ve fizyolojik sıvılarda bulunan metabolitlerin belirlenmesi ve analiz edilmesi ile canlılarda gerçekleşen mekanizmaların tam olarak aydınlatılması ve patolojik durumlar ile bağlantılarının ortaya konulması amaçlanmaktadır. Ayrıca hastalıkların tanısında ve prognozunda yararlı olabilecek biyobelirteç keşfi araştırmalarında da metabolit profillemeye çalışmalarının yararı bulunmaktadır. Organizmada bulunan metabolitlerin tamamını nitelemek için “Metabolom” terimi kullanılmaktadır. “Metabol” kökü Yunanca bir terimdir ve “değişmek” anlamındadır. –Ome eki de küme, bütün anlamındadır. Metabolom, belirli genetik, beslenme ve çevresel koşullar altındaki biyolojik sistem içindeki metabolitler ve aralarındaki etkileşimleri olarak tanımlanabilir. Metabolom, aşağı akıştaki son ürün olduğundan, gen ifadesi, protein ifadesi ve çevre arasındaki değişiklikler ve etkileşimler, metabolomda doğrudan yansıtılır ve bu da onu diğer “omelerden” fiziksel ve kimyasal olarak daha karmaşık hale getirir (18, 19). Metabolom bulunduğu canlı türüne göre, hücre içi metabolitler endometabolom, hücre dışı sıvıya veya dış ortama salgılanan metabolitler de ekzometabolom olarak nitelendirilir. Tanım olarak metabolom ilk olarak 1998’de maya metabolizması çalışmaları sırasında biyolojik bir sistem veya sıvıdaki küçük moleküllerin tam tamamlayıcısı olarak tanımlandı (21).

Metabolomik ise “belirli bir zaman diliminde dokularda, hücrelerde ve fizyolojik sıvılarda karbonhidratlar, lipidler, hormonlar, vitaminler ve diğer hücre

bileşenlerinden ortaya çıkan küçük molekülü metabolitlerin yüksek verimli teknolojiler kullanılarak saptanması, miktarının belirlenmesi, tanımlanması ve birbirleriyle karşılaştırılmasıdır.” Metabolomik, diğer omik yaklaşımlar arasında fenotipe en yakın olanıdır ve sağlık ile hastalığın moleküler fenotipini en iyi modüle eder. Genotip-genomik ve fenotip-metabolomik ilişkilerinin, spesifik gen varyasyonlarına ve sonuçta genetik, epigenetik ve fenotipik değişiklikler hakkında bilgi veren metabolit ilişkilerine atıfta bulunduğu gösterilmiştir. Bu anlamda, metabolomik, diğer omik yaklaşımlara göre avantajları olan biyobelirteç keşfi için mükemmel bir kaynaktır. Metabolomik analizleri genellikle serum, idrar, beyin omurilik sıvısı, plazma, tükürük gibi vücut sıvılarında ya da dokularda yapılabilir (19, 22).

Tek hücreli mikroorganizmalardan memeliler gibi yüksek biyolojik sistemler gibi çeşitli canlılar metabolomik yaklaşım kullanılarak araştırılmaktadır. Canlılarda bulunan proteinlerin, transkriptomların ve genomların sayısına göre metabolitlerin sayısı daha azdır. Bu azlığa karşın metabolitleri etkileyen dış faktörlerin sayısı çoktur. Metabolom dinamik yapıdadır ve çevresel etmenlerden kolaylıkla etkilenir ve değişebilir. Bu değişkenlik canlının hastalık veya sağlık durumunun gözlenmesinde önemli ipuçları vermektedir. Metabolit seviyelerinde görülen değişimler, canlının genetik modifikasyonlara, çevresel faktörlere, bağırsak mikroflorasındaki değişikliklere ve enzimlerin değişen kinetik aktivitesine verdiği son tepki olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, bu yeni araştırma platformunun, diğer omik teknolojiler arasında fenotip ile en yakından ilişkide olduğu kabul edilir (23).

Omik alanlardan genomik, transkriptomik ve proteomik ne olacağı hakkında ipucu vermekte iken, metabolomik ise ne olduğu hakkında bilgi verir. Bu yönü ile özellikle klinik fenotip çalışmalarında ön plana çıkmaktadır. Genomik, transkriptomik ve proteomik canlıların fizyolojik ve patofizyolojik uyarılara karşı tepkisini tam olarak açıklayamadıklarından dolayı metabolomik araştırmalara olan ilgi artmaktadır. Metabolomik, hem genomdan (endojen metabolitler) hem de bunların çevre ile etkileşiminden (eksojen metabolitler) türetilen küçük moleküllerin kapsamlı karakterizasyonunu tanımlar. Son yıllarda, gıda, bitki, çevre, hayvan ve insan araştırmalarında yeni metabolitlerin güvenilir şekilde tanımlanmasına, saptanmasına ve miktarının belirlenmesine olanak sağlayan yöntemler gelişmiştir. Hedeflenmemiş ve hedeflenmiş metabolomiklerin kombine kullanımı, analitik kimyanın ötesinde birçok avantaj sergilemiştir. Omiklerdeki gelişmeler, hipotez oluşturma potansiyeline ek olarak, yeni biyobelirteçler hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Gelişmiş veri

işleme sistemleri, farklı biyolojik sistemlerdeki metabolik yolları karakterize etmeye büyük ölçüde yardımcı olmuştur (24).

Metabolomik çeşitliliği ve bütüncül tarzda yaklaşımı ile biyoloji, kimya, matematik ve biyoistatistik bilgilerini içeren multi-disipliner bir alandır. Tek metabolitlere, tek metabolik reaksiyonlara ve bunların kinetik özelliklerine ve/veya tanımlanmış bağlantılı reaksiyonlar ve döngülere sıkı sıkıya odaklanan klasik biyokimyasal yaklaşımların aksine, metabolomik daha geniş bir seride nicel veriler toplar. Değişen çevresel koşullarında yansıtıldığı dinamik bir tablo ortaya çıkarır. (25).

Metabonomik ise çeşitli biyolojik uyarılara veya genetik modifikasyona yanıt olarak metabolitlerin analizi ve değerlendirilmesini tanımlamak için kullanılan terimdir (26). “Metabonomi”, metabolizma bozukluklarında genomik dışı çevresel etkileri de inceleyerek metabolik profillemeyi daha geniş ölçüde ele alır. Ancak her iki terimin de kullanılma biçiminde henüz büyük farklılıklar bulunmadığını savunan bilim insanları (27), olduğu gibi, metabolomik çalışmaların bitki ve mikroorganizmaların metabolit analizi ile ilişkilendirilmesini savunan bilim insanları da vardır. Bu gruba göre metabonomik teriminin insan çalışmalarında kullanımı uygun olacaktır (28).

Diğer omik alanlara göre metabolomik çalışmalarda yaşanan gelişmelerin yakın dönemde olmasının başlıca sebebi teknolojik olarak gerekli imkânların daha önceki yıllarda daha kısıtlı olmasındandır. İnsan vücudunda 3.000-20.000 arasında metabolit bulunduğu sanılmaktadır (19). Metabolitlerin kimyasal yapılarında görülen çeşitlilik analiz yöntemlerini de etkilemektedir. Ayrıca bu metabolitlerin ilişkili oldukları mekanizmalar ve bu mekanizmalardaki diğer bileşenler hastalık durumunda farklılık gösterebilmektedir. Sayılan bu gerekçeler metabolitlerin tespiti ve biyobelirteç keşfi çalışmalarında teknolojik gelişmelere olan bağlılığı etkilemektedir. Buna rağmen günümüzdeki gelişmeler umut verici şekilde ilerlemektedir. Dolayısıyla fizyolojik sınırlardan ya da canlıların soluk havalardan üretilecek numuneler ile patolojik bir durumun olup-olmadığı, ya da bireyin önceden hangi hastalıklarla karşılaştığı, ya da devam eden tedavi sürecinin etkinliği gibi konular daha çok günlük hayatımıza girmektedir (17). Metabolomik canlı bir sistemin genetik modifikasyonlara veya fizyopatolojik uyarılara yanıt olarak dinamik metabolik değişikliklerinin incelenmesinde temel olarak proton Nükleer Manyetik Rezonans (1H NMR) spektroskopisine ve Gaz Kromatografisi (GC) veya Sıvı Kromatografisine (LC) bağlı Kütle Spektrometresine (MS) dayalı iki analitik teknik kullanır. NMR spektroskopisi, GC-MS ve LC-MS’den daha düşük bir metabolit kapsamına sahiptir; ancak, kısa

analiz süresine, düşük maliyete sahiptir. Toplanan verilerde bulunan bilgileri ortaya çıkarmak için tek değişkenli ve çok değişkenli istatistiksel analizler yapılır. (29)

### **3.1. Gelişim Süreci**

Sistem Biyolojisi kapsamındaki metabolomik çalışmaları oldukça yeni sayılsa da metabolomlar ile ilgili çalışmaların kökeni antik çağ uygarlıklarına kadar uzanmaktadır. Antik Çin Uygarlığında M.Ö. 2000’li yıllarda diyabetli bireylerin idrarlarına karıncaların toplandığının fark edilmesi ilk örnek sayılabilir (20). M.Ö. IV. Yüzyılda ise Hipokrat insan nefesindeki tatlı-meyveli koku ile yine diyabet hastalığını ilişkilendirmiştir. 1506 Yılında Ullrich Pinder “üre çarkı” olarak anılan renk tayflı modellemesi ile bazı hastalıkların teşhisi ve tanısı konusunda çalışmalar yapmıştır (23).

Ancak modern metabolomik çalışmaların başlangıcı olarak, bireylerin fizyolojik sınırlarının yapısına yansiyabilecek bir metabolik profile sahip olabileceklerine dair düşüncesi ile 1940’ların sonunda Williams’ın fikri gösterilebilir. Williams ve arkadaşları bu amaç ile aralarında mental bozukluğu olanların bulunduğu farklı birçok hastalık gruplarından 200.000’den fazla sayıda idrar ve tükürük örnekleri toplamışlardır. Kağıt kromografisi ile örneklerin analizlerini yapmışlar ve sonuçları hastalık gruplarına göre kategorize ederek ilk metabolit profillemeye çalışmalarını ortaya koymuşlardır (17). Daha sonradan kaydedilen aşamalar teknolojik ilerlemeler sayesinde olmuştur. 1971 yılında Horning ve arkadaşları gaz kromatografisi (GC-MS) ile insan doku ve idrarlarında bulunan metabolitler üzerinde çalışmışlar ve “metabolik profillemeye” terimini ilk olarak kullanarak literatürde (30) yer almışlardır. Ayrıca Horning ve arkadaşları idrar metabolitlerinin analizi için GC-MS yöntemlerinin geliştirilmesine de katkı sağlamışlardır. İlk olarak 1940’lı yıllarda keşfedilen NMR spektroskopisinde 1974 yılında Seeley ve arkadaşlarının metabolitler ile olan çalışmaları ile alanda kullanılmaya başlanmıştır. Kas hücresinde bulunan ATP’nin % 90’ının Mg ile kompleks oluşturduğu bilgisine NMR kullanımı ile erişilmesi metabolit çalışmalarında yeni bir analitik aracın daha kullanılabilmesine dair fikir vermiştir. 1989 Yılında Bell ve arkadaşları fizyolojik sınırlardan metabolit profillemeye çalışmalarında NMR spektroskopisini kullanmışlardır. Games ve arkadaşlarının karabiber bileşenlerini LC-MS cihazıyla yapmalarından sonra 1990’lı yıllar ile beraber LC-MS’de NMR ile beraber metabolomik çalışmalarda yer almaya başlamıştır (17). 1995 Yılında yapılan çalışmada uyku yoksunu farelerde BOS analizi GC-MS ve LC-MS ile

birlikte yapılmış ve sonuçta oleamid adlı bileşene rastlanılmış ve bu bileşenin uyku indükleyicisi olarak görev yaptığını belirlenmiştir (31). Bu çalışma GC-MS ile LC-MS'in birlikte kullanıldığı ilk çalışma olarak kayıtlara geçmiştir. Kapiller elektroforez ve UPLC'de bu dönemlerde metabolomik çalışmalarda yer almaya başlamıştır (32). Metabolom terimini ise ilk olarak 2002 yılında Fiehn'in dile getirdiği bildirilmektedir (17).

Gelişen teknolojiler ile beraber metabolomik çalışmaların da ivme kazanması bu alanda ortak bir veri tabanı ihtiyacı doğurmuştur. 2005 Yılında The Scripps Research Institute Siuzdak Laboratuvarında ilk metabolomik tandem kütle spektrometrisi veri tabanı olan METLIN hayata geçmiştir. METLIN metabolit tanımlanmasına yardımcı olmak üzere kütle spektrometrisi veri tabanı havuzudur. Bu havuzda endojen metabolitler, farmasötik ilaçlar ve bazı organik bileşiklere dair tepe listeleri, kütle aralığı gibi ayırt edici veriler mevcuttur. METLIN'in kullanıma girdiği sene alana özel olan "Metabolomics" dergisi ilk sayısını yayınlamıştır (19, 33).

Alandaki çalışmalar açısından yoğun bir yıl olan 2005 yılında, insan metabolomuna dair bilinmeyenlerin ortaya çıkarılması için öne sürülen İnsan Metabolom Projesi- Human Metabolome Project (HMP) ile çalışmalara başlanmıştır. Ana hedefler olarak; "Hastalıkların tanımlanması, teşhisi ve tedavisiyle tedaviye yanıt sürecini incelemede metabolomla hastalık arasında metabolik yollar üzerinden ilişki kurulması, ilaç metabolizması ve toksikolojisinin değerlendirilmesi, insan metabolizması ve insan genomu arasında bir bağlantı oluşturulması, metabolomik çalışmalar için bir yazılım geliştirilmesi" konuları vurgulanmıştır. Bu amaçla insan vücudunda fizyolojik sıvı ve dokulardan genel uygulamalar ve biyobelirteç keşfi için kullanılması olası metabolitler hakkında ayrıntılı bilgi içeren, ücretsiz olarak erişilebilen bir elektronik veri tabanı oluşturulması amaçlanmıştır (17). Bu amaçlar ile ortaya kan plazması, idrar, beyin omurilik sıvısı ve lökositlerde bulunan tüm metabolitlerin tanımlanması, bunların ölçüm sonuçları ile referans değer aralıklarının belirlendiği veri tabanı (Human Metabolome Data Base-HMDB) ve bu verilerin herkes tarafından erişilebilir olmasını sağlayacak bir elektronik veri tabanı (Human Metabolome Library-HML) çıkmıştır. Proje kapsamında veriler sürekli güncellenerek "www.hmdb.ca" adresinde tüm insanların kullanımına sunulmuştur. HMDB'nin ilk sürümü Ocak 2007'de, son olarak da 17 Ocak 2022 tarihinde sürüm 5.0 yayınlandı. Veri tabanında metabolitlere dair kimyasal veriler ile klinik verileri ve moleküler biyoloji/biyokimya verileri bağlantılı şekilde bulunmaktadır. Veri tabanı, suda ve yağda çözünen 220.945 adet metabolit verisi ve 8,610 protein dizisi bulundurmaktadır (34).

#### 4. Veteriner Hekimliğinde Metabolomik

Metabolomikte kullanılan tekniklerin standartlaşmaya başlaması ve yaygınlaşması sonucu birçok farklı alanda kullanımını artmaktadır. Başlıcaları tıp, biyoloji, veteriner hekimliği, gıda, bitki bilimleri, ilaç araştırmaları ve toksikoloji çalışmalarıdır. Veteriner hekimliğinde metabolomik, başta hastalık teşhisi ve prognozunda kullanılabilecek biyobelirteç keşfi çalışmalarında artan bir ilgiye maruz kalmaktadır. Ayrıca geliştirilecek aday ilaçların güvenlik değerlendirmesi sırasında, ilaç endüstrisindeki toksiko-farmakokinetik çalışmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Veteriner hekimliğinde hastalıkların teşhisi ve tedavi etkinliğinin izlenmesinin yanısıra reproduksiyon problemleri, verim artışı ve sürü yönetimine dair konularda da metabolitlerin izlenmesinin katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Spesifik olarak veterinerlik alanında hastalığa karşı artan direnç veya duyarlılığa sahip hayvanları tanımlamak için duyarlılık/risk biyobelirteçleri geliştirilmektedir (35). Bu çalışmalarda elde edilme ve değerlendirme kolaylığı nedeniyle daha çok kan ve idrar örnekleri üzerinde çalışılmaktadır. Endometriyal sıvılar, tükürük, beyin-omurilik sıvısı ikinci planda yer almaktadır. Sayılanlar içerisinde idrarın toplanması daha az invazivdir ve deneysel aşamalarda metabolizma kafesleri sayesinde kolaylıkla örnekleme yapılabilir. Ancak saha şartlarında kontaminasyonsuz ve düzgün örnekleme açısından kan numuneleri tercih edilmektedir. Metabolomik kullanarak, bir hücre, doku veya vücut sıvısındaki bir bileşiğin nasıl bozulduğunun yanı sıra tedavi kesildikten sonra nasıl normale döndüğünü izlemek mümkündür (36, 37).

Bununla birlikte bu tekniğin hem maliyeti, hem de araştırma için kullanılan hayvan sayısını azaltma potansiyeli önemli bir avantaj sağlamaktadır. Metabolomikte numune elde edilmesinin kolaylığı ve genellikle invaziv olmaması günlük pratikte daha fazla kullanımına olanak sağlamakta ve tek seferde çok sayıda metabolit ile çalışabilme imkânı da tercihte önemli etken olmaktadır. Veteriner teşhisi için yeni biyoteknolojilerin faydası artık kabul görse ve rutin uygulamaya başarılı bir şekilde dâhil edildiğine dair birkaç örnek olsa da, biyobelirteç tanımlaması ve klinik kullanıma çevrilmesinde sayısız zorluk devam etmektedir (23).

##### 4.1. Veteriner Hekimliği Araştırmaları

Veteriner Hekimler, evcil hayvan sahipleri, çiftlik hayvanları üreticileri hastalık taramalarında ya da teşhis amacı ile numune alınırken hayvan sağlığına ve refahına zarar vermeyecek, daha kolay olan yöntemleri öncelikli olarak tercih ederler. Metabolomik bu anlamda sağladığı avantaj ile her geçen gün



daha çok uygulamaya girmektedir. Metabolomik yaklaşımın sunduğu avantajlar ile verim ve sağlık sürecinin değerlendirilmesi ve takibine yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir. Böbrek fonksiyon bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar ile kanser için erken teşhis, prognostik ve izleme biyobelirteçlerinin araştırılması ağırlıklı olarak süren çalışmalardandır. Bazı köpekler ırklarında sık görülen kardiyopatilerden olan dejeneratif mitral kapak hastalığı, hastalığın erken tespitini iyileştirmek için metabolomik analiz yoluyla araştırılmaktadır. Bu sayede hastalığın genetik belirteçlerinin belirlenmesi ve hastalık riskini belirlemeye yönelik genetik testlerin mümkün hale gelmesi amaçlanmaktadır (38). Evcil hayvanlarda obezitenin artmasıyla birlikte, diyabet için hedeflenmemiş metabolomikler kullanılmaktadır. Kedilerde obezitede vücut kondisyon skorları arttıkça farklılık gösteren metabolitleri belirlemek için metabolomik yöntemler kullanılmaktadır (39). Atlara dair hastalıklarda, özellikle yarış endüstrisini ilgilendirdiği için metabolomik büyük rağbet görmüştür. At eklem yaralanmaları ve osteoartrit gibi hastalıklar, eklem kıkırdak biyopsi örnekleri, eklem sıvısı, kan ve idrar kullanılarak metabolomik yoluyla incelenmektedir. Metabolomik, osteoartrit vakaları için standart görüntüleme prosedürlerine göre biyobelirteç tanımlamanın ek avantajını ön plana çıkarmıştır. Yarış safskanlarında egzersizin kas sağlığı üzerindeki etkileri kas, idrar ve plazma örneklerinde metabolomik yöntemler ile incelenerek alana katkı sağlanmaktadır. Veteriner tıbbı açısından henüz yolun başında sayılan metabolomik yöntemler konusunda sahada araştırılacak pek çok konu olduğu bir gerçektir (38).

#### ***4.2. Hastalık Teşhisi ve Biyobelirteç Çalışmaları***

Biyobelirteçlerin, hayvan sağlığı endüstrisinde artan bir trend olarak tanımlanmış ve çeşitli sağlık parametrelerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Biyobelirteç çalışmalarında tek amaç erken tanı sağlayacak yolak ve metabolitleri bulabilmek değildir. Bunların yanı sıra terapötik yöntemin seçimi, prognozun takibi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi de biyobelirteç çalışmalarının amaçlarındandır. Metabolomikte numune elde edilmesinin kolaylığı ve genellikle invaziv olmaması günlük pratikte daha fazla kullanımını teşvik etmektedir. Yine tek seferde çok sayıda metabolit ile çalışabilme imkânı da tercihte önemli bir faktördür (23).

Biyobelirteç keşfi çalışmalarında sonuçlar ya metabolik yolların değerlendirilerek hipotezin oluşturulduğu planlı çalışmalarla ya da bazı durumlarda tesadüfen ortaya çıkabilmektedir. Veteriner hekimliğinde çoğu zaman beşeri hekimlikte keşfi yapılan metabolitlerden de faydalanılmaktadır.

Günümüzde standart olarak kullanılan parametrelerin birçoğu bu şekilde uyarlanarak sahada kullanım alanı bulmuştur. Gelişen analitik teknolojilerin etkisi ile veteriner sahada daha spesifik ve kullanılabilirliği yüksek biyobelirteç çalışmaları artarak devam etmektedir. Yakın döneme kadar izlenen biyobelirteç çalışmaları genellikle hastalığın teşhisi ve organların harabiyeti hakkında fikir edinmeyi sağlayacak niteliklerdeydi (37). Ancak günümüzde hem beşeri hekimlikte hem de veteriner hekimliğinde hastalığın prognozu ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi konuları daha ön planda yer almaktadır. Bu eğilimin sebepleri arasında hâlihazırda kullanılan parametrelerin birçoğunun ancak yaygın organ disfonksiyonlarında değerlendirilebilir olmasının etkisi vardır. Bilindiği üzere mevcut yöntemler ile organ fonksiyon bozuklukları ancak organın büyük bir bölümü hasara uğradığında belirlenebilmektedir. Bu durum tedavi etkinliğini azaltır ve hayatta kalma şansını olumsuz etkiler. Bu noktada erken teşhise dair biyobelirteçlerin keşfi son derece gereklidir (36). Uygulamada çiftlik hayvanları söz konusu olduğunda ekonomik gerekçeler ile sürünün sağlığına yönelik belirteçler bireysel olanlara göre daha öncelikli tercih edilmektedir. Bu durum biyobelirteç keşif çalışmalarında çiftlik hayvanlarında sürü sağlığına dair parametrelerin ön planda yer almasına sebep olabilmektedir (37).

### ***4.3. İlaç Araştırmaları ve Toksikite Çalışmaları***

Canlılarda henüz tam olarak aydınlatılmamış olan biyokimyasal yolların keşfi hem yapının anlaşılmasını sağlayacağı gibi hem de hastalıklarda tedavi açısından ilaçlar için yeni hedeflerin ortaya çıkmasına katkı sağlayacaktır. Yine ilaç geliştirme çalışmalarında etkinliğin ölçülmesi ya da toksisitenin değerlendirilmesi çalışmalarında metabolomik yöntemler kullanıma girmiştir. Bu yönlü çalışmalar farmakometabolomik olarak adlandırılmaktadır. Toksik maddelere dair yapılan araştırmalarda da metabolomik yöntemler kullanılmakta, erken teşhise dair biyobelirteç çalışmaları sürdürülmektedir (40).

İlaç keşfi ve geliştirme çalışmaları oldukça maliyetli ve uzundur. Süreç boyunca çok sayıda hayvanın itlafi da söz konusu olmaktadır. Özellikle toksisite tespiti çalışmaları maliyeti arttıran ve sürecin uzamasında önemli rol oynayan aşamalardandır. Metabolomik, toksik etkilerin erken evrelerde tanımlanması ve değerlendirilmesi için avantaj sağlar. Bu etkisinden dolayı insan ilaçlarının geliştirilmesinde kullanım alanı genişler. Veteriner sahada henüz istenilen seviyede uygulamalar başlamış değildir (41).

İlaç geliştirilmesi çalışmalarında metabolomik yaklaşımın en büyük etkisi, canlıya dair tüm sistemlerin tepkisini metabolitler üzerinden değerlendirebilmeye olanak sağlamasıdır. Klasik yöntemlerde doku ve organlar üzerinden daha sınırlı etkilerin değerlendirilmesi söz konusudur. Belirli bir bileşik veya bileşikler grubunun hem etkinliğinin hem de toksisitesinin izlenmesini sağlamak için vücut sıvılarının invaziv olmayan analizi yapılabilir. Metabolomik kullanılarak etkisi araştırılan etken maddenin doku ve hücrelerde oluşturduğu değişikliklerin yanında birikimleri ve eliminasyonu ile tedavi kesildikten sonra nasıl normale döndüğünü izlemek mümkündür (42). NMR tabanlı metabolomiklerin sonuçları ile geleneksel klinik kimya analizlerinin sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki sonuç grubunun da oldukça iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur (43). Çalışma, metabolik ölçümlerin toksisiteyi değerlendirmek için güvenilir bir son nokta sağladığını ve potansiyel olarak standart tarama programlarına dâhil edilebileceğini gösteren birçok çalışmadan biridir. Etik olarak, ilaç keşfi sırasında hayvanlara ötenazi yapma ihtiyacının metabolomik yöntemler ile azaltılması, Avrupa Birliği'nin hayvan deneylerine ilişkin mevcut politikasına uygun olarak 3R ilkesinin (değiştirme, azaltma ve iyileştirme) uygulanmasına katkıda bulunan önemli bir faktördür (44)

#### ***4.4. İlaç kalıntıları ve Gıda Güvenliği***

İlaç kalıntılarının tespiti gıda olarak kullanılan hayvanlarda önemlidir. Numunelerde farklı ve hassasiyeti yüksek metabolomların tespiti ile ilaç kalıntılarının durumu hakkında daha net bilgiler elde etmek olasıdır. Metabolomik sayesinde gıda güvenliğinin göstergesi olarak belirlenecek biyobelirteçlerin keşifleri sayesinde arza uygunlukları açısından daha hassas uygulamalar söz konusu olabilir. Ayrıca gıdaların kalite standartları açısından da değerlendirilmesine fayda sağlayabilecek parametrelerde ortaya konulabilir. Yine gıda kalitesine dair yapılacak analizler ile hileli ürün tespitine dair çalışmalar da metabolomik teknolojilerden faydalanmaktadır (7). Atlarda doping tespiti çok hassas bir süreçtir. Endojen bileşiklerden veya tedavi amaçlı kullanımı endike farklı farmakolojik ajanlardan etkilenme söz konusu olabilmektedir. Ayrıca, doping göstergesi olarak yararlı olmayacak biyobelirteçler belirlenebilir ve daha sonraki araştırmalardan çıkarılabilir. Bu amaçlar ile metabolik yaklaşımların kullanımı sürecin hassasiyetine katkı sağlayacak kapasiteye sahiptir (45).

#### 4.5. Beslenme ve Metabolik Hastalıklar

Ruminantlarda bakım ve besleme koşulları verim özellikleri üzerindeki direkt etkilerinden dolayı önemlidir. Hatalı veya yetersiz beslenme metabolik hastalıklara yol açabilmekte, verim kaybı ve ilerleyen aşamalarda can kayıplarına neden olabilmektedir. Bu nedenle bahsedilen koşullara dair hayvanın durumunu yansıtabilecek potansiyelde belirteçlerin metabolomik yöntemler ile araştırılması her geçen gün önem kazanmaktadır. Bu amaçla hayvanlardan rumen içeriği, kan, idrar süt ve dışkı numuneleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar ısı stresi, yem verimliliği, negatif enerji dengesi, üre metabolizması, mastitis, metritis, ketozis ve postpartum hastalıklar konularında yoğunlaşmaktadır (46). Ek olarak, farklı kaba yem ve konsantre yem oranlarına sahip süt sığırlarının süt ve dışkıdaki metabolit değişiklikleri üzerine araştırmalar 1H-NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmaktadır (47, 48). Yoğun olarak devam eden bu çalışmaların biyoinformatik yönden desteğini sığırlarda kanda, sütte, rumen sıvısında, idrarda ve kas dokuda tespit edilebilen bilinen tüm kimyasal bileşikleri (endojen ve eksojen) veri tabanında bulunduran Bovine Metabolome Database (BMDB) adlı online kütüphane oluşturmaktadır. [www.bovinedb.ca](http://www.bovinedb.ca) adresinde yer alan BMDB, 51.801 sığır metaboliti için konsantrasyon verilerini, fiziko-kimyasal verileri ve referans verilerini içeren kapsamlı bir online erişimli veri tabanıdır (49).

#### 5. Sonuç

Antik çağlarda bilim insanlarının duyuşal gözlemleri ile başlayan metabolomik yaklaşımı 21.yy başlarından itibaren kromotografik yöntemlerin gelişmesiyle beraber gerçek manada bilimsel pratiğe girmeye başlamıştır. Özellikle tıp alanında kanser araştırmaları, biyobelirteç keşif çalışmaları her geçen gün ivme kazanarak devam etmektedir. Veteriner hekimliği yönünden de metabolomik yaklaşımlar henüz yolun başında olmasına rağmen daha güçlü alternatifler olarak kabul görmeye başlamıştır. Analitik teknolojilerinde günden güne daha da geliştiği göz önüne alındığında yakın gelecekte çok daha pratik uygulamaların standartlaşacağı söylenebilir. Bu gelişmelerdeki en önemli etkenlerden biri de informatik ile bilimsel verilerin entegrasyonudur. Bu sayede ortaya çıkan metabolomik veri tabanları ve online kütüphaneler kullanıcılara erişim kolaylığı sağlamakta oldukça işlevseldir. Rehberlik eden teknolojilerin aracılığı ile önümüzdeki süreçte, yaşam bilimleri açısından temel mekanizmalara dair süreçlerin aydınlatılması, kişiselleştirilmiş tıp konusunda yol katedilmesi,

organizmaların sanal modellemelerinin oluşturulması, biyoteknolojik üretim yöntemlerinin geliştirilmesi gibi konularda köklü atılımların ortaya çıkması muhtemeldir.

### **Kaynaklar**

1- Blancou J. Utilisation and control of biotechnological procedures in veterinary science. *Rev. Sci. Tech.* 1990;9:621–680.

2- Scott NR. Nanoscience in Veterinary Medicine. *Vet. Res. Commun.* 2007;31:139–144.

3- Dahlhausen B. Future Veterinary Diagnostics. *J. Exot. Pet Med.* 2010;19:117–132.

4- Kasap H, Pazarıcı P, Erkoç MA. Sistem Biyolojisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2010;19:25-35.

5- Vailati-Riboni M, Palombo V, Loor JJ. What Are Omics Sciences?. In: Ametaj, B. (eds) *Periparturient Diseases of Dairy Cows.* Springer, Cham. 2017. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1_1)

6- Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science,* 2002;95(5560):1662–1664. <https://doi.org/10.1126/science.1069492>

7- Budak ŞÖ, Dönmez S. Gıda Biliminde Yeni Omik Teknolojileri. *Gıda.* 2012;37 (3): 173-179.

8- Levin N, Salek RM, Steinbeck C. Chapter 11 - From Databases to Big Data. In E. Holmes, J. K. Nicholson, A. W. Darzi, J. C. Lindon (Eds.), *Metabolic Phenotyping in Personalized and Public Healthcare,* Academic Press:2016;317–331.

9- Başaran E, Aras S, Cansaran D. General Outlook and Applications of Genomics, Proteomics and Metabolomics. *Türk Hij Den Biyol Dergisi.* 2010;67(2): 85-96.

10- Horgan RP, Kenny LC. Omic technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician Gynaecologist.* 2011;13(3):189-95.

11- Reçber T. Determination of Targeted Metabolites in Breast Cancer by LCMS/ MS Method. Hacettepe University Graduate School Health Sciences, Analytical Chemistry Program, Ph.D. Thesis, Ankara. 2019

12- Tyers M, Mann M. From genomics to proteomics. *Nature Protocols.* 2003;422(6928):193-7. <https://doi.org/10.1038/nature01510>

13- Bren L. Metabolomics: working toward personalized medicine. *FDA Consumer.* 2005;39(6): 28-33.

- 14- Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in metabolomics-a review in human disease diagnosis. *Analytica Chimica Acta*. 2010;659(1-2):23-33. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.11.042>
- 15- Blekherman G, Laubenbacher R, Cortes DF, Mendes P, Torti FM, Akman S, Torti SV, Shulaev V. Bioinformatics tools for cancer metabolomics. *Metabolomics: Official Journal of The Metabolomic Society*. 2011; 7(3): 329–343. <https://doi.org/10.1007/s11306-010-0270-3>
- 16- Van der Werf MJ, Overkamp KM, Muilwijk B, Coulier L, Hankemeier T. Microbial metabolomics: Toward a platform with full metabolome coverage. *Analytical Biochemistry*. 2007;370 (1): 17-25.
- 17- Kaplan O, Celebier M. Past, present and future of metabolomic studies *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2020; 40(3): 366-374.
- 18- Guijas C, Montenegro-Burke JR, Warth B, Spilker ME, Siuzdak G. Metabolomics activity screening for identifying metabolites that modulate phenotype. *Nature Biotechnology*. 2018, 36(4): 316-320.
- 19- Nalbantoglu S. Metabolomics: Basic Principles and Strategies. In S. Nalbantoglu, & H. Amri (Eds.), *Molecular Medicine*. IntechOpen. 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88563>
- 20- Van der Greef J, Smilde, AK. Symbiosis of chemometrics and metabolomics: past, present, and future. *Journal of Chemometrics*. 2005;19: 376-386. <https://doi.org/10.1002/cem.941>
- 21- Oliver SG, Winson MK, Kell DB, Baganz F. Systematic functional analysis of the yeast genome. *Trends in biotechnology*. 1998;16(9):373–378. [https://doi.org/10.1016/s0167-7799\(98\)01214-1](https://doi.org/10.1016/s0167-7799(98)01214-1)
- 22- Tsoukalas D, Alegakis A, Fragkiadaki P, Papakonstantinou E, Nikitovic D, Karataraki A, ve ark. Application of metabolomics: Focus on the quantification of organic acids in healthy adults. *International Journal of Molecular Medicine*. 2017;40(1):112-120.
- 23- Klupczyńska A, Dereziński P, Kokot ZJ. Metabolomics in Medical Sciences-Trends, Challenges and Perspectives. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2015;72(4):629–641.
- 24- Di Minno A, Gelzo M, Caterino M, Costanzo M, Ruoppolo M, Castaldo G. Challenges in Metabolomics-Based Tests, Biomarkers Revealed by Metabolomic Analysis, and the Promise of the Application of Metabolomics in Precision Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022;23(9): 5213. <https://doi.org/10.3390/ijms23095213>

25- Kristal BS, Kaddurah-Daouk R, Beal MF, Matson WR. Metabolomics: concept and potential neuroscience application. In: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Brain Energetics. In A. Lajtha (Eds.), Integration of Molecular and Cellular Processes. Springer: New York, 2007; 889–912.

26- Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics: Understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 1999;29(11):1181–9. doi:10.1080/004982599238047.

27- Robertson DG. Metabonomics in toxicology: a review. *Toxicological Sciences*. 2005;85(2):809–22. doi:10.1093/toxsci/kfi102.

28- Lindon JC, Nicholson JK. Analytical technologies for metabonomics and metabolomics, and multi-omic information recovery. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2008;27:194–204.

29- Varvarousis D, Xanthos T, Ferino G. ve ark. Metabolomics profiling reveals different patterns in an animal model of asphyxial and dysrhythmic cardiac arrest. *Sci Rep*. 2017;7,16575. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16857-6>

30- Horning EC, Horning MG. Metabolic profiles: Gas-Phase methods for analysis of metabolites. *Clinical Chemistry*, 1971;17(8):802-9. <https://doi.org/10.1093/clinchem/17.8.802>

31- Cravatt BF, Prospero-Garcia O, Siuzdak G, Gilula NB, Henriksen SJ, Boger DL, Lerner RA. Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science*. 1995;268 (5216): 1506–9. doi:10.1126/science.7770779.

32- Plumb R, Castro-Perez J, Granger J, Beattie I, Joncour K, Wright A. Ultra-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-orthogonal time-of-flight mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry*. *RCM*. 2004;18(19):2331–2337. <https://doi.org/10.1002/rcm.1627>

33- Guijas, C, Montenegro-Burke, JR, Domingo-Almenara X, Palermo A, Warth B, Hermann G, ve ark. METLIN: A Technology Platform for Identifying Knowns and Unknowns. *Analytical Chemistry*. 2018; 90 (5):3156–3164. doi:10.1021/acs.analchem.7b04424.

34- Human Metabolome Database, “About the Human Metabolome Database” Erişim: 01.03.2023, <https://hmdb.ca/about>.

35- Myers MJ, Smith ER, Turfle PG. Biomarkers in Veterinary Medicine. *Annu. Rev. Anim. Biosci*. 2017;5: 65–87.

36- Osei E, Walters P, Masella O, Tennant Q, Fishwick A, Dadzie E, Bhangu A, Darko J. A review of predictive, prognostic and diagnostic biomarkers for brain tumours: Towards personalised and targeted cancer therapy. *J. Radiother. Pract.* 2021;20:83–98.

37- Perera TR, Skerrett-Byrne DA, Gibb Z, Nixon B, Swegen A. The Future of Biomarkers in Veterinary Medicine: Emerging Approaches and Associated Challenges. *Animals.* 2022; (12),2194. <https://doi.org/10.3390/ani12172194>

38- Ophoff A. Metabolomics in veterinary medicine: Untargeted metabolomic analysis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and targeted metabolomic analysis of Salmonella Enteritidis. Iowa State University Veterinary Microbiology and Preventive Medicine Program, MSc Thesis, Ames, Iowa. 2019.

39- O’Kell AL, Garrett TJ, Wasserfall C, Atkinson MA. Untargeted metabolomic analysis in non-fasted diabetic dogs by UHPLC–HRMS. *Metabolomics*, 2019;15(2).

40- Zhang A, Sun H, Wang P, Han Y, Wang X. (). Metabonomics for discovering biomarkers of hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2012;67(2):99-105.

41- Jones OA, Cheung VL. An introduction to metabolomics and its potential application in veterinary science. *Comparative medicine*, 2007; 57(5):436–442.

42- Nicholson JK, Lindon JC. Metabonomics. *Nature*, 2008;455(7216):1054–1056.

43- Robosky LC, Robertson DG, Baker JD, Rane S, Reily MD. In vivo toxicity screening programs using metabonomics. *Combi Chem High Throughput Screening* 2002;5:651–662.

44- Guhad F. Introduction to the 3Rs (refinement, reduction, and replacement). *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2005;44:58–59.

45- Keen B, Cawle A, Reed, B, Fu S. Metabolomics in clinical and forensic toxicology, sports anti-doping and veterinary residues. *Drug Test Anal.* 2022; 14( 5): 794- 807. doi:10.1002/dta.3245

46- Eom JS, Kim ET, Kim HS, Choi YY, Lee SJ, Lee SS, Kim SH, Lee SS. Metabolomics comparison of serum and urine in dairy cattle using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Animal bioscience*, 2021;34(12):1930-1939. <https://doi.org/10.5713/ab.20.0870>

47- Eom JS, Lee SJ, Lee SK, ve ark. Effects of different roughage to concentrate ratios on the changes of productivity and metabolic profiles in



milk of dairy cows. Korean J Org Agric. 2019;27:147–60. doi: 10.11625/KJOA.2019.27.2.147.

48- Kim HS, Lee SJ, Eom JS, Lee SS. Research fecal metabolite according to fed different ratios of roughage to concentrate on lactating cow using 1H-NMR analysis. JKAIS. 2020;21:432–9. doi: 10.5762/KAIS.2020.21.2.432.

49- Foroutan A, Fitzsimmons C, Mandal M, ve ark. The Bovine Metabolome. Metabolites. 2020;10(6):E233. 32517015

## BÖLÜM III

# İNSAN MAYMUN ÇİÇEĞİ: GENEL BİLGİ

### *Human Monkeypox: General Information*

**Berna YANMAZ**

*(Dr. Öğr. Üyesi) Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi, Veteriner Halk Sağlığı Anabilim Dalı,  
Burdur, Türkiye, byanmaz@mehmetakif.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-4176-9487*

#### **1. Giriş**

İnsan maymun çiçeği (MPX), Monkeypox virusunun neden olduğu viral bir zoonozdur. Onlarca yıldır salgınlar yalnızca Afrika'nın tropikal yağmur ormanlarında meydana geldi ancak yakın zamanda Afrika dışında insanlarda da vakaları rapor edilmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde 2020'de 4600 vakayla zirveye ulaşan sürekli salgınlar raporlanan viral zoonoz hastalığın Mayıs 2022'den bu yana Afrika dışında İspanya ve Belçika'da ortaya çıkan uluslararası bir salgın hastalığın ciddiyetini korumaktadır. Söz konusu viral zoonoz hastalığın güncelliğini koruyor olması halk sağlığı açısından hem veteriner hem de tıp hekimliğinde önemini ve güncelliğini korumaktadır. Hastalığa özgü tedavi ve koruma amaçlı aşı protokollerinin henüz yetersiz olması acil eylem planı düzenlenmesini gerektirmektedir. Ayrıca Maymun Çiçeği Virusu üzerine ayrıntılı çalışmaların daha fazla yapılması ve epidemiyolojik verilerin hazırlanmasını gerekliliği söz konusudur.

#### **2. Etiyoloji**

Poxviridae ailesi, kuşlar, sürüngenler, böcekler ve memeliler dahil olmak üzere birçok türü enfekte eden çift sarmallı DNA'lı viruslardır. Poxviridae ailesi 2 alt familyadan oluşur. Bunlar; Chordopoxvirinae 18 cins, 52 tür ve Entomopoxvarinae ise 4 cins, 30 türe sahiptir. Monkeypox, Poxviridae

familyasına, Chordopoxvirinae alt familyasına ve Orthopoxvirus cinsine aittir (1). Variola (çiçek hastalığı), Cowpox, Monkeypox, Vaccinia, Camelpox, Alaskapox, Yaba maymun tümör virusu, Tanapox virusu, Orf virusu, Pseudocow pox virusu, Bovine papüler stomatitis virusu, Buffalopox ve Molluscum contagiosum dahil olmak üzere çeşitli çiçek virusu türlerinin insan enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmektedir (2).

### 3. Epidemiyoloji

Maymun Çiçeği Virusunu ilk olarak 1959'da Danimarka'nın Kopenhag kentindeki bir araştırma enstitüsünde tutulan maymunlarda çiçek benzeri bir hastalık salgını olarak bildirildi (3). Tıp tarihteki ilk insan Maymun Çiçeği Virusunu vakası, 1 Eylül 1970'te dokuz aylık bir çocuğun o zamanlar bilinen ismiyle Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nden raporlanmıştır. Hastada Maymun Çiçeği Virusunu benzeri bir virusunu izole edildiği ve çiçek hastalığı benzeri şekilde tanı konuldu (3, 4). Ekim 1970 ile Mayıs 1971 arasında Liberya, Nijerya ve Sierra Leone'da altı insanda İnsan maymun çiçeği vakası tanımlanmıştır. Nijerya'daki ilk Maymun Çiçek Virusunu vakası 1971'de kaydedildi (5). 1971 ile 1978 arasında 10 adet Maymun Çiçeği virusunu vakası rapor edilmiştir. O zamandan beri 2020 yılına kadar 11'i Afrika ülkelerinde olmak üzere 15 farklı ülkede insan maymun çiçeği vakaları doğrulanmıştır. Maymun Çiçeği Virusunu Birleşik Krallık, ABD, İsrail ve Singapur'dan da varlığı bildirilmiştir (6). 23 Temmuz 2022'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) genel direktörü tarafından Uluslararası Önem Arz Eden Halk Sağlığı Acil Durumu (PHEIC) ilan edildi. 9 Ağustos 2022 itibarıyla, yaklaşık 32.000 doğrulanmış maymun çiçeği vakası endemik olmayan ülkelere rapor edilmiştir (7).

### 4. Semptomlar

Maymun çiçeği ile insan enfeksiyonunun klinik özelliklerinin çoğu, çiçek hastalığına benzer (8). İnsan maymun çiçeği tipik olarak baş ve vücut ağrıları, titreme, boğaz ağrısı, halsizlik, bitkinlik, büyümüş lenf düğümleri ve nihayetinde kabuklanıp iyileşmeden önce papüller ve veziküllerle karakteristik deri döküntüsü gözlenir (9). Kuluçka aşaması 5 ile 21 gün sürer. Kadınlardan çok erkekler etkilenmektedir (10). Yüzden başlayarak vücutta, ellerde, bacaklarda ve ayaklarda ateş başladıktan 1 ile 5 gün sonra çeşitli boyutlarda döküntüler oluşmaya başlamaktadır. Veziküller (sıvı dolu kabarcıklar), püstüller, maküller ve papüller ile başlayan döküntü, hasta sağlığına kavuşana kadar

ve kabuklar zamanla temizlenene kadar çeşitli aşamalarda ilerler. Döküntü aynı anda birçok aşamadan geçiyor olabilir. Belirgin lezyonların çevresinde, cilt hiperpigmentasyonu veya eritem bölgeleri sıklıkla görülür. Faringeal, konjonktival ve vajinal mukozal inflamasyonlar da olabilir (11). Maymun Çiçeği Hastalığında lenfadenopati varlığı, onu çiçek hastalığından ayıran dikkate değer klinik özelliğdir (12).

## 5. Bulaş yolu

Kemirgenler ve çok sayıda maymun türü, virusun başlıca konakçılarıdır. İnsanlara Maymun Çiçeği virusu bulaşması, esas olarak enfekte bir hayvanla direkt temas; vücut sıvıları ve lezyonlara temas, ısırma, tırmalama, enfektif damlacıkların solunması, yabancı hayvan eti tüketimi veya kontamine materyallerle fomitler yoluyla dolaylı olarak gerçekleşir (örneğin, hastane odalarında yüzey kontaminasyonu) (13).

Ayrıca enfekte hayvanların kafeslerinin temizlenmesi veya enfekte bir hayvan tarafından kullanılmış yataklığa temas gibi durumlarda öncesinde kişi çiçek hastalığına karşı aşılanmış olsa bile Maymun Çiçeği Virusunu kapma olasılığı yüksektir (14). Enfekte bir kişiyle aynı evde yaşamak veya daha önce enfekte kişinin kullandığı eşyaları kullanmak viral bulaşma riskini artıracaktır. Cinsel temas ile kişinin hastalığa yakalanma olasılığının yüksek olduğu da kaydedilmiştir (15). İnsandan insana transplasental ve nozokomiyal bulaşma da bildirilmiştir. Transfüzyon veya transplantasyon yoluyla bulaşma bugüne kadar belgelenmemiş olmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü asemptomatik temaslıların 21 gün boyunca donör olarak kullanılmamasını tavsiye etmektedir. Maymun Çiçeği virusu DNA ve enfeksiyöz virionlar viremiye neden olan diğer viruslarda olduğu gibi semende de bulunmuştur ve bu potansiyel zührevi bulaşmayı akla getirmektedir (16,17).

## 6. Patogenezi

Ortopoksviruslar, 200'den fazla geni kodlayan yaklaşık 200-500 kbp kb' den oluşan bir genoma sahip büyük (boyut aralığı: 140-450 nm) viruslardır (18,19,20.) Ortopoksvirus genomu tarafından kodlanan genlerin çoğu, hücre kültüründe virus replikasyonu için gerekli değildir ancak konakçının antiviral yanıtında önemli roller oynayabilir (20, 21). Tüm çiçek virusları karmaşık moleküler yollarla enfekte hücrelerin sitoplazmasında replikasyon döngülerini tamamlarlar. Bu hücre içi replikasyon döngüsü, küresel olarak çiçek hastalığını

ortadan kaldırmaya yardımcı olan aşıyı geliştirmek amacıyla kullanılan Vaccinia virüsü iyi bir şekilde karakterize edilmiştir; bu replikasyon döngüsünün temel özellikleri tüm çiçek virüsleri için benzerdir (20, 22). Enfeksiyon döngüsü, virüsün iki farklı formu tarafından başlatılabilir. Bunlar yüzey glikoproteinlerinin ekspresyonunda farklılık gösteren hücre içi olgun virion ve hücre dışı zarflı virion'dur. Tüm hücresele reseptörler tam olarak karakterize edilmemiş olmasına rağmen, memeli hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikozaminoglikanların, virüsün hücre zarına bağlanması için çok önemli olduğu düşünülmektedir (20, 22).

## **7. Tanı**

### **7.1. Genetik metotlar**

Maymun Çiçeği Virüsü'nün genetik metotlarla teşhisinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) metodu kullanılmaktadır. Maymun Çiçeği Virüsü klinik ve veterinerlik örneklerinden, enfekte hücre kültürlerinden elde edilen hücre dışı zarf protein geninin korunmuş bölgesi (B6R) (23), ve DNA polimeraz geninin (E9L) (24) tespitini hedeflemektedir. PCR ile amplifiye edilmiş genlerin veya gen fragmentlerinin Sınırlayıcı Enzim Parça Uzunluğu (RFLP) da Maymun Çiçeği Virüsü DNA'sının saptanmasında kullanılır. Ancak RFLP zaman alıcı ve hücre kültürü gerektirmektedir (25). Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerini kullanarak tüm genom dizileme pahalı bir teknoloji ve verilerin doğru hesaplanması konusunda zahmetli olmasına rağmen Maymun Çiçeği Virüsü ve diğer Ortopoksvirus'ların karakterizasyonu için altın standart olmaya devam etmektedir (26).

### **7.2. Immunolojik metot**

IgG ve IgM antikorlarının tespiti için enzime bağlı immünosorbent testinin (ELISA) ve viral antijen tespiti için immünohistokimyanın kullanılmasını içerir. İmmünokimya analizi, tüm Ortopoksviruslara karşı poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak çiçek virüsü enfeksiyonu ile herpes virüsü arasında ayırım yapmak için kullanılabilir. Antiviral antikorun yanı sıra T-hücresi yanıtları, hastalığın başlangıcında artar. Bununla birlikte, IgM ve IgG, sırasıyla döküntünün başlamasından yaklaşık 5 gün sonra ve 8 günden fazla bir süre sonra serumda saptanır. Döküntü ve ciddi hastalık semptomları gösteren aşılanmamış bir kişide IgM ve IgG antikorları varsa dolaylı Maymun Çiçeği Virüsü tanısı konulabilir. Ancak bu yöntemlerin hiçbiri Maymun Çiçeği Hastalığına özgü

değildir ve diğer Ortopoksvirus türlerinin varlığını gösteremez (27). IgM, daha önce çiçek hastalığı aşısı olan bir kişide Maymun Çiçeği Virusunu enfeksiyonunun tespiti için kullanılabilir (28). Sonuç olarak hem IgM hem de IgG'nin varlığı, daha önce aşılanmış veya doğal bağışıklık kazanmış kişilerde Ortopoksvirus'a maruz kaldığına dair güçlü bir kanıt olarak gösterilmektedir (29). Bu nedenle, Maymun Çiçeği Hastalığı endemik bölgelerde daha önce çiçek hastalığına karşı aşılanmış bireylerde IgM'nin varlığı, yakın zamanda Maymun Çiçeği Virusuna maruz kaldığının göstergesidir.

### **7.3. Elektron mikroskopisi**

Elektron mikroskopu altında Maymun Çiçeği Virusunu, yaklaşık 200-300 nm büyüklüğünde bir merkezi çekirdek ile intrasitoplazmik tuğla şeklinde görünür. Ortopoksvirus türleri morfolojik olarak ayırt edilemediği için bu yöntem kesin tanı olmamakla birlikte virusun Poxviridae ailesine ait olduğu konusunda ipucu vermektedir (30).

## **8. Prognoz**

Maymun Çiçeği tipik olarak 2-4 hafta süren kendi kendine iyileşebilen bir hastalıktır. Ancak çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde hastalığın seyri yüksek risk taşımaktadır (31). 2022 salgınında hastaneye yatış oranı %10 civarında olup bunların çoğunluğu şiddetli anorektal ağrı, yumuşak doku süperenfeksiyonu ve oral beslenmeyi sınırlandıran farenjit şeklindedir. Vakaların yalnızca %5'ine antivirallerle tedavi uygulandığı bildirildi (16). Afrika salgınlarında ölüm oranı Kongo Cumhuriyeti bölgesinde daha yüksektir. Çiçek aşısı olanlarda solunum sıkıntısı, sekonder enfeksiyonlar ve ensefalit nadir görülmektedir (8). 2007'den 2011'e kadar Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde hastaneye kaldırılan vakaların yakın tarihli bir incelemesinde, ölüm oranı yaklaşık %1 (3/216); gebe olan 5 hastanın 4'ünde (%80) fetal ölüm meydana geldiği bildirilmiştir. Ölümcül vakalarda daha yüksek viremi, lezyon sayısı ve transaminin gözlemlenmiştir (32).

## **9. Tedavi**

### **9.1. Destekleyici Tedavi**

Maymun çiçeği enfeksiyonu olan çoğu hasta tıbbi tedavi görmeden iyileşir. Gastrointestinal semptomları olanlar (örn. kusma, ishal), gastrointestinal sıvı

kaybını en aza indirmek için oral/intravenöz rehidrasyon amacıyla desteklenir (33).

### **9.2. Aşılama**

Aşılar laborantlar ve sağlık çalışanlarında Maymun Çiçeği virusuna maruz kalma öncesindeki profilaksi için yararlı değildir, (34) ancak uzun süreli inkübasyon sürecine bağlı olarak hastalığa maruz kalan bireylere aşılama yararlı olarak bulunmuştur. Kongo’da 1981-1986 yılları arasında Maymun Çiçeği virusu ile enfekte olan 245 kişinin temas ettikleri 2278 kişiye yapılan çalışmaya göre aşılama hastalığı önlemede %85 düzeyinde etkindir (35). Hali hazırda çok yeni bir aşının insanlarda kullanımı lisanslanmış olmakla birlikte yeterli sayıda erişimi bulunmamaktadır. Bu yeni geliştirilen aşının özellikle risk altındaki popülasyonlar için ideal bir profilaktik ajan olabileceği öngörülmektedir. Her ne kadar bir aşı geliştirilmiş olsa da immün kaçış riskinden dolayı E8L proteininin yüzeyine bağlanan hücreleri hedef alan alternatif aşıları geliştirilmesi gerekmektedir (36). 2022 salgınında, Imvanex ile aşılanan hastaların %4’ü (276 olgudan 12’si) ciddi bir enfeksiyon olmaksızın doğrulanmış bir Maymun Çiçeği virusu enfeksiyonuna sahipti: 12 hastadan 10’unda aşılamadan sonraki 5 gün içinde enfeksiyon gelişirken, 2 olguda 22 ve 25. günlerde enfeksiyon görüldü (37).

### **9.3. Antivirallerin kullanımı**

Maymun çiçeği enfeksiyonlarının tedavisinde birkaç antiviral etkili olabilir, ancak bu ilaçlar hayvan modellerine dayalı olarak çiçek hastalığının tedavisi için onaylanmıştır. Bu ilaçlar için doz çalışmaları insanlarda yapılmıştır, ancak bu ilaçların etkinliği tam olarak tanımlanmamıştır (38).

Maymun Çiçeği hastalığında kullanılan antivirallerden biri olan Tecovirimat (aynı zamanda TPOXX veya ST-246 olarak da bilinir), yetişkinlerde çiçek hastalığının tedavisi için belirtilen ilk antiviraldir. Pediatrik olarak en az 3 kg ağırlığındaki hastalarda kullanımının uygun olduğu belirtilmektedir (39). Tecovirimat, viral olgunlaşma ve enfekte hücreden salınmadaki son adımları bloke eden viral zarf proteini VP37’yi inhibe ederek çalışır, böylece virusun enfekte bir konak içinde yayılmasını engellemektedir (40). Bu ajanın insanlarda maymun çiçeğine karşı etkinliği net bir şekilde ortaya konmamış olsa da, araştırmalar, hastalığın farklı aşamalarında plasebo ile tedavi edilen hayvanlara kıyasla tekovirimat ile tedavi edilen hayvanlarda öldürücü Maymun Çiçeği Virusu enfeksiyonlarında iyileşme olduğunu bildirmiştir (41).

Brincidofovir ABD’de Haziran 2021’den beri çiçek hastalığının tedavisi için onaylanmış bir diğer antiviraldir (42). Brincidofovir (oral), bir diğer antiviral olarak kullanılan intravenöz sidofovir ilacının bir analogudur ve sidofovire kıyasla renal toksisite görülme oranı düşüktür (43). Bu ilacın etki mekanizması viral DNA polimerazını inhibe etme şeklindedir (44). Hayvan modellerinde maymun çiçeği enfeksiyonlarını tedavi etmek için Brincidofovir kullanımını değerlendiren çalışmalar az olmakla birlikte, Brincidofovir’in ortopoksvirus enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu bildirilmiştir (45,46). Sidofovir’in insanlarda maymun çiçeğine karşı etkinliğine ilişkin veriler kısıtlıdır. Ancak hayvanlarda öldürücü maymun çiçeği virusu enfeksiyonlarına karşı yapılan in vitro çalışmalarda etkinliği bildirilmiştir (47,48). İntravenöz tuz ve probenisit tedavisi sidofovir ile eş zamanlı olarak verilmelidir. Brincidofovir için, brincidofovir serum transaminazları ve serum bilirubin düzeylerinde artışlara neden olabileceğinden, tedaviden önce ve tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

## 10. Korunma

Dünya Sağlık Örgütü, okul öncesi çocuklar dışındaki vakalar için karantina önermemektedir. Hastalar arasında en az 1 metre mesafe olacak şekilde korunmayı önermektedir. Önerilen kişisel koruyucu ekipman, eldiven, önlük, tıbbi maske ve göz koruyucu gözlük veya yüz siperi içerir. Hastaya, mümkünse, sağlık çalışanları veya diğer hastalarla yakın temasta bulduklarında (1 m’nin altında) tıbbi maske takması talimatı da verilmelidir. Ek olarak, lezyonlarla potansiyel teması en aza indirmek için lezyonları örtmek için bir bandaj, çarşaf veya önlük kullanılabilir. KKD, hastanın kabul edildiği izolasyon alanından ayrılmadan önce atılmalıdır. Aerosol üreten prosedürler gerekliyse, FFP2/N95 maskeleri kullanılmalıdır.

## 11. Sonuç

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, maymun çiçeği tedavisi için geçici bir kılavuz geliştirmektedir. Maymun çiçeği virusu ile enfekte olan birçok kişi, özel bir tedavi olmasa bile hafif, kendi kendini sınırlayan bir hastalık seyrine sahiptir, ancak maymun çiçeğinin prognozu, önceki aşılama durumu, başlangıçtaki sağlık durumu ve eşzamanlı hastalıklar gibi birçok faktöre bağlı olabilir. Bu nedenle, bireysel olarak ciddi hastalık geliştirme riskine dayalı kişiselleştirilmiş tedaviler geliştirmek en makul strateji gibi görünmektedir. Ayrıca Maymun Çiçeği Hastalığının artışı küresel bir acil durum olarak kabul



edilmelidir. Mayıs 2022'deki salgın sırasında maymun çiçeği vakaları olan bazı ülkelerde endemik maymun çiçeği popülasyonunun bulunmadığını ve hastalığa yakalanan insanların endemik bölgelere seyahatlerinin olmaması önem taşımaktadır. Bununla birlikte, COVID-19 salgınının getirdiği yıkım nedeniyle, maymun çiçeğinin halk sağlığı üzerindeki etkilerinin ve pandemik potansiyelinin kapsamlı bir şekilde araştırılması zorunludur. Çiçek hastalığı bağışıklığının sona ermesinden kaynaklanan popülasyon bağışıklığında düşüş, maymun çiçeğinin geri dönüşü için koşulları yaratmıştır. Vakaların farklı yerlerde ortaya çıkması, hastalığın Afrika dışına coğrafi olarak yayılma potansiyelini ve dünyadaki herkes için ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. Hastaları tedavi eden sağlık personeli de insanlara bulaşma olasılığı konusunda endişe etmektedir. Sürekli değişen bu yeniden dirilen hastalığın epidemiyolojisini daha iyi anlamak için daha iyi vaka tespiti ve gözetimi için uluslararası fon gereklidir (49).

### **Kaynaklar**

1. Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, et al. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Euro Surveill.* 2022, 27:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200422.
2. Oliveira GP, Rodrigues RAL, Lima MT, et al. Poxvirus host range genes and virus-host spectrum: a critical review. *Viruses* 2017; 9:331. doi:10.3390/v9110331
3. von Magnus P, Andersen EA, Petersen KB, BirchAndersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Path Microbiol Scand.* 1959;46(2):159. doi: 10.1111/j.1699-0463.1959.tb00328.x
4. Breman JG, Kalisa R, Steniowski MV, Zanutto E, Gromyko AI, Arita I. Human monkeypox, 1970-79. *Bull World Health Organ.* 1980;58(2):165-182. PMID: 6249508
5. Foster SO, Brink EW, Hutchins DL, Pifer JM, Lourie B, Moser CR, Cummings EC, Kuteyi OEK, Eke REA, Titus JB et al. Human monkeypox. *Bull. World Health Organ.* 1972, 46, 569-576
6. Monkeypox. Available online: [https://www.who.int/health-topics/monkeypox/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/monkeypox/#tab=tab_1) (accessed on 19 October 2020)
7. Del Rio C, Malani PN (2022). Update on the monkeypox outbreak. *JAMA*, 328(10), 921-922.
8. McCollum AM, Damon IK: Human monkeypox. *Clin Infect Dis.* 2014, 58:260-7. 10.1093/cid/cit703

9. Kmiec D, Kirchhoff F: Monkeypox: A new threat?. *Int J Mol Sci.* 2022, 23: 10.3390/ijms23147866
10. Singhal T, Kabra SK, Lodha R: Monkeypox: A review. *Indian J Pediatr.* 2022, 89:955-60. 10.1007/s12098-022-04348-0
11. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, Zumla A: Human monkeypox: Epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019, 33:1027-43. 10.1016/j.idc.2019.03.001
12. Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic poxviruses. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):229-236. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.08.026
13. Nörz D, Pfefferle S, Brehm TT, et al. Evidence of surface contamination in hospital rooms occupied by patients infected with monkeypox, Germany, June 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(26).<https://doi.org/10.2807/15607917.Es.2022.27.26.2200477>.
14. Kaler J, Hussain A, Flores G, Kheiri S, Desrosiers D. Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation. *Cureus.* 2022;14(7):e26531. doi: 10.7759/cureus.26531
15. Okyay RA, Bayrak E, Kaya E, et al. Another epidemic in the shadow of Covid 19 pandemic: a review of monkeypox. *EJMO.* 2022;6:95-99. doi: 10.14744/ejmo.2022.2022
16. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries – April-June 2022. *N Engl J Med.* 2022, 387:679-91. 10.1056/NEJMoa22073
17. Lapa D, Carletti F, Mazzotta V, et al. Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *Lancet Infect Dis.* 2022. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00513-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00513-8)
18. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI (2020). Monkeypox virus in Nigeria: infection biology, epidemiology, and evolution. *Viruses*, 12(11), 1257.
19. Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*, 6th Edition: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; 2013.
20. McFadden G. Poxvirus tropism. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3:201–13. doi:10.1038/nrmicro1099
21. Haller SL, Peng C, McFadden G, et al. Poxviruses and the evolution of host range and virulence. *Infect Genet Evol* 2014; 21:15–40. doi:10.1016/j.meegid.2013.10.014

22. Fine PE, Jezek Z, Grab B, et al. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol* 1988; 17:643–50. doi:10.1093/ije/17.3.643

23. Li Y, Olson VA, Laue T, Laker MT, Damon IK. Detection of monkeypox virus with real-time PCR assays. *J. Clin. Virol.* 2006, 36, 194–203.

24. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, Mamadu I, Akinpelu A, Ahmad A, Burga J et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: A clinical and epidemiological report. *Lancet Infect. Dis.* 2019, 19, 872–879

25. Kulesh DA, Loveless BM, Norwood D, Garrison J, Whitehouse CA, Hartmann C, Mucker E, Miller D, Wasieloski LP, Huggins J et al. Monkeypox virus detection in rodents using real-time 30-minor groove binder TaqMan® assays on the Roche LightCycler. *Lab. Investig.* 2004, 84, 1200–1208

26. Radonić A, Metzger S, Dabrowski PW, Couacy-hymann E, Schuenadel L, Kurth A, Mätz-reising K, Boesch C, Leendertz FH, Nitsche A. Fatal Monkeypox in Wild-Living Sooty Mangabey, Côte Ivoire, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20, 1009–1011

27. Nasir IA, Dangana A, Ojeamiren I, Emeribe AU. Reminiscing the recent incidence of monkeypox in Nigeria: Its ecologic-epidemiology and literature review. *Port Harcourt Med. J.* 2018, 11, 1–9

28. Weaver JR, Isaacs SN. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. *Immunol. Revolut.* 2008, 225, 96–113.

29. MacNeil A, Abel J, Reynolds MG, Lash R, Fonnies R, Kanneh LD, Robert W, Lungay VK, Goba A, Moses LM et al. Serologic evidence of human orthopoxvirus infections in Sierra Leone. *BMC Res. Notes* 2011, 4, 1–5

30. Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic poxviruses. *Vet. Microbiol.* 2010, 140, 229–236

31. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Ogunlete A, Ihekweazu C, Zumla A. Human Monkeypox–Epidemiological and Clinical characteristics, Diagnosis and Prevention. *Infect. Dis. Clin.* 2019, 33, 1027–1043.

32. Pittman PR, Martin JW, Kingebeni PM, et al. Clinical Characterization of Human Monkeypox Infections in the Democratic Republic of the Congo. *J bioRxiv.* 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.05.26.22273379>

33. Reynolds MG, Doty JB, McCollum AM, Olson VA, Nakazawa Y: Monkeypox re-emergence in Africa: a call to expand the concept and practice of One Health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019, 17:129-39. 10.1080/14787210.2019.1567330

34. Mahase E. Monkeypox: healthcare workers will be offered smallpox vaccine as UK buys 20 000 doses. *Bmj*. 2022;377:o1379. <https://doi.org/10.1136/bmj.o1379>
35. Jezek Z, Grab B, Szczeniowski MV, Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox: secondary attack rates. *Bull World Health Organ*. 1988;66:465-470
36. Silico Identification of Non-cross-reactive Epitopes for Monkeypox Cell Surface-Binding Protein, 2022, PREPRINT (Version 1). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1693979/v1>
37. Focosi D, Novazzi F, Baj A, Maggi F. (2022). Monkeypox: An international epidemic. *Reviews in Medical Virology*, 32(6), e2392.
38. Adler H, Gould S, Hine P, et al.: Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022, 22:1153-62. [10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
39. US Food and Drug Administration (FDA). Clinical review for new drug application 208627, TPOXX (tecovirimat). Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/208627Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208627Orig1s000MedR.pdf). Accessed 14 June 2022
40. Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, et al.: An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021, 19:331-44. [10.1080/14787210.2020.1819791](https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1819791)
41. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al.: Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med*. 2018, 379:44-53. [10.1056/NEJMoa1705688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705688)
42. US Food and Drug Administration: FDA approves drug to treat smallpox. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-drug-treat-smallpox>. Accessed 25 May 2022.
43. Chittick G, Morrison M, Brundage T, Nichols WG: Short-term clinical safety profile of brincidofovir: A favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox. *Antiviral Res*. 2017, 143:269-77. [10.1016/j.antiviral.2017.01.009](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.01.009)
44. Lanier R, Trost L, Tippin T, et al. Development of CMX001 for the treatment of poxvirus infections. *Viruses*. 2010;2(12):2740-2762. doi: [10.3390/v2122740](https://doi.org/10.3390/v2122740)
45. Rice AD, Adams MM, Wallace G, et al. Efficacy of CMX001 as a post exposure antiviral in New Zealand white rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans. *Viruses*. 2011;3(1):47-62. doi: [10.3390/v3010047](https://doi.org/10.3390/v3010047)

46. Parker S, D'Angelo J, Buller RM, et al. A human recombinant analogue to plasma-derived vaccinia immunoglobulin prophylactically and therapeutically protects against lethal orthopoxvirus challenge. *Antivir Res.* 2021;195:105179. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105179>

47. Smee DF, Bailey KW, Wong MH, Wandersee MK, Sidwell RW. Topical cidofovir is more effective than is parenteral therapy for treatment of progressive vaccinia in immunocompromised mice. *InfectDis.*2004;190(6):1132-1139. <https://doi.org/10.1086/422696>

48. Baker RO, Bray M, Huggins JW. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections. *Antiviral Res.* 200357(1-2):13-23. doi: 10.1016/S0166-3542(02) 00196-1

49. Giradkar, J, Khatib, M. N. (2022). Human Monkeypox: An Emerging Zoonosis. *Cureus*, 14(11).

## BÖLÜM IV

# VETERİNER HEKİMLİKTE MAGNEZYUMUN ÖNEMİ: YOĞUN BAKIMDA TANI VE TEDAVİ

### *Magnesium in Veterinary Medicine: Diagnosis and Treatment in Intensive Care*

**Gamze GÜLTEKİN<sup>1</sup> & Mehmet GÜLTEKİN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>(Dr.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Merkez  
Laboratuvar, Aydın, Türkiye, e-mail: gbalat@adu.edu.tr  
ORCID: 0000-0001-6236-6751

<sup>2</sup>(Doç. Dr.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-mail: mgultekin@adu.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-5197-2403

### 1. Giriş

**M**agnezyum, vücutta bulunan katyonlar arasında dördüncü, hücre içi ikinci sırada yer alır. Vücudumuzda enerji metabolizması için gerekli olan birçok enzim sistemini aktive eder ve hücre içine kalsiyum girişini düzenleyen doğal kalsiyum antagonisti olarak rol oynar. Literatürde “unutulmuş elektrolit” olarak da ifade edilen magnezyum, yoğun bakım klinisyenleri arasında giderek artan bir ilgi görmektedir. İnsan tıbbında yoğun bakım hastalarında hipomagnezemi sıklıkla bildirilmiş ve magnezyum eksikliğinin morbidite ve mortalite riskinin artmasıyla bağlantılı olduğu ortaya konulmuştur (1). Bazı klinik çalışmalar ile hipomagnezeminin organ disfonksiyonu ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (2).

Magnezyum infüzyonları; reperfüzyon hasarı, miyokardiyal iskemi, serebral enfarktüsler, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, tetanoz, digitalis

toksisitesi, bronkospazmlar, hiper pıhtılaşma durumlarında ve spesifik anesteziik veya analjezik protokollerine ek olarak terapötik bir rol oynayabilir (3-7). Bununla birlikte, henüz tedaviye yönelik uygulamalar açısından kullanılacak form ve doz yanıt ilişkisi net değildir ve total magnezyum konsantrasyonunun, magnezyumun biyolojik aktif halini hangi düzeyde yansıttığı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır (8).

Hayvanlarda magnezyum bozukluklarının sıklığını, önemini ve belirli hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak magnezyum uygulamalarının potansiyel faydasını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu önemle vurgulanmaktadır (4, 6, 8).

Bu bölümde, magnezyumun fizyolojisi ve metabolizması ile magnezyum düzeylerinin değerlendirilmesindeki zorluklar, kritik hastalıklarda magnezyum düzeyindeki değişiklikler ve magnezyumun terapötik kullanımındaki yeni yaklaşımlar gözden geçirilmiştir.

## **2. Magnezyumun Fizyolojisi ve Özellikleri**

### **2.1 Magnezyumun Dağılımı**

Magnezyumun çoğunluğu (%99) hücrelerde ve %1'den azı ise hücre dışı sıvıda bulunur. Serum magnezyumu ya proteine bağlı (%30-40), sitrat, fosfat, bikarbonat, laktat ya da sülfat gibi anyonlarla kompleks (%4-6) ya da iyonizedir (%55-65). Proteine bağlı serum magnezyumunun % 60-70'i albümine, geri kalanı ise globulinlere bağlıdır. İyonize magnezyum, serumda fizyolojik olarak aktif olan formdur. Tüm hücreler magnezyum içermesine rağmen en büyük doku fraksiyonu kemiktedir (% 67). İskelet kası, toplam vücut magnezyumunun %20'sini ve diğer yumuşak dokular %19'unu içerir. Yumuşak dokulardaki ve kemikteki magnezyum, iyonize hücre dışı ve sitozolik magnezyum konsantrasyonları arasındaki homeostazı korumak için mobilize edilebilir (1, 8).

Hücre dışı magnezyum konsantrasyonlarındaki önemli dalgalanmalara rağmen sitozolik magnezyum 0.5–1 mmol/L'lik sabit bir konsantrasyonda tutulur. Hücre içi tamponlama, magnezyumun hücre ve organel zarlarından taşınması ve hücre içi protein bağlanması ile gerçekleşir. Magnezyumun hücre zarı boyunca akışı, geçici reseptör potansiyel melastatin (TRPM) kanallarından geçen magnezyum ve kalsiyumun konsantrasyon gradyanı tarafından yönlendirilir. Sitozolik magnezyum konsantrasyonu ayrıca magnezyumun mitokondri, endoplazmik retikulum ve sarkoplazmik retikulum içinde ve dışında yeniden dağılımı ile kontrol edilir. Mitokondriyal magnezyumun hareketine

kısmen norepinefrin gibi nörotransmitterler ve siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve adenzin difosfat (ADP) gibi ikinci haberci moleküller aracılık eder. Bu araçların daha yüksek konsantrasyonları, mitokondriden magnezyum akışını destekler. Magnezyumun bir konsantrasyon gradyanına karşı hücrel organellere hareketi, magnezyum taşıyıcı proteinlerin elektronötral değişimi ile gerçekleşebilir. Bazı taşıyıcılar kalsiyuma bağımlıdır, bu da hücre içi kalsiyum ve magnezyumun yakın ilişkisini gösteren bir faktör olarak değerlendirilebilir (6, 9).

### ***2.2 Magnezyumun Hücrel İşlevleri***

Magnezyum, oksidatif fosforilasyonu kontrol ederek hücre ve mitokondriyal membranlar boyunca elektrofizyoloji ve iyon akışında çok önemli bir rol oynar. Sodyum-potasyum adenzin trifosfaz (ATPaz) ve kalsiyum ATPaz, kofaktör olarak magnezyum gerektirir. Magnezyum iyonu olmadan ATP, mitokondriye verimli bir şekilde taşınmaz veya enerjii serbest bırakmak için etkili bir şekilde hidrolize edilemez. Ayrıca magnezyum, T hücrelerinin aktivasyonunda, miyokardiyal hücrelerin ve nöronların depolarizasyonunda ve vasküler endotelyumun kasılmasında anahtar rol oynar (6, 10).

Magnezyum, sitozolik kalsiyum ile olan ilişkisi yoluyla hücrel fonksiyonları etkiler. İki değerlikli bir katyon olarak magnezyum, iki değerlikli katyon kanallarının ve reseptör bölgelerinin çoğu için kalsiyum ile rekabet eder. Magnezyum ayrıca kalsiyum ve diğer katyonların değişimini sağlayan elektrokimyasal gradyanı da etkiler. Ek olarak, magnezyum birçok maddenin iç kısmına bağlanabilir. Kalsiyum kanalları, kalsiyumun bu kanallardan geçişini engeller (11). Magnezyum, DNA ve RNA polimerazın düzgün çalışması için gerekli bir kofaktördür ve bu durum onu protein sentezi için gerekli kılmaktadır. Glutasyon, glutamin, cAMP ve tiamin gibi birçok temel maddenin üretimi için magnezyum gereklidir. Apoptozu önlemek için ortamda magnezyum bulunmalıdır ve yokluğu programlanmış hücre ölümüyle ilişkilendirilmiştir (6).

### ***2.3 Magnezyumun Emilimi ve Atılımı***

Toplam vücut magnezyum miktarı, bağırsak ve böbrek magnezyum emilimine ve atılımına bağlıdır. Magnezyum absorpsiyonu, hücrenin apikal membranından gerçekleşir ve transmembran elektrokimyasal gradyanına bağlıdır. Absorpsiyon ya pasif paraselüler ya da aktif transmembran yol ile olmaktadır. Paraselüler emilim, hücreler arası gözeneklerden difüzyonla



gerçekleşir. Transmembran hareket; kanalların, iyon pompalarının ve membran gözeneklerinin varlığına ve aktivitesine bağlıdır (12).

Bu hücrelerin bazal zarları, hücre dışı ve hücre içi bölmeler arasında magnezyum geçişini düzenleyen reseptörleri barındırır. D vitamini, antidiüretik hormon, glukagon, kalsitonin, insülin ve en önemlisi paratiroid hormonu (PTH) için hormon reseptörleri, hücre zarı boyunca ve hücre organellerinden magnezyum alımını düzenleyen önemli ligandlardır. Kalsiyum/magnezyum katyonu algılama reseptörü (CaSR), bağırsak ve böbrek epitelinin (Henle halkası, distal kıvrımlı tübül ve muhtemelen toplama kanalı) bazolateral membranında bulunur (12, 13)

İntestinal magnezyum absorpsiyonu ince barsak ve kolonun tüm segmentlerinde görülür; (%5 duodenum, %10 jejunum, %15 proksimal ileum, %10 distal ileum, %5 kolon). İntestinal magnezyum absorpsiyonu %6'ya kadar artırılabilir. Diyetteki magnezyuma ve vücudun ihtiyaçlarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (13).

Normal koşullarda magnezyum glomerülden serbestçe geçebilir ve filtrelenen magnezyumun %95'i tübüller tarafından geri emilir. Henle kulpunun kalın çıkan kolu en büyük fraksiyonu (% 80) emer, ardından proksimal tübüller (%5-15) ve distal kıvrımlı tübüller (%5-10) gelir. Magnezyum emilimi bu segment içindeki lümen-pozitif elektrokimyasal gradyan tarafından yürütülen pasif bir parasellüler süreç tarafından gerçekleştirilir. Artan lümen akışı, hiperkalsemi ve hipokalsemi gibi faktörler henle kulpunun kalın çıkan kolunda magnezyum geri emilimini azaltabilir (12).

Distal kıvrımlı tübülden geri emilen magnezyum miktarının, toplam vücut ve idrar magnezyum konsantrasyonları üzerinde bir etkisi vardır. Bu bölgede magnezyumun geri kazanılması, aktif bir transselüler süreçtir ve PTH, 1,25-dihidroksivitamin D, prostaglandin E2, adenosin, antidiüretik hormon, kalsitonin, aldosteron, glukagon ve insülinle ilişki gösterebilir (1, 6).

### 3. Magnezyum Ölçümü

Plazma veya serumda total magnezyum ölçümü, rutin teşhiste magnezyumu belirlemek için en sık kullanılan yöntemdir. Ancak vücuttaki magnezyumun çoğunluğu kemikte ve iskelet kası ile yumuşak dokularda bulunurken, sadece yaklaşık %1'i kanda mevcuttur; bu nedenle, serum veya plazmada ölçülen seviye, toplam vücut depolarının kötü bir göstergesi olarak belirtilir. Kandaki magnezyumun yaklaşık %20-30'u serum proteinlerine bağlı

olarak dolaşır (çoğunlukla albumin, magnezyumun yaklaşık %75'ini bağlar), bu nedenle hipoalbuminemiye bağlı düşük konsantrasyon (psödohipomagnezemi) ölçülebilir ve bu durum magnezyum düzeyinin yanlış yorumlanması ile sonuçlanabilir. Magnezyumun geri kalanı ya serbest (iyonize magnezyum) ya da fosfat, sitrat veya diğer bileşiklere bağlıdır (1, 8).

Bazı antikoagülanlar (örn. EDTA, sitrat, oksalat) magnezyumu bağlar, bu nedenle kullanımlarından kaçınılmalıdır. Şiddetli hiperbilirubinemi ayrıca metiltimol mavisi ölçüm yöntemi kullanılarak hatalı olarak düşük magnezyum konsantrasyonlarına neden olabilir. Hemoliz ve gecikmiş serum ayrımı, eritrositlerin yüksek magnezyum içeriğine (plazmadakinin neredeyse üç katı) bağlı olarak yanlış yüksek total magnezyum değerlerine neden olabilir (14). Magnezyumun sadece yaklaşık %1'i hücre dışı olması nedeniyle bazı durumlarda serumdaki total magnezyum konsantrasyonu ile klinik tablo arasında yetersiz korelasyon vardır. Bu nedenle magnezyum durumunu değerlendirmek için hücre içi magnezyum belirlenmesi tercih edilmektedir (4, 8).

Son yıllarda, hücre içi ve doku magnezyum konsantrasyonlarının raporlanmasına yönelik çalışmalarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve toplam vücut magnezyum konsantrasyonlarının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlanmıştır. Araştırmalarda kullanılan hücre içi magnezyumun belirlenmesine yönelik iki yöntemin klinik uygulama potansiyeli vardır. Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ve floresan boyalara bağlı magnezyumun spektroskopisi, araştırmalarda kullanılan doğru ve invaziv olmayan yöntemlerdir. NMR spektroskopisi, hücre içi magnezyum miktarını ölçerek magnezyum moleküllerinden yayılan frekansları ölçer. Bazı avantajlarına rağmen hücre içi magnezyum ölçümü karmaşık ve rutin kullanıma uygun olmadığı da ifade edilmektedir (6, 15).

Floresan boyalar, hücre numunelerinin hücre içi magnezyum konsantrasyonlarının yanı sıra serum ve tam kanın hücre dışı magnezyum konsantrasyonlarını belirlemek için kullanılmıştır. Floresan boya, magnezyum iyonlarına bağlanır ve tek başına boyadan daha düşük bir dalga boyu yayar. Spektrometre ile tespit edilen iki dalga boyunun oranı, magnezyum konsantrasyonunu belirlemek için kullanılır. Fakat bu yöntem maliyetlidir ve hücre içi magnezyumu ölçmek için doku örnekleme gerektirir, bu da onu klinik koşullarda pratik olmayan bir yöntem haline getirmektedir (6).

İyonize magnezyum tayinini sağlayan iyon seçici elektrotlar 1990'lerden beri mevcuttur. O zamandan beri serumda iyonize magnezyum ölçümü artan bir ilgi çekmiştir (8, 16). Hücre dışı ve hücre içi düzeyleri arasında

yakın bir denge olduğu için serumda belirlenen iyonize magnezyum konsantrasyonunun vücutta bulunan magnezyum miktarının iyi bir yansıması olduğu varsayılmaktadır. İyonize magnezyum konsantrasyonu, serum protein konsantrasyonundaki değişikliklerden etkilenmez. Ancak, pH seviyesine bağlı olarak değişebilir. Asidoz durumunda, konsantrasyonu artarken, alkaloz durumunda azalabilir (8).

Çalışmalar, total magnezyum içeriğinden iyonize magnezyum konsantrasyonunu hesaplama girişimlerinin tatmin edici olmadığını göstermiştir. Yoğun bakım ünitelerindeki insanlarda total magnezyum konsantrasyonunun azalmış olmasına rağmen vakaların %80'inden fazlasında azalmanın iyonize magnezyum ile doğrulanmadığı belirtilmektedir (17). Bu nedenle, kalsiyum eksikliğini belirlemek için iyonize kalsiyumun (iCa) ölçülmesi önerisine benzer şekilde magnezyum durumu hakkında doğru bir açıklama yapabilmek için iyonize magnezyumun doğrudan ölçülmesi önerilmektedir (18).

Özetle, toplam vücut magnezyumunun doğru ölçümü, hücre içi konumu ve aktivitesi nedeniyle önemli bir zorluktur. Mevcut klinik standart, iyon seçici elektrot yöntemlerini kullanarak serum total veya iyonize magnezyum konsantrasyonlarını ölçülmesi olarak önerilir. Biyolojik olarak aktif serum iyonize magnezyum konsantrasyonunun izlenmesi, total magnezyum konsantrasyonuna tercih edilir (6).

#### 4. Magnezyum Dengesindeki Bozukluklar

Magnezyumun klinik ve terapötik önemi, insan ve hayvanlarda yoğun bakım tıbbi alanında son 20 yılda artan bir ilgi görmüştür (1, 2, 6, 8). Çalışmalara göre, özellikle kritik hastalarda hipomagnezemi gelişme riski artmıştır, bu nedenle magnezyum tayini artık sadece insanlarda değil (2), veteriner hekimlikte de birçok yoğun bakım ünitesinde rutin teşhislerde kullanılmaktadır (6, 8). Özellikle kedilerde diyabetik ketoasidoz (19), köpeklerde ve atlarda septisemi ve travma (20-22) gibi ciddi hastalıklar, aynı zamanda hayvanlarda renal ve gastrointestinal bozukluklar (2) hipomagnezemiye zemin hazırlar. Hipomagnezemi, parenteral infüzyon tedavisi, peritoneal ve hemodiyaliz, kan transfüzyonları (sitratlı kan) ve diüretikler ve proton pompası inhibitörlerinin uygulanması ile indüklenebilir veya ağırlaştırılabilir (6).

İnsan ve veterinerlik çalışmalarında tanımlandığı gibi hipomagnezemi, kritik durumdaki hastaların durumunu daha da kötüleştirebilen yaşamı tehdit eden kardiyovasküler ve nöromusküler bozukluklara ve dirençli hipokalemiye

neden olabilir. Beşeri tıpta hipomagnezemi, yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda en yaygın elektrolit bozukluklarından biridir ve % 30-70 ölüm oranlarına neden olabilecek olumsuz bir prognoz ile ilişkilidir (2). Köpeklerde yoğun bakım ünitelerinde hipomagnezemi prevalansı %50-54 olarak belirlenmiş olup özellikle şok ve travma hastaları etkilenmektedir. Genel olarak hastanede yatan köpeklerde ise hipomagnezemi prevalansı % 6 düzeyinde belirlenmiştir (20). Yoğun bakım ünitelerindeki kedilerin % 12-28'inde, çoğunlukla diyabetik ketoasidozlu veya yetersiz gıda alımı olan hayvanlarda hipomagnezemi belirlenmiştir (23).

Hipermagnezemi, hipomagnezemiden daha az yaygın olmakla birlikte yaşamı tehdit edici olabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki köpeklerde hipermagnezemi yaygınlığı %13 olarak bulunmuştur. Bu tür hastaların ölüm oranı normal magnezyum seviyesine sahip köpeklere göre 2,6 kat daha fazla olarak ifade edilmiştir (20). Yoğun bakımdaki kedilerde hipermagnezemi yaygınlığı %14-18 olarak bulunmuştur (23).

Toplam vücut magnezyum miktarı diyet alımından, gastrointestinal fonksiyondan, hormonal dengeden, magnezyum katyonunun yeniden dağılımından ve üçüncü bir vücut boşluğuna veya idrara atılmadan etkilenebilir. Magnezyum bozuklukları, hiçbiri magnezyum bozukluğuna özgü olmayan çok sayıda klinik belirti ile kendini gösterebilir. Magnezyum referans değerlerinin ölçüm yöntemine ve türlere özgü değişiklikleri ve eşlik eden bulgular değerlendirilmelidir. Örneğin çeşitli çalışmalarda köpek ve kedilerde plazma total magnezyum referans değeri 1.5-2.5 mg/dL olarak ifade edilmektedir (8). Devam eden bölümlerde hipomagnezemi ve hipermagnezemiye yönelik daha ayrıntılı bilgi verilmiştir.

#### ***4.1 Hipomagnezemi***

Magnezyum eksikliği için nedenlerin, klinik belirtilerin ve tedavi önerilerinin özeti Tablo 1'de sunulmuştur. Düşük serum magnezyum konsantrasyonları, kritik hastalığı olan insanların %65'inde, yoğun bakımda bulunan köpek ve kedilerin %12-54'ünde, hastanede yatan atların %49'unda, cerrahi kolik geçiren atların %54'ünde ve enterokoliti olan atların %78'inde bildirilmiştir. İnsan ve köpek yoğun bakım popülasyonlarında, hipomagnezemi olan hastalar eş zamanlı hipokalemi ve hiponatremi oranlarının daha yüksek olduğu ve daha uzun hastanede kalma süreleri olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, cerrahi kolik geçiren atların %54'ünde düşük magnezyum seviyeleri

tespit edilmiş ve bu atlarda postoperatif ileus prevalansı önemli ölçüde artış göstermiştir (21).

Hipomagnezemiye genellikle azalmış bağırsak magnezyum alımı veya artmış böbrek kaybı neden olur. Yetersiz bağırsak emilimi, yetersiz gıda alımı, ishal, kusma veya malabsorpsiyon ile ortaya çıkar. Düşük magnezyumlu diyetler de hipomagnezemiye yol açabilir (6).

Renal magnezyum kaybı, poliürik akut böbrek hastalığı, post-obstrüktif diürez ve tübüler hasar nedeniyle azalmış tübüler geri emilimden kaynaklanabilir. Diüretikler, agresif infüzyon tedavisi ve ozmotik olarak aktif maddeler de artan magnezyum diürezine yol açar. Bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olan köpeklerin %9'unda hipomagnezemi görülmüştür (24). Başka bir çalışma, böbrek naklinin perioperatif döneminde kedilerde hipomagnezemi prevalansının %94 olduğunu ortaya koymuştur (25). Böbrek hastalığında albümin konsantrasyonlarının düşebilmesi nedeniyle bazen hatalı olarak düşük magnezyum ölçümleri yapılabileceği için bu riske sahip hastalarda iyonize magnezyumun belirlenmesinin avantajlı olduğu belirtilmektedir (26).

Bazı endokrin hastalıkları da hipomagnezemiye yol açabilir. Kedilerde yapılan prospektif bir çalışmada, diabetes mellituslu hayvanların %62'sinde ve diyabetik ketoasidozlu hayvanların %57'sinde azalmış serum magnezyum konsantrasyonları bulunmuştur (19). Diyabetik köpeklerde ise magnezyum konsantrasyonlarında azalma tespit edilememiştir (27). Hipertiroidizmi olan kedilerde hipomagnezeminin artan renal magnezyum atılımından kaynaklanabileceği de varsayılmaktadır (28).

Hipomagnezemi ve hipokalsemi ile başvuran, protein kaybettiren enteropatili beş Yorkshire teriyerinden oluşan vaka serisi yayınlanmıştır (29). Akut pankreatit, parvovirus veya torsio ventriculi varlığında ise magnezyum konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik belirlenmemiştir (8).

Hipomagnezemi, büyüme sırasında, hamilelik ve emzirme döneminde, ciddi cilt yanıklarında da ortaya çıkabilir (6). Sığırlarda laktasyon süresince artan magnezyum ihtiyacı ve azalan alım ya da fazla miktarda yeşil ot tüketimi sonrası hipomagnezematik tetanilere rastlanabilir. Sığırlara benzer şekilde, köpeklerde doğum sonrası hipokalsemi meydana gelebilir ancak dişi köpeklerde tetani değil parezi görülür. Sığırlara kıyasla farklı semptomların nedeni olarak hipomagnezemiye bağlı uyarınların değişen nöromusküler iletimi gösterilmektedir (8). Sığırlarda postpartum dönemde karşılaşılan hastalıklarda ve giardiasisli buzağılarda hipomagnezemi bildirilmiştir (30, 31).

Hipomagnezemi, pek çok spesifik olmayan semptomla ek olarak köpek ve kedilerde özellikle nöromusküler ve kardiyak semptomlarla ortaya çıkabilir. İnsanlarda depresyon, migren, epilepsi ve psikozlar da tanımlanmıştır. Köpeklerde L-karnitin ile kombinasyon halinde magnezyum (6.5 mg/kg vücut ağırlığı magnezyum aspartat hidroklorür) uygulamasının sinirlilik, kaygı ve gürültüye duyarlılık gibi stresle ilişkili davranış sorunları üzerinde yararlı bir etkisi bildirilmiştir (32).

DeneySEL olarak magnezyum eksikliği indüklenen genç köpeklerde büyüme hızında gerileme, çok sayıda dermatolojik problem (kuru kıl örtüsü, tırnak bozuklukları), periferik vazodilatasyon (kulak ve patilerde hiperemi), pençelerin şişmesi gibi çeşitli semptomlarla birlikte 5-7 hafta sonra, ilerleyici magnezyum eksikliğine bağlı nöromusküler hipereksitabiliteler yanında bazılarında ölümcül titreme, konvülsiyonlar ve tetani bildirilmiştir (8). Magnezyum eksikliği durumunda, hücre içi magnezyum ve kalsiyum dengesindeki kayma, asetilkolinin nöromusküler aralığa daha fazla salınmasına ve dolayısıyla kas kasılmasının artmasına neden olur. Ek olarak, merkezi sinir sistemindeki postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri artık magnezyum tarafından yeterince bloke edilmez ve bu da postsinaptik nöronun aşırı uyarılmasına neden olur (33).

Şiddetli kas krampları ile ilişkili olan emziren sığırlarda merada tetani, artan nöromusküler uyarılabilirlik ile birlikte bir magnezyum eksikliği örneğidir. Magnezyum eksikliği taze yeşil otlarda artan potasyum ve azalan sodyum içeriğinin birleşiminden kaynaklanır, bu da ruminal magnezyum emiliminin azalmasına, süt yoluyla magnezyum kaybına ve iskeletten yetersiz magnezyum mobilizasyonuna yol açar. Krampların ortaya çıkması, önemli ölçüde azalmış bir magnezyum konsantrasyonu ile bağlantılıdır. Bu tip durumlarda ilk tedavi magnezyum içeren çözeltilerin parenteral infüzyonudur. Daha sonra magnezyumun oral uygulaması ile tedaviye devam edilebilir (8). Tedavide kullanılacak olan magnezyumun tipi, yoğunluğu ve uygulama yoluna göre doz ve miktar değişebilmektedir (6).

**Tablo 1.** Hipomagnezeminin nedenleri, klinik bulguları ve tedavisi (6, 8)

Nedenleri	Klinik bulguları	Tedavisi
<b>Diyetle yetersiz alımı</b>	<b>Solunum sistemi</b>	Acil intravenöz: 0,1-0,3 mEq/kg
<b>İntestinal emilimde azalma</b>	Bronkokonstrüksiyon	
Kusma/kronik ishal	<b>Kardiyovasküler</b>	Sürekli infüzyon: 0,5-1 mEq/kg/gün
Yangısal bağırsak hastalığı	Vazospazm	
Malabsorbsiyonla seyreden hastalıklar	Hipertansiyon	Parenteral form: Magnezyum sülfat %12,5: 1 mEq/mL
<b>Artan kayıplar</b>	Ventriküler/supraventriküler taşikardi	
<b>Karaciğer hastalıkları</b>	Atrial taşikardi/fibrilasyon	Dengeli elektrolit solüsyonlarında 3 mEq/L düzeyinde bulunabilir
<b>Pankreatik yetmezlikler</b>	<b>Nöromusküler</b>	
<b>Renal hastalıklar</b>	Tetani	
<b>Endokrin nedenler</b>	Kas spazmları ve güçsüzlüğü	
Hiperparatiroidizm,	Krizler	
hiperadrenokortisizm,	<b>İskelet sistemi</b>	Kalsiyum, bikarbonat ve laktat içeren solüsyonlarla geçimsizdir
hipertiroidizm,	Osteoporozis	
hiperaldosteronizm, diabetes mellitus		Oral: 1-2 mEq/kg/gün
<b>İlaçlar</b>		
Diüretikler, ACE inhibitörleri, manitol, digoxin		Oral formlar: Magnezyum glukonat/oksid/karbonat
<b>Diğer nedenler</b>		
Şiddetli yanıklar, büyüme, gebelik, laktasyon		

#### 4.2 Hipermağnezemi

Hipermağnezemi, hipomagnezemi kadar sık görülmemekle birlikte en yaygın nedeni glomerüler filtrasyon hızının azalmasıdır. Bunun sebepleri son dönem kronik böbrek hastalığı veya akut böbrek yetmezliği olabilir (8). Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu insanlarda hipermağnezemi prevalansı %43-60 olarak belirtilmektedir (34). Köpekler ve kedilerde hipermağnezemi ile ilişkili renal ve postrenal azotemiler bildirilmiştir (23, 35).

Hipermağnezemiye iatrojenik parenteral doz aşımı, magnezyum içeren laksatiflerin oral ve magnezyum içeren lavmanların uygulanması durumları da neden olabilir (6, 8). Endokrin bozukluklar da hipermağnezemi ile ilişkili olabilir. Köpeklerde hipoadrenokortisizm (37), diyabetik ketoasidoz (27) ve kronik böbrek yetersizliğine sekonder hiperparatiroidizm (24) durumlarında

yüksek magnezyum konsantrasyonu gözlenmiştir. Henüz açıklanamayan bir etiyolojiye sahip hipermagnezemi, köpeklerde ve kedilerde torasik neoplaziler, perikard veya plevral efüzyonlar gibi durumlarla ilişkilendirilir (8). Atlarda rabdomiyoliz, tümör lizis sendromu, hemoliz ve şiddetli sepsisler sayılabilir (21). Sığırlarda, hipokalsemiye bağlı olarak postpartum dönemde görülen geçici hipermagnezemi bildirilmiştir. Bu durum yüksek PTH konsantrasyonuna bağlı olarak böbreklerden magnezyum geri Emilimi ve kemikten magnezyum salınımının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (37).

Hipermagnezemi, kardiyovasküler ve nöromusküler semptomlarla karakterize edilir. Bu belirtiler genellikle yüksek serum magnezyum seviyelerinde ortaya çıkar ve en sık depresyon, zayıflık ve hipotansiyonla karşılaşılır (8). Köpeklerde yüksek magnezyum seviyeleri ile kan basıncında yavaş bir düşüş ve kalpte uyarı iletisinin gecikmesi, hatta ventriküler fibrilasyon ve asistoli görülebilir (38). Ayrıca, presinaptik membranda kalsiyum bağımlı asetilkolin salınımının inhibisyonu yoluyla nöromusküler uyarı iletimi inhibe edilebilir. Ayrıca, yüksek miktarda oral magnezyum alımı, emilmeyen kısım tarafından suya bağlanarak ishale neden olabilir (3). Kedilerde ve köpeklerde, alkali idrar, yüksek protein ve fosfat içeren diyetler ve genetik faktörlerle birlikte besinlerdeki aşırı magnezyum, strüvit ürolitiazis için bir risk faktörüdür (39).

Atrioventriküler ve interventriküler bölgelerde gecikmiş iletim nedeniyle P-R aralığının ve QRS süresinin uzaması gibi elektrokardiyografik değişiklikler de görülebilir. Magnezyum konsantrasyonu serumda arttıkça, kardiyovasküler belirtiler ilerler. İlk bulgular arasında kalp atış hızında artış, sistemik vasküler direncin düşmesi ve kardiyak çıkışın artması yer alır. Magnezyum seviyeleri yükseldikçe kalp atış hızı normale döner ve QRS süresi uzar. Toplam magnezyum seviyeleri 4 mg/dL'den yüksek veya kümülatif doz 5,9 mEq/kg'dan fazla olduğunda ventriküler fibrilasyon, asistol ve ölüm meydana gelebilir (6).

Hipermagnezemi tedavisine herhangi bir magnezyum uygulaması yapılıyorsa bu durumun sonlandırılması ile başlanabilir. Arteriyel kan basıncı, iyonize magnezyum seviyeleri ve elektrokardiyografik değişikliklerin izlenmesi, tedavinin gerekli olup olmadığına karar vermek için yardımcı olabilir. Tedavinin bir sonraki adımı, diürezi artırarak ve idrar atılımını teşvik ederek magnezyumun böbrek atılımını sağlamaya yönelik sodyum içeren sıvıların verilmesine yöneliktir. Düşük potasyum seviyeleri potansiyel bir tedavi yan etkisi olduğundan elektrolitler dikkatle izlenmelidir (6).

Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz (periton veya hemodiyaliz) gerekebilir. Ciddi nöromusküler belirtiler gösteren hastaların



magnezyum vücuttan atılıncaya kadar entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaçları olabilir. Ancak, veteriner literatürde böyle ciddi klinik belirtiler bildirilmemiştir. Elektrokardiyografik veya klinik belirtiler şiddetli olduğunda, kalsiyum glukonat kullanımı önerilir. Kalsiyum, nöromusküler bağlantıda magnezyumu doğrudan antagonize eder. %0,9 NaCl ile %50 oranında seyreltilmiş 50-150 mg/kg kalsiyum glukonat, yavaş intravenöz olarak 10-20 dakika içinde verilebilir. Bu doz, gerektiğinde tekrarlanabilir veya 10-15 mg/kg/saat sürekli infüzyonla takip edilebilir. Bolus tedavisi sırasında sürekli elektrokardiyografik izlem önemlidir (8).

**Tablo 2.** Hipermağnezeminin nedenleri, klinik bulguları ve tedavisi (6,8)

Nedenleri	Klinik bulguları	Tedavisi
<b>Fazla miktarda alımı ya da ilaçlar</b>	<b>Kardiyovasküler</b>	%0,9 NaCl
Diyetle fazla alımı	Hipotansiyon	Kalsiyum glukonat
Magnezyum karbonat içerikli fosfat bağlayıcılar	Digoxin duyarlılığı	Peritoneal ya da
Lityum tedavisi	Bradikardi	hemodiyaliz (özellikle
<b>Renal yetmezlik</b>	P-R aralığında uzama (EKG)	renal yetmezlik varsa)
<b>Endokrin</b>	<b>Nöromusküler</b>	Kıvrım diüretikleri
Hiperparatirodizim	Tendon reflekslerinde azalma	
Hipotiroidizm	Mental depresyon	Not: Renal fonksiyon
Addison hastalığı	Paraliz	yerindeyse hızla
	<b>Gastrointestinal</b>	düzelebilir
	Kusma	
	İleus	

## 5. Normal Magnezyum Seviyelerine Sahip Hastalarda Magnezyum Tedavisi

Normal serum magnezyum seviyelerine sahip hastalarda da magnezyum tedavisi uygulanabilmektedir. İnsanlarda, terapötik amaçlar için 1-6 gram magnezyum intravenöz bolusu yaklaşık 20-30 dakika içinde verilebilmektedir. Kalp aritmileri, astım, preeklampsi, eklampsi ve prematüre doğum gibi durumların tedavisinde, ayrıca kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında yardımcı olarak kullanılmaktadır (4).

Magnezyum, bronkospazmı azaltarak ve uterus kasılmalarını gevşeterek etki gösterir. Her iki etki de asetilkolin salınımının inhibisyonu ve sonrasında gelen kalsiyumun blokajı ile ilişkilendirilir. İnsanlarda ciddi akut astım ataklarında magnezyumun etkisinin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. İlk

olarak, kalsiyum kanallarının inhibisyonu aracılığıyla düz kasları gevşettiği gösterilmiştir. İkincisi, kas kasılmasını etkileyebilecek asetilkolin salınımını engellediği gösterilmiştir. Magnezyum ayrıca, histamin salınımını bloke ederek inflamasyonu modüle eder ve serbest radikal salınımını azaltabilir. Ancak bu tedavi, diğer tedavilere yanıt vermeyen ciddi ataklarda önerilir ve hafif astım atakları üzerinde daha az etkisi vardır. Veteriner hastalarda henüz bu etkiler bildirilmemiştir (4).

Magnezyum kardiyak aritmilerin tedavisinde de kullanılabilir. Torsades de pointes için magnezyum infüzyonu uygulanan bir köpeğin olgu raporu, magnezyum infüzyonu sırasında taşiaritmilerin azaldığını göstermiştir (40). Refrakter taşiaritmia durumlarında magnezyum düşünülmelidir. Magnezyum tedavisi, miyokardiyal iskemi olan insanlarda da kullanılmıştır. Magnezyumun, iskemi sırasında hücrelerdeki enerji depolarının korunmasına ve nekrozun sınırlanmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hücre zarlarının stabilizasyonuna, serbest radikal hasarının ve sistemik vazodilatasyonun inhibisyonuna ve kalp atış hızının ve çalışmasının azaltılmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir (41).

Çeşitli hayvan türlerinde aritmileri tedavi etmek için önerilen dozlara dair literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır. Köpeklerde ventriküler aritmileri tedavi etmek için 10-15 dakikalık yavaş intravenöz bolus ile %5 dekstroz ya da %0,9 NaCl çözeltisi içerisinde 0,15-0,3 mEq/kg (19-38 mg/kg magnezyum sülfat) dozunda uygulama önerilmektedir (4).

Perioperatif dönemde opioid kullanımını azaltmak, anestezi gereksinimlerini azaltmak ve postoperatif ağrıyı azaltmak için intravenöz magnezyum sülfat kullanımını çeşitli insan çalışmalarında incelenmiştir (42). Analjezik etki, öncelikle glutamat bağlayıcı N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin bloke edilmesiyle elde edilir, böylece hücreye kalsiyum girişi azaltılır. Magnezyum, NMDA reseptörlerinin omurilikteki aktivasyonunu önleyerek, periferik nöropatik uyarılardan merkezi duyarlılığın indüksiyonunu bloke edebilir. İkinci olarak, inflamatuvar yanıtı inflamatuvar sitokinlerin azaltılması yoluyla inhibe eder. Bununla birlikte, magnezyum alfa-adrenerjik antagonist etkilere ve kalsiyum aracılı nöroendokrin salınımının inhibisyonuna neden olabilir. Vazodilatasyon, antiaritmik ve katekolamin salınımındaki inhibisyon etkileri nedeniyle, magnezyum stresin hemodinamik yanıtları üzerinde modülatör etkilere sahiptir (5, 42).

Veteriner hekimlik açısından magnezyum sülfatın analjezik etkilerini inceleyen çalışmaların çoğu deneysel, laboratuvar hayvanlarında

gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda, magnezyum sülfat enjeksiyonunun opioid analjezisini iyileştirdiği bildirilmiştir (43). Laboratuvar ve küçük hayvan türlerinde magnezyum sülfatın akut ağrı üzerindeki opioid analjezisi üzerine etkisi hakkında sınırlı veri mevcuttur ve bu çalışmaların sonuçları hakkında görüş birliği yoktur. Köpeklerde intravenöz magnezyum sülfatı anesteziik adjuvan olarak değerlendiren bir çalışmada klinik fayda belirlenmemiştir (44). Atlarda ise hem intravenöz hem de oral magnezyum sülfat uygulaması astıma ilgili klinik belirtilerin önemli ölçüde düzelmesi ve kafa sallama davranışının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (7, 45)

## 6. Sonuç

Magnezyum, hem insan hem de veteriner tıbbında halen araştırmaya devam edilen önemli bir elektrolit olmakla birlikte uygun analiz ve tedavi önerileri henüz netleşmemiştir. Araştırma sonuçları yoğun bakım ihtiyacı olan evcil hayvanlarda magnezyum bozukluklarının meydana geldiğini göstermektedir. Hipomagnezemi, nöromusküler uyarılabilirlik, kardiyak aritmiler ve diğer elektrolitler üzerinde etkisi olan metabolik bozukluklarla sık sık karakterize edilir. Hipermağnezeminin belirtileri ise hipotansiyon, solunum ve kardiyovasküler depresyon gibi durumlardır. Bu nedenle, magnezyum bozukluklarının tanı ve tedavisi önemlidir. Magnezyumun işlevi ve önemi ile ilgili literatürün özellikle son yıllarda artış göstermesi bu konuda daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Hansen BA, Bruserud Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intensive Care*. 2018; 6(1), 1-11.
2. Panahi Y, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Ghaini MR, Abdollahi M, Sharif -zadeh M et al. The role of magnesium sulfate in the intensive care unit. *EXCLI J*. 2017; 16: 464-482.
3. Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med*. 2003; 24 (1-3): 27-37.
4. Cortés YE, Moses L. Magnesium disturbances in critically ill patients. *Compendium*. 2007; 29(7), 420.
5. James MFM. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009; 103(4), 465-467.

6. Humphrey S, Kirby R, Rudloff E. Magnesium physiology and clinical therapy in veterinary critical care. *J Vet Emerg Crit Care*. 2015; 25(2), 210-225.
7. Tanquerel L, Fillion-Bertrand G, Lavoie JP, Leclere M. Effects of magnesium sulfate infusion on clinical signs and lung function of horses with severe asthma. *Am J Vet Res*. 2018; 79(6), 664-673.
8. Schulz N, Guessow A, Bauer N, Moritz A. Magnesium in dogs and cats-physiology, analysis, and magnesium disorders. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtier*. 2018; 46(1), 21-32.
9. Cavero S, Traba J, Del Arco A, et al. The calcium-dependent ATPMg/Pimitochondrial carrier is a target of glucose-induced calcium signaling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem J*. 2005; (392):537–544.
10. Li F-Y, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, et al. Second Messenger role forMg<sup>2+</sup> revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature*. 2011; 475(7357):471–476.
11. Romani A, Marfella C, Scarpa A. Regulation of magnesium uptake and release in the heart and in isolated ventricular myocytes. *Circ Res*. 1993; 72:1139–1148.
12. Romani A. Cellular magnesium homeostasis. *Arch Biochem Biophys*. 2011; 512(1):1–23.
13. Fine K, Santa Ana C, Porter J, et al. Intestinal absorption ofmagnesium from food and supplements. *J Clin Invest*. 1991; 88(2):396–402.
14. Ryan MF, Barbour H. Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 1998; 35 (Pt 4): 449–459.
15. Yago MD, Manas M, Singh J. Intracellular magnesium: transport and regulation in epithelial secretory cells. *Front Biosci*. 2000; 5:602–619.
16. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*. 2000; 294 (1–2): 1–26.
17. Yeh DD, Chokengarmwong N, Chang Y, Yu L, Arsenault C, Rudolf J et al. Total and ionized magnesium testing in the surgical intensive care unit – Opportunities for improved laboratory and pharmacy utilization. *J Crit Care*. 2017; 42: 147–51.
18. Escuela MP, Guerra M, Añón JM, Martínez-Vizcaíno V, Zapatero MD, García-Jalón A et al. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2005; 31 (1): 151–156.

19. Norris CR, Nelson RW, Christopher MM. Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *J Am Vet Med Assoc.* 1999; 215 (10): 1455–1459.

20. Martin LG, Matteson VL, Wingfield WE, Pelt DR, Hackett TB. Abnormalities of serum magnesium in critically ill dogs: incidence and implications. *J Veter Emer Crit.* 1994; 4 (1): 15–20.

21. Stewart AJ. Magnesium disorders in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2011; 27 (1): 149–163.

22. Toribio RE, Kohn CW, Hardy J, Rosol TJ. Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced endotoxemia. *J Vet Intern Med.* 2005; 19 (2): 223–231.

23. Toll J, Erb H, Bimbaum N, Schermerhorn T. Prevalence and incidence of serum magnesium abnormalities in hospitalized cats. *J Vet Intern Med.* 2002; 16 (3): 217–221.

24. Schenck PA. Serum magnesium concentrations in association with canine calcium metabolic disorders. *J Vet Intern Vet.* 2008; 22 (3): 796–797.

25. Wooldridge JD, Gregory CR. Ionized and total serum magnesium concentrations in feline renal transplant recipients. *Vet Surg.* 1999; 28 (1): 31–37.

26. Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R. Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37 (11–12): 1011–1033.

27. Fincham SC, Drobotz KJ, Gillespie TN, Hess RS. Evaluation of plasma ionized magnesium concentration in 122 dogs with diabetes mellitus: a retrospective study. *J Vet Intern Vet.* 2004; 18 (5): 612–617.

28. Gilroy CV, Horney BS, Burton SA, Mackenzie AL. Evaluation of ionized and total serum magnesium concentrations in hyperthyroid cats. *Can J Vet Res.* 2006; 70 (2): 137–142.

29. Kimmel SE, Waddell LS, Michel KE. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire Terriers: five cases (1992–1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2000; 217 (5): 703–706.

30. Toplu S, Ural K, Aysul N, Ayan A, Gültekin M, Balikci C. Hypomagnesemia in naturally infected calves with *Giardia* spp. *Kocatepe Vet J.* 2016, 9(4), 386-390.

31. Erdoğan S, Ural K. Evaluation of some metabolic profile parameters in transition cows: thresholds for estimating postpartum diseases in Aydın province. *Bulg J Vet Med.* 2021; 24(1).
32. Neff U, Wadepuhl M, Kraus A. Magnesiumaspartat-hydrochlorid + L-Carnitin verbessert die körperliche und psychische Leistungsfähigkeit bei Hunden. *Kleintier konkret.* 2011; 14 (06): 3–6.
33. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by  $Mg^{2+}$  of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature.* 1984; 309 (5965): 261–263.
34. Crook M. A study of hypermagnesaemia in a hospital population. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37 (4): 449–451.
35. Martin LG, Matteson VL, Wingfield WE, Pelt DR, Hackett TB. Abnormalities of serum magnesium in critically ill dogs: incidence and implications. *J Veter Emer Crit.* 1994; 4 (1): 15–20.
36. Adler JA, Drobatz KJ, Hess RS. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2007; 21 (6): 1168–1173.
37. Riond JL, Kocabagli N, Spichiger UE, Wanner M. The concentration of ionized magnesium in serum during the periparturient period of non-parectic dairy cows. *Vet Res Commun.* 1995; 19 (3): 195–203.
38. Nakayama T, Nakayama H, Miyamoto M, Hamlin RL. Hemodynamic and electrocardiographic effects of magnesium sulfate in healthy dogs. *J Vet Intern Vet.* 1999; 13 (5): 485–490.
39. Steinbach S. Harnsteine bei Katzen – Ein Update. *Veterinär spiegel.* 2015; 25 (03): 107–112.
40. Batty C, Sweet D, Keene B: Torsades de pointes-like polymorphic ventricular tachycardia in a dog. *J Vet Intern Med.* 1994; 8(6):439–442.
41. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA: Magnesium: Physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999; 83:302–320.
42. Stomatology FM, Yan Q. Effects of systemic magnesium on post-operative analgesia: is the current evidence strong enough. *Pain Physician.* 2015; 18, 405-417.
43. Bujalska-Zadrożny M, Tatarkiewicz J, Kulik K, Filip M, Naruszewicz M. Magnesium enhances opioid-induced analgesia—What we have learnt in the past decades? *Eur J Pharm Sci.* 2017; 99, 113-127.
44. Johnson AN, Seddighi R, Rohrbach BW, Cox SK, Egger CM, Martin-Flores M, Doherty TJ. Effects of magnesium sulfate and propofol on the

minimum alveolar concentration preventing motor movement in sevoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 2016; 77(6), 575-581.

45. Sheldon SA, Aleman M, Costa LRR, Santoyo AC, Howey Q, Madigan JE. Intravenous infusion of magnesium sulfate and its effect on horses with trigeminal-mediated headshaking. *J Vet Intern Med.* 2019; 33(2), 923-932.

## BÖLÜM V

# KEDİ VE KÖPEKLERDE KAN TRANSFÜZYONU

### *Blood Transfusion in Cats and Dogs*

**Bilge Kaan ÜNAL<sup>1</sup> & Ersoy BAYDAR<sup>2</sup> & Uğur AYDOĞDU<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>(Araş. Gör.), Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye  
e-mail: bilgekaanu@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-7755-9190

<sup>2</sup>(Prof. Dr.), Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye  
e-mail: ersoybaydar@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-2565-1796

<sup>3</sup>(Doç. Dr.), Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye  
e-mail: ugunaydogdu17@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9828-9863

### 1. Giriş

**K**an, kalp ve damarlar içinde sürekli dolaşım halinde olan, proteinden zengin plazma adı verilen bir kısım sıvı ve içinde özelleşmiş kan hücrelerinden meydana gelen süspansiyon veya akışkan bir bağ dokusu olarak isimlendirilir (1). Kan transfüzyonu, bir başka deyiş ile kan nakli, sağlıklı kan veya kan ürünlerinden birinin vericiden (donör) alınıp alıcının dolaşımına direkt olarak aktarılması işlemidir (2).

Yaşam için gerekli olan bu sıvı antik çağlardan günümüze kadar transfüzyon bilimi ve kan bankacılığı ile hayat kurtarıcı bir kaynak haline gelmiştir. Transfüzyon biliminde gelişmeler yaklaşık 350 yıl öncesine dayanmakla



beraber, veteriner transfüzyon bilimi ancak son yıllarda gelişim göstermektedir (3). Hayvanlarda başarılı ilk kan transfüzyonu 1665 yılında Richard Lower tarafından yapılmıştır (4). İnsanlarda kan nakli ile ilgili ilk işlemin Jean Baptiste Denis tarafından ve hayvandan insana kan transfüzyonu şeklinde gerçekleştiği, bu işlemde 15 yaşındaki bir çocuğa bir kuzunun kanının nakledildiği bildirilmektedir (5). Geçmiş yüz yıllarda kan transfüzyonu yapılmasına rağmen, asıl olarak veteriner transfüzyon tıbbı son 30-60 yıl içerisinde daha ön plana çıkmış ve yaygınlaşmaya başlamıştır (6). Kan transfüzyonu için kan ürünlerinin, kan komponentlerine ve plazma fraksiyonlarına ayrılmasının daha iyi olacağı bunun sebebinde hem ekonomik hem de tedavinin üstünlüğü açısından önemli olduğu tespit edilmiştir (7). Ayrıca kan komponentleri hazırlama protokolleri veteriner hekimlikte bulunmadığından dolayı insan hekimliğinde kullanılan kan komponenti hazırlama protokolleri veteriner hekimlik için modifiye edilmiştir (8). Genel olarak kan transfüzyonu anemi, kanama bozuklukları, hipoalbuminemi gibi durumlarda önemli bir rol üstlenmektedir. Transfüzyon bileşenleri arasında da eritrositler, lökositler, pıhtılaşma faktörleri ve albumin yer almaktadır (9,10). Ülkemizde de yaygın bulunmamakla beraber kan bankacılığı, ihtiyacı olan hayvanlar için gerekli olan transfüzyon bileşenlerinin bulunmasını sağlamak açısından avantaj sunmaktadır (11). Amerika'da bazı büyük hayvan hastanelerinde daha önce donör olarak kan vermiş veya kan verebilecek hayvanların isimleri ve sahiplerinin telefon numaraları kayıt altında tutulmaktadır (12). Böyle bir uygulama acil vakalarda kan transfüzyonu gereken durumlarda hayat kurtarıcı bir rol üstlenmektedir.

## 2. Kan ve Kan Bileşenleri

Kan, yaşamın devamı için gerekli olan canlı bir doku olarak isimlendirilmektedir (7). Çok fonksiyonlu hücelere sahip olmanın yanı sıra tüm vücutta bulunan organik ve inorganik kimyasalları belli oranda içerir ve bu özellikten dolayı kompleks bir sıvı özelliği taşımaktadır. Bu sıvı içinde hücreler ve çözülmüş maddeler damar içinde asılı ya da çözülmüş (eriyik) bir halde bulunmaktadır. Embriyonik yaşamın ilk dönemlerinde hücreler, ihtiyaç duydukları besin maddelerini difüzyon yoluyla almaktadır. Ancak hücrelerde bölünme devam ettiği sürece difüzyon için yol alınması gereken mesafe de uzamaktadır. Bunun sonucunda en içte kalan hücreler besin maddelerini alamamaları ve hücresel atıkların birikiminden dolayı ölürlere (13-14). Damar içinde bulunan kandaki hücreler eritrosit (red blood cell), lökosit (white blood cell) ve trombositler (plateletler) olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır (13).

### 2.1. Lökositler (*White Blood Cell, WBC*)

Vücudun savunma hücresi olarak görev yapan lökositler, tüm beyaz kan hücrelerini ve bunların prekürsörlerini (öncül hücrelerini) içermektedir (15). Lökositler başlıca 2 kısma ayrılmaktadır. Bunlar, polimorf nükleer lökositler (PMN) veya granüler lökositler ve mononükleer lökositlerdir. PMN içinde nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller mononükleer lökositler içinde ise lenfositler ve monositlerden oluşmaktadır. Monositler kemik iliğinden köken alırken, lenfositler timüs, dalak, lenf düğümleri, kemik iliği ve bağırsakla ilgili lenfoid dokularda üretilmektedir (16). Granülositler içinde yer alan nötrofiller vücudun herhangi bir yerinde oluşan enfeksiyon veya inflamasyon durumunda bu bölgeye ilk önce göç eder ve burdaki yabancı maddeleri fagosite ederek yok etmeye çalışır (15). Bir başka granülosit olan eozinofil ise nötrofillere benzer özellikler gösterirken alerjik reaksiyonlar ve paraziter reaksiyonlarda daha çok görev almaktadırlar (17). Kanda diğer granülositlere göre daha az miktarda bulunan bazofiller ise aşırı duyarlılık reaksiyonları ve alerjik durumlarında rol oynamaktadırlar (18).

Mononükleer lökositlerden olan monositler, dolaşımda monosit olarak adlandırılırken dokulara geçtiklerinde ise makrofaj adını alırlar. Bu makrofajlar hücre içi mikroorganizmaların çoğalmasını kısıtlar. Başta *Mycoplasma*, *Leishmania*, *Rhodococcus*, *Toxoplasma*, *Listeria*, *Brucella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigellia*, *Rickettsia*, *Legionella* ve *Theileria* olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı savunmada önemli bir rol oynarlar (19-20). Bir diğer mononükleer lökosit olan lenfositler, özellikle bağışıklıkta çok önemli rol oynamaktadırlar. T ve B lenfositler olarak 2 alt tipi bulunmaktadır. B lenfositler humoral bağışıklıktan sorumluyken, T lenfositler ise hücresel bağışıklıktan sorumludurlar (13, 16).

### 2.2. Trombositler (*Plateletler, PLT*)

Trombositler, kemik iliğindeki çok çekirdekli megakaryositler tarafından sentezlenen ve 3-5 gün yaşam süreleri olan çekirdeksiz, diskoid şekilli hücrelerdir. Trombositler, vasküler bir yaralanma olduğunda kanamaya karşı ilk savunma hattını oluşturan öncüllerdir. Aynı zamanda bu yapılarda bulunan a-granüller, trombositlerin aktive olmasıyla birlikte adheziv proteinler (fibrinojen, von Willebrand faktör), koagülasyon faktörleri V ve XI gibi trombositlere özgü protein yapıda komponentler yer almaktadır. Bu proteinler trombositlerin damar endoteline göç edip kanama olan bölgeye yapışmasını sağlamaktadır (15-16).

### **2.3. Eritrositler (Red Blood Cell, RBC)**

Eritrositler bikonkav, disk şeklinde, çekirdeksiz ve vücut için gerekli oksijeni, karbondioksiti ve demir gibi maddeleri taşıyan bir kan hücresidir. Embriyonel yaşamın ilk dönemlerinde eritrosit yapımı vitellüs kesesindeki mezenşim hücrelerinde, kısa süre sonra bu mezenşim hücrelerinin kılcal damarlarında gerçekleştirilmektedir. Daha sonraki dönemde önce karaciğer, sonra dalak ve lenfoid organlarda üretimi yapılmaktadır. Fötal yaşamın son evresine gelindiğinde ise kemik iliği eritrosit yapımının başlıca yeri olmaktadır (13,16). Eritrositler vücutta en fazla bulunan hücrelerin başında gelmekte ve vücuttaki hücrelerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (21). Kemik iliğinde ortalama 6-8 gün içinde üretilirler ve genel dolaşıma salınırlar. Kedilerde eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık 2 ay, köpeklerde ise yaklaşık 3 ay kadardır (22).

Organizmada eritrositler temelde 2 fonksiyona sahiptir. Bunlar; dokularda ve akciğerlerde oksijen-karbondioksit değişiminin sağlanması ve hidrojen iyonlarının tamponlanmasıdır (23). Bu fonksiyonlarından dolayı eritrositlerin arttığı veya özellikle azaldığı durumlar canlı yaşamı için önem arz etmektedir. Eritrositlerin artması, hematokrit değerinin artması veya hemoglobin konsantrasyonunun referans değerlerin üzerine çıkmasına polisitemi (Eritrositozis) adı verilmektedir. Diğer taraftan dolaşımdaki eritrosit sayısının normal referans değerlerin altına düşmesine ise anemi adı verilmektedir (16, 23).

#### **2.3.1. Eritrosit Sayısında Artma (Polisitemi)**

Polisitemi diğer bir deyişle eritrositozis, hematokrit değer, hemoglobin konsantrasyonu veya eritrosit sayısının normalde dolaşımda bulunması gereken miktarın üzerine çıkması olarak adlandırılır. Polisitemi patogenez olarak absolut (mutlak) polisitemi ve relatif (göreceli) polisitemi olarak ikiye ayrılır. Ayrıca absolut polisitemi primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır (20).

Relatif polisitemi, daha çok kedi köpeklerde yaygın olup, hematokrit değerinin yüksek olup total eritrosit miktarının normal olduğu bir polisitemi çeşitidir. Genellikle sıvı kaybına bağlı olarak azalan plazma hacmi ve hemokonsantrasyondan dolayı şekillenmektedir. Atlarda ve köpeklerde heyecana bağlı katekolaminlerin salınıp dalağın kasılması sonucu geçici polisitemiye sebep olmaktadır (20).

Absolut polisitemi ise dolaşımdaki eritrosit sayısının artması sonucu hematokrit değerinin yüksek olması ile karakterize bir polisitemi çeşitidir. Primer

polisitemi (polisitemi vera) ve sekonder polisitemi olarak sınıflandırılmaktadır (15-16, 23). Primer eritrositozis, eritrositi oluşturan öncül hücrelerin proliferasyonundan kaynaklanmaktadır. Polisitemi vera olarak da adlandırılan bu durum hematopoietik progenitör hücrelerden kaynaklanan miyeloproliferatif bir hastalıktır (16, 20). Sekonder eritrositozis, eritropoetin hormonunun aşırı salınması sonucu meydana gelmektedir. Bu durum üç şekilde olmaktadır. İlk olarak, sistemik bir hipoksi durumuna bağlı olarak salgılanırsa meydana gelen polistemi geri dönüşümlü olmaktadır. Örneğin; kongenital kalp anormalliklerinde, pulmoner hastalıklarda meydana gelmektedir. İkinci olarak, sistemik bir hipoksi ile ilişkili değil ise geri dönüşümsüz olmaktadır. Özellikle renal lenfosarkom, renal karsinom, nasal fibrosarkom gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Üçüncü olarak ise, kortizon, tiroksin ve büyüme hormonu gibi hormonların doğrudan veya dolaylı olarak eritropoetin üretimini artırarak şekillenmektedir (20-23).

### ***2.3.2. Eritrosit Sayısında Azalma (Anemi)***

Veteriner Hekimlikte klinik olarak en sık karşılaşılan hematolojik problemlerden biri olan anemi, başlı başına bir hastalık olmayıp herhangi hastalık durumunun bir yansımasıdır. Bu durumdan kaynaklı olarak klinisyen hekimler için altta yatan nedenin bulunması çok önemlidir (24). Anemi, dolaşımdaki kırmızı kan hücre sayısının kitlece azalması olarak ifade edilmektedir. Temelde eritrositlerin vücuttan kaybı veya vücutta yıkımlanması olarak tanımlanabilir (16).

### ***2.4. Aneminin Sınıflandırılması***

Anemiler 3 temel özellik üzerinde durularak sınıflandırılmaktadır. Bunlar kemik iliğine verilen yanıt, eritrosit indeksleri ve patogenez olarak belirtilmiştir (16).

#### ***2.4.1. Aneminin Kemik İliğin Yanıtına Göre Sınıflandırılması***

Anemi kemik iliği yanıtına göre rejeneratif anemi ve non-rejeneratif anemi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

##### ***2.4.1.1. Rejeneratif Anemi***

Sıklıkla hemoliz veya hemorajik nedenlerden dolayı eritrositlerin aşırı kaybı sonucu meydana gelen anemi çeşidi olarak adlandırılmaktadır. Rejeneratif anemilerde hemogloblin miktarındaki düşüşle birlikte eritropoetin hormonu

konsantrasyonu ve retikülosit sayısında artış görülmektedir (26). Hemoraji ve hemoliz rejeneratif aneminin iki temel nedenidir (20, 27). Akut hemoliz ve akut hemoraji sonucunda oksijen taşıma kapasitesinin azalması nedeniyle dokularda hipoksi meydana gelmektedir (28). Meydana gelen hipoksiye karşı yanıt olarak böbreklerden salınan eritropoetin kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır ve genç eritrositlerin (retikülositler) kan dolaşımına salınımı uyarılmış olur. Eritrositler morfolojik olarak incelendiğinde fazla boya alması sonucu polikromazinin artması ve retikülositlerin eritrositlerden büyük olmasından dolayı anizositozis şekillenmektedir (16, 27, 29).

#### ***2.4.1.2. Non-Rejeneratif Anemiler***

Non-rejeneratif anemi primer olarak kemik iliğinin etkilendiği sekonder olarak ise çeşitli fonksiyon bozuklukların varlığı nedeniyle kemik iliğinde eritrosit üretiminin azalması veya tamamen durması sonucu meydana gelmektedir (26). Bu tarz anemilerde genel olarak birincil hastalıkların sonucundan ziyade, ikincil olarak kronik renal yetmezlik, hipotiroidizm, kronik karaciğer hastalığı, kronik enfeksiyonlar, kimyasal etkenler, antimetabolitler, östrojen, radyasyon, neoplaziler, ehrlichiosis, immün ilişkili hastalıklarda beslenme yetersizliği, demir eksikliği, vitamin B12 ve folik asit eksikliği sonucunda gelişebilmektedir (22, 30).

#### ***2.4.2. Aneminin Eritrosit İndekslerine Göre Sınıflandırılması***

Ortalama eritrosit indeksi (MCV) ve ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonuna (MCHC) göre aneminin eritrosit indeksi altıya ayrılmaktadır.

##### ***2.4.2.1. Normositik Anemiler***

Ortalama eritrosit hacminin normal olduğu anemi çeşididir. Genellikle non-rejeneratif anemilerde görüldüğü bildirilse de retikülosit yanıtının şekillenmesinin geciktiği durumlardaki akut hemoraji ve akut hemolizin neden olduğu anemilerde de görülmektedir (16, 30).

##### ***2.4.2.2. Mikrositik Anemiler***

Ortalama eritrosit hacminin normal referans değerlerinden daha düşük olduğu anemi çeşididir. Mikrositik anemiler yetersiz demir kullanımı veya demir eksikliği ile ilişkilidir. Spesifik hastalık olarak mikrositik anemiye neden olan hastalıklar arasında portosistemik şantlar, genç hayvanlarda demir eksikliği ve kronik kan kaybına neden olabilen durumlar yer almaktadır (30).

### 2.4.2.3. Makrositik Anemiler

Ortalama eritrosit hacminin normal referans değerlerinden daha yüksek olduğu anemi çeşididir. Kan dolaşımındaki retikülosit sayısında artış ile beraber seyrederek. Genellikle rejeneratif anemilerde görülmektedir (20).

### 2.4.2.4. Normokromik Anemiler

Normokromik terimi eritrosit içinde hemoglobin konsantrasyonunu ifade etmektedir. Bu anemi çeşidinde MCHC değeri normal referans değerler arasında olmasına karşılık eritrosit sayısı normal referans değerlerinin altında yer almaktadır. Genelde Normositik, nonrejeneratif anemilerle beraber seyretmektedir (21).

### 2.4.2.5. Hipokromik Anemiler

Eritrosit içinde hemoglobin konsantrasyonunun normal referans değerleri altına düştüğü anemi çeşididir. Retikülositozisle birlikte seyreden anemiler ve demir eksikliği anemisinde görülmektedir (16, 30).

### 2.4.2.6. Hiperkromik Anemiler

Eritrosit içinde hemoglobin konsantrasyonunun normal referans değerlerinin üstüne çıktığı anemi çeşididir. MCHC'nin artması fizyolojik olarak mümkün olmadığından dolayı, artefakt, lipemi, in vitro veya in vivo hemoliz sonucu şekillenmektedir (16).

**Tablo 2.1.** Eritrosit İndekslerine Göre Anemilerin Sınıflandırılması (31).

Sınıflandırma		Etiyoloji
Eritrosit Çap	Hemoglobin Konsantrasyonu	
Yüksek MCV	Düşük MCHC	Rejeneratif anemiler, Akut kan kaybı, herediter stomatozis (köpeklerde), Kan örneklerinin uzun süreli depolanması
Normal MCV	Normal MCHC	Nonrejeneratif anemilerde, kronik hastalık anemisi (başlangıç)
Yüksek MCV	Normal MCHC	FeLV enfeksiyonları, folik asit ve B12 yetersizliği, eritrosit aglütinasyonları
Düşük MCV	Yüksek MCHC	Demir eksikliği anemisi, köpeklerde portosistemik şantlar, kronik hastalık anemisi (ilerlemiş süreç)

### **2.4.3. Aneminin Patogenezi Göre Sınıflandırılması**

Aneminin patogenezi göre sınıflandırılması iki başlıkta ele alınmaktadır. Bunlar; eritrosit yıkımında artış (hemoliz) ve eritrositlerin kaybıdır (hemoraji) (29).

#### **2.4.3.1. Hemorajik Anemiler**

Hemorajik anemiler, akut veya kronik olarak kan dolaşımındaki eritrositlerin damar dışından vücut boşluğu içine ya da dışına sızması sonucu kan hacminin azalması olarak ifade edilmektedir (26). İnternal hemorajilerin eksternal hemorajilerden farkı, damar dışına çıkan eritrositlerin lenf kanalları ile tekrar geri emilip demiri yeniden kullanılabilmesidir. Akut kan kaybı başta kemik iliği tarafından rejeneratif bir yanıt oluşturmaktadır. Kan kaybının uzun süre devam etmesi durumunda, bu kan kaybına verilen yanıt yeterli olmaz ve demir depoları tamamen tükendiğinden anemi non-rejeneratif bir forma dönüşmektedir (32). Travma, cerrahi işlemler, gastrointestinal sistem ülserleri, vücut boşluklarına içine veya dışına doğru kanamaya neden olan neoplazmalar, koagülasyon bozuklukları; vitamin K yetersizliği, warfarin zehirlenmesi, küflü tatlı yonca zehirlenmesi, dissemine intravasküler koagülopatiler (DIC) veya bazı insektisitler ile paraziter hastalıkları (kancalı kurtlar, coccidiosis, strongylosis, *Haemonchus* spp.) trombosit bozuklukları; trombositopeni, kalıtsal trombosit fonksiyon defektleri hemorajik aneminin nedenleri arasında yer almaktadır (16).

#### **2.4.3.2. Hemolitik Anemiler**

Hemolitik anemiler, genellikle rejeneratif olarak sınıflandırılmaktadır. Eritrositlerin ekstravasküler veya intravasküler olarak yıkımlanması sonucu oluşur. Ekstravasküler hemoliz, retikuloendoteliyal sistemdeki hücrelerin eritrositleri fagosite etmesi sonucu oluşurken, intravasküler hemolizde eritrositler fagositik işleme maruz kalmaksızın vasküler sistem içerisinde parçalanmaktadır. Köpeklerde hemolitik aneminin en yaygın sebebi immün ilişkilidir (%60-75). Toksinler, bazı enfeksiyonlar, travmaları ile eritrosit membran defektleri hemolitik anemiye neden olabilmektedir (33).

## **2.5. Anemilerin Teşhisi**

### **2.5.1. Klinik Bulgular**

Klinik muayene ile birlikte gözle görülebilen bazı mukozalarda (özellikle göz konjunktivası, ağız, vagina mukozası) normal renginden daha soluk olarak

tespit edilmektedir. Hayvan aneminin şiddetine göre depresif bir hal almıştır. Eritrosit miktarındaki azalmadan dolayı dokulara yeterince oksijen gidemediği için ilerleyen süreçlerde hipoksi ve buna bağlı olarak dispne şekillenmektedir (34). Gastro-intestinal kan kayıplarında dışkıının koyu-siyah renk alması (melena), klinik olarak tespit edilmektedir (22).

### 2.5.2. Tam Kan Sayımı

Anemilerin teşhisinde tam kan sayımı önemli bir yere sahiptir. Eritrositlerin indeksleri (MCV, MCHC) aneminin sınıflandırılması ve belirlenmesinde, rejenerasyon olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir. Hacim için kullanılan terimler; normositik (normal MCV), mikrositik (düşük MCV) ve makrositik (yüksek MCV), hemoglobin konsantrasyonu ile ilgili kullanılan terimler; normokromik (normal MCHC), hipokromik (düşük MCHC) ve hiperkromik (yüksek MCHC) terimlerdir (16).

### 2.5.3. Hematokrit Değer (HCT, PCV) Tayini

Alınan kandaki şekilli elemenlarının tamamının tüm kana oranı olarak adlandırılan hematokrit değer aneminin değerlendirilmesinde ve derecelendirilmesinde önemli bir kriterdir. Anemi, köpek ve kedilerde hematokrit yüzdesine göre hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmaktadır (20, 24). Tablo 2.2'de Anemi derecelerinin sınıflandırılması gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Anemi Derecelerinin Sınıflandırılması (20).

Aneminin Şiddeti	HCT (%) /Köpek	HCT (%) /Kedi
Hafif	%30-37	%20-26
Orta dereceli	%20-29	%14-19
Şiddetli	%13-19	%10-13
Çok şiddetli	<%13	<%10

### 2.5.4. Periferik Yayma

Son yıllarda hematoloji ölçüm cihazların büyük gelişme kaydedilmiş olsa dahi iyi boyanmış bir kan frotisi teşhis yönünde hala veteriner hekimliğin temel taşlarından biri olmaya devam etmektedir. Periferik yayma özellikle RBC morfolojisi hakkında yararlı bilgiler sağlamakta olup, eritrositlerin çapının büyük, küçük veya fazla boya alıp almamasıyla ilgili fikirler



sunmaktadır. Örneğin Poikilositozis, anizositozis, polikromasi gibi durumlarda eritrositlerde şekilsel değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durum bize anemi hakkında bilgi sağlamaktadır. Periferik yayma yapılırken kan alınan etilen diamin tetraasetik asitli (EDTA) kan tüpü alt üst edilip, temiz lamın üstüne yaklaşık çapı 4 mm olacak şekilde kan damlatılmalıdır. Başka bir lam yardımıyla 30-45 derece açıyla yavaş olmayacak şekilde ittirilerek periferik yayma tamamlanmaktadır (35). Tamamlanan periferik yayma bazı solüsyonlar ile boyanarak kan hücreleri belirgin hale gelmektedir. Özellikle Romanowsky tip boyalar çekirdek ve sitoplazma açısından iyi bir detay vermektedir. Kırmızı kan hücreleri kırmızı-turuncu renge, çekirdekler mavi-mor renge ve sitoplazma maviden pembeye değişen renklerde boyanmaktadır. Özellikle Wright- Giemsa ve ucuz, sağlam, hızlı olmasından dolayı kullanımı kolay olan Diff-Quik boyama yapılmaktadır (35).

### ***2.5.5. Eritrosit Frajilite Testi***

Eritrosit frajilite testi, hipokromik mikrositer eritrositlerin hipotonik solüsyonlara ozmotik direncinin artması esasına dayanan bir testtir. Eritrositler hipotonik NaCl solüsyonunda yüzey/hacim oranlarına göre farklı davranmaktadır. Yüzey/hacim oranı azalmış olan sferositler, normal eritrositlerden daha az su çekerek daha çabuk hemolize uğrarken, demir eksikliği anemisinde hipokromik mikrositer eritrositlerin yüzey/hacim oranı normalden daha fazladır ve ozmotik dirençleri artmıştır (36).

### ***2.6. Aneminin Tedavisi***

Aneminin tedavisine meydana geldiği hastalık yönünden değerlendirilerek başlanmalıdır. Eğer hayvan B12 ve folik asit yönünden fakir bir mama ile besleniyor ise mama değiştirilerek B12 ve folik asitten zengin kaliteli bir mamaya geçilmelidir. Eğer dahili ve harici kanamalar varsa bandaj uygulaması, damara ligatür atılarak veya operatif müdahalelerde bulunarak kanamalar durdurulmaya çalışılmalıdır. Bu amaçla damar daraltıcı (adrenalin) veya pıhtılaşmayı kolaylaştırıcı ilaçlar kullanılır (37).

Hayvanda nematod, cestod veya trematodtan şüphelenirse antiparaziter ilaç kullanılarak sağaltıma gidilir. Fenbendazole: 50 mg/kg peroral (PO), Pirantel pamoat/embonat: 5 mg/kg PO dozunda verilebilir. Yine İvermektin: 200 mg/kg subkutan (SC) dozunda kullanılabilir. Pire ve keneler için tasarlanmış boyun tasmaları kullanılabilir. Kan parazitlerinden kaynaklı bir anemi şekillenmiş

ise etkene göre, babesiosiste; İmidocarb dipropiyonat 6,6 mg/kg SC veya intramuskuler (İM) iki hafta ara ile iki doz, ilaveten prednizonun immunsupresif dozu 1-2 mg/kg PO, günde iki kez iki-üç hafta süreyle uygulanabilir. Ehrlichiosis vakalarında; Doksisisiklin 5-10 mg/kg günde bir veya iki kez PO beş gün süre ile kullanılabilir (22). *Mycoplasma haemofelis* ve *Mycoplasma haemocanis* için 5 mg/kg günde iki kez PO doksisisiklin, doksisisiklini tolere edemeyen kedilerde alternatif olarak enroflaksasin on dört gün süreyle 5 mg/kg günde bir kez PO, SC yolla uygulanabilir. Cytauxzoonosis için imidocarb dipropionat 5 mg/kg İM iki hafta aryla iki doz ve DIC oluşmasını engellemek için heparin 50-100 U/kg SC günde dört kez kullanılabilir. Asetaminofen kaynaklı bir anemi var ise, %5'lik NaCl'de seyreltilmiş olarak asetilsistein başlangıçta 140 mg/kg ve daha sonra 70 mg/kg dozda her dört saatte bir, üç veya beş kez intravenöz (İV) olarak uygulanabilir (22).

Demir eksikliği anemisi durumlarında oral demir tedavisi yapılabilir. Demir sülfat 4-10 mg/kg PO günde bir kez HCT ve MCV normal sınırlara yaklaşıncaya kadar birkaç hafta veya ay süreyle gıda içinde verilebilir. Gastrointestinal bozukluklarda ağızdan demir uygulaması yapılmalıdır. Eğer ağızdan demir uygulaması yapılamadığı durumlarda veya şiddetli olgularda parantral demir uygulaması önerilmektedir. Demir dekstran kompleksi 10-20 mg/kg İM günde bir kez HCT'de düzelmeye meydana gelene kadar kullanılabilir. Nutrisyonel kaynaklı bir anemi şekillenmiş ise kobalamin uygulaması 0.1 mg/kg İM haftada bir kez kan parametreleri normale dönene kadar, daha sonra aylık uygulama yapılabilir. Folat uygulaması köpeklere 5 mg/gün, kedilere 2.5 mg/gün şeklinde verilebilir (22, 31). İmmun ilişkili hemolitik anemilerde, prednizon ya da prednizolon 2-4 mg/kg PO, SC, İV günde bir veya iki kez HCT > %25-30 oluncaya kadar kullanılabilir. HCT değeri monitorize edilerek doz 2-3 haftada bir azaltılarak tedavi kesilir. Dekzametazon 0.25-0.3 mg/kg, İV prednisolonun etkili olmadığı durumlarda denenebilir. Azotioprin 1-2 mg/kg PO 24-48 saatte bir uygulanabilir. Siklofosfamid, 1-2 mg/kg PO, haftada dört gün uygulanabilir. Siklosporin 5-10 mg/kg/gün PO, doz ikiye bölünerek günde iki kere uygulanabilir (22). Aneminin sağaltımı için kristolloid veya kolloid türü sıvılar kullanılabilir. Özellikle hetastarch gibi sıvılar köpeklere 10-20 ml/kg/gün İV, kedilere 5-10 ml/kg/gün İV dozda uygulanabilir. Bu sıvıların anemiyi düzeltmediği durumlarda tam kan ve kan ürünleri kullanılabilir. HCT değeri köpeklerde %10'un altına, kedilerde ise %12-15'in altına düşmesi sonucu kan transfüzyonu endike hale gelmektedir (38).

### 3. Kan Transfüzyonu

Bazı hastalıkların tedavisinde kan ve kan bileşenlerine olan ilgi ve gereksinim giderek artmaktadır. Uzun uğraşlara rağmen kan ve kan bileşenlerinin yerine geçebilecek yapay maddeler şimdilik üretilemediğinden dolayı kan ve kan ürünlerinin kullanımı kaçınılmaz olmaktadır. Doku transplantasyonu kadar önemli olan kan transfüzyonu hayat kurtarıcı bir uygulama olmasına rağmen beraberinde birçok riski barındıran bir tedavi yöntemidir (39).

#### 3.1. Kan Transfüzyonunun Endikasyonları

Kan transfüzyonu çok çeşitli amaçlarla uygulansada daha çok aşağıda belirtilen endikasyonlar için uygulanmaktadır.

- 1- Hemoraji, şok, yanıklar ve operasyon sırasında meydana gelen kan kaybı sonucu, kan hacmini normal düzeye çıkarmak ve devamını sağlamak,
- 2- Kan pıhtılaşma mekanizmasında problem olan hayvanlarda bu problemi düzeltecek faktörleri temin ederek kanamaları durdurmak,
- 3- Karbonmonoksit zehirlenmesi, methemoglobinemi ve anemi gibi durumlarda hemoglobin ve eritrosit miktarını artırmak veya heamopoesizisi stimüle etmek,
- 4- Elektrolitleri ve asit-baz dengesini ayarlamak ve devamını sağlamak,
- 5- Enfeksiyöz hastalıklarda immün antikor temini ile enfeksiyonlara karşı gelmek ve dayanıklılığı artırmak.
- 6- Plazma volümü ve kan plazma protein konsantrasyonunu yeniden sağlamak (37).

#### 3.2. Kan Transfüzyonunda Donörlerin Seçimi

Kan transfüzyonu ile ilgili esas sorunlardan biri güvenilir bir verici kaynağı bulmaktır. Bu nedenle hayvanlar için geliştirilmiş kan bankaları veya özel veteriner kliniklerinden sağlıklı hayvanların seçimi güvenli bir transfüzyon için önemli bir kriterdir. Diğer yandan bu ürünlerin yüksek maliyetli olması nakil için gerekli sağlıklı hayvanlardan elde edilmesini zorunlu kılmıştır (40). Kan transfüzyonu için donör seçiminde kedi ve köpeklerin;

1. Sağlıklı ve arkadaş canlısı olmalı, fiziksel muayenede normal bulgular gözlenmelidir.
2. Vücut ağırlığı köpekler için 25 kilo, kediler için 4.5 kilo üzeri ve yağsız bir vücuda sahip olmalıdır.

3. Genç ile orta yaşlı olmalıdır (1 ila 8 yaş).
4. Daha önce gebelik geçirmemiş olmalı ve kısırlaştırılmamış dişiler kısırlaştırılmalıdır.
5. Hematokrit değeri %35'in üzerinde ve hemoglobin miktarı 11 g/dL'ye sahip olmalıdır.
6. Brakiosefalik ırk olmamalıdır.
7. Aşıl原因mış ve antiparaziter uygulamaları yapılmış olmalıdır.
8. Köpekler için (Dirofilariasis, Babesiosis, Ehrlichiosis, Lyme, Leishmaniosis) ve kediler için (FIV, FeLV, *Mycoplasma haemofelis* ve feline coronavirüs) gibi enfeksiyöz hastalıkları geçirmemiş olmalı ve yabancı ülkeye seyahat etmemiş olmalıdır.
9. Köpeklerde DEA (Dog Erythrocyte Antigen, köpek eritrosit antijen) 1.1, veya DEA 1.2 negatif olmalıdır (12).

### **3.3. Seçilen Donörlerden Kanın Toplanması**

Özellikle kedilerde perifer damarlarda kan akış hızı yavaş olduğundan kanın juguler venden alınması gerekmektedir. Kan alınacak kedinin zapt-ı raptı zor ise sedasyona alınması gerekebilir. Bu sedasyon için diazepam uygulanabileceği gibi daha agresif kedilerde ise kombinasyon olarak ketamin/midezolam da kullanılabilir. Ksilazin veya asepromazin gibi hipotansiyona neden olabilecek anestetiklerin kullanımından kaçınılmalıdır. Donörde hipovolemiyi önlemek için parenteral sıvı uygulaması önerilmektedir. Bunun için alınacak kan hacminin yaklaşık 2 ila 4 katı arasında %0.9'luk NaCl solüsyonu deri altı veya damar içi uygulanabilir (12). Kedilerde toplam kan hacmi yaklaşık olarak 66 ml/kg vücut ağırlığındadır. Toplam kan hacminin %10'u kadar kan alınması sonucunda anormal bir klinik bulgu görülmemekte fakat %20'den fazla kan alınması durumunda hipovolemi oluşabilmektedir (41). Bu doğrultuda kedilerden yaklaşık 10-15 ml/kg kadar (yağsız vücut ağırlığı) kan alınabilmektedir (6). Bu da 5-6 kg'lık bir kedi için 50-90 ml kan alınabileceği anlamına gelmektedir.

Hematokrit değer normal seviyelerde ise, kedilerden 3 haftada bir kan alınabilmektedir. Donörler kaliteli mama ile beslenmeli aynı zamanda, sık kan alınıyorsa demir eksikliğine karşı kediler haftada iki kere ağızdan ferrus sülfatla (feosal, 10 mg/kg) veya eş değer bir demir preparatı ile desteklenmelidir (3). Köpeklerde ideal olarak kan alma işlemi kedilerde olduğu gibi juguler venden uygulanmaktadır. Donör çok tedirgin ve stresli ise başka bir donör seçilebilir ancak başka donör bulunamaması durumunda ise hafif sedasyona alınarak hayvanda prosedürle alakalı stres en aza indirilmelidir. Bunun için butorfanol

(0.1-0.3 mg/kg, im/iv) anksiyeteyi azalmak için kullanılabilir (41). Köpeklerden güvenli bir şekilde yaklaşık 15-20 ml/kg kan alınabilmektedir (6).

### **3.4. Alıcı ve Donörlerin Kan Gruplarının Belirlenmesi**

#### **3.4.1. Köpek Kan Grupları**

Köpeklerde kan grupları ilk olarak 1910'da Von Dungern ve Hirzfeld tarafından belirli sayıda tanımlanmış ancak bu tanımlamadan 51 yıl sonra Swisher ve Young adlı araştırmacılar daha fazla sayıda köpek kan grubunu tanımlamışlardır (42). Köpeklerde bulunan kan grupları, DEA olarak adlandırılan eritrosit yüzeylerinde bulunan glikoprotein veya glikolipit yapısındaki antijenlerin varlığına göre sınıflandırılmaktadır. Bir köpek belirli bir DEA tipi içeriyorsa pozitif (yani o kan tipinin antijenini eritrositlerin yüzeyinde taşımaktadır) ancak antijenin eritrosit yüzeyinde eksik olduğu durumda ise negatif olarak tanımlanmaktadır (43). Bazı kaynaklarda köpeklerde 13 adet yüzey antijeni olduğu bildirilmiş olsa dahi uluslararası standartlar düzeyinde 8 ile 9 tane köpek yüzey antijeni tanımlanmıştır. Bu antijenler DEA 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7, 8'dir. DEA 1.3 kan grubu ise Avustralya'da ki Alman Çoban köpeğinde tespit edilmiştir (44, 45). DEA 1.1 grubu transfüzyon açısından en antijenik gruptur (46). DEA 4 kan grubunun insidansının köpeklerde %98 oranında bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenden dolayı DEA 4 kan grubunun köpek transfüzyonunda kullanılabilecek en uygun donör olduğu bildirilmektedir (20). DEA 1.1 kan grubunun insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde %45 iken DEA 1.2 kan grubunun insidansının %20 olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de 198 kangal köpeği üzerinde yapılan bir çalışmada DEA 1.1 kan grubu insidansının, %61,1, DEA 3 kan grubu insidansının %23,2, DEA 4 kan grubu insidansının %100, DEA 5 kan grubu insidansının %55.5, DEA 7 kan grubu insidansının %71.7 olduğu bildirilmiştir (43). Greyhound köpek ırkının genel verici olduğu bildirilmiştir (20).

#### **3.4.2. Kedi Kan Grupları**

Kedilerde sadece bir AB kan grubu sistemi tespit edilmiştir. Bu sistemde A, B, AB olmak üzere 3 kan grubu bulunmaktadır. Ayrıca yeni bir kan grubu antijeni olarak Mik kan grubu antijeni tespit edilmiştir (47). İnsanlarla benzer şekilde, kan grubu antijenleri, eritrosit zarları üzerindeki spesifik karbonhidratlarla tanımlanır. A tipi antijen N-glikolil-nöraminik asit (NeuGc) ve B antijeni N-asetil-nöraminik asit içermektedir (NeuAc). A kan grubuna

sahip kediler fazla miktarda NeuGc içerirken az miktarda NeuAc içermekte, B grubuna sahip kediler ise sadece NeuAc içermektedir. AB grubu ise eşit miktarda NeuGc ve NeuAc içermektedir (25). A grubuna sahip kediler düşük düzeyde anti-B antikorları içerdiğinden dolayı bu gruptaki hayvanlara B kan grubu verilmesi durumunda zayıf bir anafilaktik reaksiyon gelişmektedir. B kan grubundaki kedilerde ise yüksek düzeyde anti-A antikorları bulunduğundan dolayı A grubu kan verilmesi durumunda akut anafilaktik reaksiyon gelişimi şekillenebilmektedir (12, 25). Türkiye’de 301 adet pedigrisiz evcil kedide yapılan bir çalışmada bu kedilerin 220 adeti A kan grubu, 74 adeti B kan grubu ve 7 adedinin ise AB kan grubuna sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda bir çalışmada Türkiye’nin batı bölgelerine göre doğu bölgelerinde B kan grubunun daha az tespit edildiği ( $p<0.01$ ) belirlenmiştir (48).

### ***3.5. Kan Transfüzyonu İçin Kullanılacak Komponentler***

Tam kan, eritrosiler, lökositler, plazma proteinleri, trombositler ve tüm pıhtılaşma faktörlerinden oluşmaktadır. Her bir ünite tam kan (yaklaşık 450 ml), 1 ünite pRBC (Packed Red Blood Cells) ve 1 ünite FFP’ye (Fresh Frozen Plasma) ayrılmaktadır. FFP’nin 1 yıl dondurulmuş plazma olarak, 4 yıl boyunca stabil olarak saklanabileceği belirtilmiştir. Saklanan plazma, rodentisit toksisitesi sağaltımı ve albümin tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır. FFP ayrıca kriyopresipitat ve kriyosüpernatant (Cryo-poor plazma) olarak 2’ye ayrılmaktadır. Taze tam kan ise trombosit bakımından zengin plazma ya da trombosit konsantrelerine ayrılabilen fakat veteriner hekimlikte bunların kullanımı sınırlı kalmaktadır (49).

#### ***3.5.1. Tam Kan (Whole Blood)***

Kan transfüzyonu öncesinde donör kanı direkt olarak citrate-phosphate-dextrose-adenin (CPDA-1) veya citrate-phosphate-dextrose (CPD) içeren torbalara alınmaktadır. Kanın bu torbalara alınmasının sebebi bu torbaların kanın koagülasyonuna karşı sitrat, eritrositlerin canlılığının koruması için glikoz, fosfat ve adenin ayrıca kalsiyum iyonu ile şelat oluşturarak koagülasyon sisteminin aktivasyonunu önlediği için sitrat ihtiva etmesidir (7). Köpekler için yaklaşık 500 ml’lik torbalar kullanılmaktadır (Bu torba yaklaşık olarak 63 ml antikoagülan madde içermekte ve toplamda yaklaşık 450 ml donör kanı elde edilmektedir.) Kediler içinse, pediatrik transfüzyon torbaları kullanılabilse de antikoagülanlı madde genellikle 30 veya 60 ml şırınga içine aktarıldıktan

sonra kan alınmaya başlanmaktadır (40). Kan alımı sonrası kan torbalarının saklama süresi 4-8 °C'de, yaklaşık 35 gündür. Bu kan hayvanlara doz olarak 20 ml/kg/1-4 saat şeklinde verilmelidir. Ayrıca hemorajik şok gibi durumlarda hızlı verilebilmekte fakat bu durumda da hematokrit değerin takip edilmesi gerekmektedir (10).

### ***3.5.2. Paketlenmiş Kırmızı Kan Hücreleri (PRBC)***

Tam kan, kan nakli torbasına alındıktan sonra santrifüj edilerek üstte kalan süpernatant ve plazma çıkarılır. Geri kalan kısımda ise az miktarda plazma ve yoğun eritrosit bulunur. Oksijen taşıma kapasitesinden dolayı anemik hayvanlar için bu hücreler oldukça değerlidir. Bu hücreler akut veya kronik hemorajilerde, hemoliz ve kemik iliği bozukluğu olan hayvanlarda kullanılabilir (3).

### ***3.5.3. Trombositten Zengin Plazma (Platelet-Rich Plasma)***

Tam kan alımından sonra 6 saat içinde düşük devirde santrifüj edilerek plazmanın ayrılmasıyla elde edilmektedir. Trombositten zengin plazma trombositlerin dayanaksızlığından dolayı 8 ila 12 saat içerisinde nakledilmelidir. Elde edilen plazmalar, trombosit fonksiyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (40).

### ***3.5.4. Konsantre Trombosit (Platelet Concentrates)***

Trombosit konsantreleri, trombositten zengin plazmadan trombositlerin ayrıştırılması ile elde edilmektedir. Kullanımı trombositten zengin plazmadakine benzemekle birlikte içerisinde çok az miktarda eritrosit ve lökosit bulunmaktadır. Bu kan komponenti 20-24 °C'de 5 gün saklanılabilmektedir (7, 40).

### ***3.5.5. Trombositten Fakir Plazma (Platelet Poor-Plasma)***

Toplanan kanın yüksek devirde santrifüj edilmesiyle trombositler ve eritrositler çökmekte böylece plazma kısmı ayrılarak trombositten fakir plazma elde edilmektedir. Her kan transfüzyon torbasından, yaklaşık olarak 200 ila 400 ml plazma elde edilmektedir (40).

### ***3.5.6. Taze Plazma (Fresh Plasma)***

Kan alımından itibaren hemen santrifüj edilip 6 saat içinde nakledilen kan komponentidir. Tüm pıhtılaşma faktörleri ve plazma proteinlerini içermektedir (40).

### **3.5.7. Taze Donmuş Plazma (Fresh Frozen Plasma)**

Taze donmuş plazma tüm pıhtılaşma faktörleri ve plazma proteinlerini içermektedir. Ayrıca kan alındıktan sonraki 6 saat içinde soğutmalı santifüj ile şekilli elemanlardan ayırt edildikten sonra kalan plazma - 20 °C'de 1 yıl saklanabilmektedir. Çözdürülme işlemi buzdolabında veya oda sıcaklığında yapılmamalı, su geçirmeyen torbalarda 37 °C'de su banyosunda (ben-mari) yapılmalı ve çözüldükten hemen sonra uygulanmalıdır. Kedi ve köpeklerde taze donmuş plazmanın uygulama dozu 10-15 ml/kg'dır (7, 40, 50).

### **3.5.8. Donmuş Plazma (Frozen Plasma)**

Bu kan komponent stabil olmayan faktör IV, faktör VIII ve Von Willebrand faktör gibi bazı koagülasyon faktörlerinden yoksundur (40). Bu ürünler için ideal depolama sıcaklığı -18°C veya daha düşük derecelerdir. Antitrombin eksikliği, hipoproteinemi, rodentisit toksitesisi veya hemofili B gibi durumlarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Oda sıcaklığında veya buzdolabında çözdürülmemeli, su geçirmeyen torbalarda 37 °C'de su banyosunda çözdürülmelidir. Kedi ve köpeklerde donmuş plazmanın uygulama dozu 10-15 ml/kg'dır (50).

### **3.5.9. Kriyopresipitat (Cryoprecipitate)**

Taze donmuş plazmayı 1-6 °C arasında yavaş çözdürdükten sonra 4 °C'de soğuk santrifüj yaparak süpernatantın çoğunun ayrılması ile elde edilir. Kriyopresipitat fibrinojen, fibronektin, faktör VIII ve von Willebrand faktöründen zengindir. Bu nedenle hemofili A ve von Willebrand faktör eksikliği hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Kriyopresipitat su geçirmez bir plastik torbada 37 °C'de su banyosunda çözdürülmelidir. Komponent -20 °C'nin altında 1 yıl muhafaza edilebilir (40, 50).

### **3.5.10. Kriyopresipitatdan Fakir Plazma (Cryosupernatant, Cryo-Poor Plasma)**

Kriyopresipitatın ayrılmasının ardından kalan plazma anlamına gelmektedir. Faktör VIII, fibrinojen, von Willebrand faktörü ve fibronektin hariç tüm koagülasyon ve plazma proteinleri içermektedir. Rodentisid toksitesisi gibi zehirlenme durumlarında kullanılabilir. Kriyopresipitattan fakir plazma su geçirmez bir plastik torbada 37 °C'de su banyosu içinde çözdürülmelidir.



Kedi ve köpek uygulama dozu 6-12 ml/kg'dır. Eğer ciddi bir pıhtılaşma faktör eksikliği veya immünoglobülin eksikliği varsa, 20 ml/kg'a kadar kullanılabilir. Bu doz 2-4 saat içinde verilmelidir (40, 50).

**Tablo 3.1.** Kan Komponentleri, İçerikleri ve Depolama Şartlarına Genel Bakış (3).

Kan Ürünleri	İçerik	Depolama Şartları
Taze tam kan	Tüm kan elemanları: eritrosit, trombosit, Pıhtılaşma faktörleri	1- 6 °C 24 saat
Depolanmış Tam Kan	Eritrosit, Plazma proteinleri, stabil koagulasyon faktörleri	1- 6 °C Asit sitrat dekstroz (ACD), CPD ve CP2D: 21 gün
PRBC, RBC	Kırmızı kan hücreleri	1- 6 °C CPDA-1: 35 gün koruyucu madde ilaveli: 42 gün
Taze Donmuş Plazma	Tüm koagulasyon faktörleri, plazma proteinleri	-18°C veya daha düşük derecede Kan alımından itibaren 1 yıl
Donmuş Plazma	Vitamin K bağlı faktörler, albümin, immunglobulinler	-18 °C veya daha düşük derecede Kan alımından itibaren 5 yıl
Kriyopresipitat	Konsantre faktörler VII, fibrinojen, fibrinopektin	-18 °C veya daha düşük Kan alımından itibaren 1 yıl
Kriyosüpernatant	Faktörler II, V, VII, IX, X ve XI	Kan alımından itibaren 1 yıl
Trombositten Zengin Plazma	Trombositler, tüm pıhtılaşma faktörleri, plazma proteinleri	Hemen nakledilmeli

### 3.6. Çapraz Karşılaştırma Testleri

Çapraz karşılaştırma testlerinin amacı alıcı ile donör arasında serolojik uyumu tespit etmek, hemolitik reaksiyonları önlemek, transfüzyon yapılacak eritrositlerin yaşam sürelerinin uzun olmasını sağlamak, yapılacak olan ikinci transfüzyonda uyumsuz kan naklini önlemek ve neonatal izoeritrolizisi önlemektir (51). Allo-antikör adı verilen aynı türdeki bireylerde diğer türlerdeki bireylere karşı doğal olarak oluşan antikörler bulunmaktadır.

Köpekler allo-antikorlara sahip olmadıklarından dolayı daha önce kan nakli yapılmamış, gebelik geçirmemiş köpeklerde transfüzyon öncesi çapraz eşleşme yapılmasına gerek yoktur (52). Fakat ilk transfüzyondan 5-7 gün sonra donörün eritrosit antijenlerine karşı antikör gelişimi gözlenebilmektedir. Bu süreden sonra kan nakli yapılacak ise nakil öncesinde çapraz eşleşme testleri yapılmalıdır (6). Kedilerde durum biraz daha farklıdır. Kan grubunun belirlenmesi veya çapraz eşleşmenin gerçekleştirilmesi ilk ya da daha sonra yapılacak her transfüzyon için çok önemlidir. Bu hayvanlarda uygun olmayan kan grubu ile yapılan kan transfüzyonu sonrasında anafilaktik şok ve ölüm şekillenebilmektedir (12).

### ***3.6.1. Major Çapraz Karşılaştırma Testi***

Major karşılaştırma testinde 2 damla alıcı plazması, 1 damla donör eritrosit süspansiyonu tüp içerisine konular. Kontrol olarak 1 damla alıcı serumu ve 1 damla donör eritrosit süspansiyonu farklı bir tüpe eklenmektedir. Karışımlar 15 ila 30 dakika boyunca 37 °C’de inkübe edilir. İnkübasyon periyodundan sonra yaklaşık 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edilir. Kontrol tüpleri dışında tüplerin birinde veya her ikisinde hemoliz veya hemagglütinasyonun makroskopik olarak görülmesi ya da aglütinasyonun mikroskopik olarak tespit edilmesi donörün uygun olmayacağı anlamına gelmektedir (53-54).

### ***3.6.2. Minör Çapraz Karşılaştırma Testi***

Minör karşılaştırma testinde 1 damla alıcı eritrosit süspansiyonu, 2 damla donör plazması tüp içerisine konular. Kontrol olarak 1 damla alıcı serumu ve 1 damla donör eritrosit süspansiyonu farklı bir tüpe eklenmektedir. Örnek karışımlar 15 ila 30 dakika boyunca 37 °C’de inkübe edilir. İnkübasyon periyodundan sonra yaklaşık 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edilir. Kontrol tüpleri dışında tüplerin birinde veya her ikisinde hemoliz veya hemagglütinasyonun makroskopik olarak görülmesi ya da aglütinasyonun mikroskopik olarak tespit edilmesi donörün uygun olmayacağı anlamına gelmektedir (53-54).

### ***3.7. Köpeklerde Kan Ürünlerinin Uygulanması***

Köpeklerde ideal olarak kan alma işlemi vena jugularisten yapılmaktadır. Kan alınacak hayvan çok tedirgin ve/veya stresli ise başka bir donör seçimi yapılabilir. Fakat başka bir donör bulunamaması durumunda prosedürle ilgili stres en aza indirilmelidir. Bunun için butorfanol 0.1-0,3 mg/kg

İM/İV uygulanabilir. Donörden kan alma işlemi sırasıyla aşağıdaki gibi gerçekleştirilir;

1- Sakinleşmiş köpek sternal ya da lateral pozisyona alınır. Boynun lateralinde bulunan vena jugularis üzerindeki tüyler traş edilerek betadin veya alkol ile bölgenin dezenfeksiyon yapılır.

2- 18 ila 20 gauge bir intraket ile vena jugularise girilerek 10 veya 20 ml'lik enjektörlerle CPDA/ACD torbasına kan aktarılır (Enjektöre, her 7 ml kan için 1 ml CDPA/ACD eklenir. Eğer heparin kullanılıyorsa 1 ml kan başına 5 IU/ mL eklenmelidir.).

3- Kan alınan köpek en az 22 kg üstü olmalıdır. Bu köpeklerden üç haftada bir 450 ml veya 16 ml/kg kan alınabilir. Yapılan bir çalışmada köpeklerden üç hafta arayla güvenli bir şekilde yaklaşık 15-20 ml/kg kan alınabileceği bildirilmiştir.

4- İstenen kan vena jugularisten alındıktan sonra intraket çıkartılarak, bölgeye pamukla tampon yapılır.

5- Alıcıdan kan alınması sırasında hipotansiyon oluşma ihtimaline karşı parenteral sıvı uygulaması önerilmektedir (55).

Donörden alınan kanın alıcıya uygulanması işlemi;

1- Alıcıya verilecek kan miktarı hesaplanırken genel bir kural olarak hematokrit değeri %1 artırmak için 2 ml/kg tam kana veya 1 ml/kg konsantre RBC kuralı pratikte kullanılır. Formül olarak;

Verilecek kan miktarı (ml) = Canlı ağırlık (CA) x 90 x İstenen HCT- Alıcının HCT'si/Vericinin HCT'si olarak hesaplanmaktadır (31).

2- Alıcıya verilecek kan miktarı hesaplandıktan sonra alıcı sternal veya lateral pozisyona alınarak boyun bölgesi traş edilir. Betadin veya alkol ile temizlenerek vena jugularise intraket yerleştirilir. Sefalik venadan kan transfüzyonu yapılabilmesine rağmen tercihen vena jugularis uygulama yolu olarak seçilmektedir.

3- Kan transfüzyonu yapılırken %0,9'luk NaCl veya türe özgü plazma dışında hiçbir ilaç veya solüsyon transfüzyon işlemi sırasında uygulanmamalıdır. Örneğin laktatlı ringer ile birlikte kan nakli yapılması durumunda laktatlı ringer solüsyonun içindeki kalsiyum nedeniyle şelat oluşturarak pıhtılaşmaya neden olma ihtimali vardır.

4- %5'lik dekstroz ile kan transfüzyonu yapılması durumunda ise eritrositlerin kümelenmesi ve şişerek hemoliz olması gözlenebilmektedir.

Herhangi bir kan ürünü transfüzyon öncesinde 37 °C'lik ısıya getirilmeli ve bir kez ısıtıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (12, 51).

5- Kan ürünlerinin uygulama miktarı/hızı hastanın durumuna bağlı olarak değişmektedir. İlk 20 dakika içinde olası transfüzyon reaksiyonlarını gözlemleyebilmek amacıyla nakil yavaş (0.25-1 ml/kg/saat) yapılmalıdır. Eğer hasta normovolemik ise veriliş hızı 5-10 ml/kg/saat, hipovolemik ise 20 ml/kg/saat olmalı, kardiovasküler ya da renal hastalığı olan hayvanlarda ise veriliş hızı 3-4 ml/kg/ saat olmalıdır (25).

6- Bakteriyel kontaminasyon riski oluşma ihtimaline karşı transfüzyon işlemi 4 saat içerisinde tamamlanmalıdır.

7- Transfüzyon tedavisinin amacı köpeklerde HCT oranını %25-30'a ya da albümin miktarını 2.0 g/dL'ye yükseltmektir.

8- Pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda, kanama durana kadar kan transfüzyonunun devam ettirilmesi gerekmektedir. Bu durumda hastalarda; pıhtılaşma parametrelerinin (Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT), parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve protrombin zamanı (PT)) normal seviyelerine geldiği, dolaşan kan hacminin ve total protein değerlerinin sürekli olarak izlenmesi gerekmektedir (38). İhtiyaç duyulan kan miktarı verildikten sonra vena jugularisten yerleştirilmiş olan intraket çıkartılarak bölgeye pamukla tampon yapılır.

### ***3.8. Kedilerde Kan Ürünlerinin Uygulanması***

Kedilerde özellikle perifer damarlarda kan akış hızı yavaş olduğundan dolayı kan alma işleminin juguler venden yapılması gerekmektedir. Kan alınacak kedinin zapt-ı raptı zor ise sedasyona alınması gerekebilir. Sedasyon için diazepam (0,1 mg/kg) uygulanabileceği gibi daha agresif kedilerde ise kombinasyon olarak ketamin/midezolamda (0,2 mg/kg midezolam İM, 5 mg/kg ketamin İM) kullanılabilir. Donörden kan alma işlemi sırasıyla aşağıdaki gibi gerçekleştirilir (6);

1- Sakinleşmiş kedi sternal pozisyon veya lateral pozisyona alınır. Boynun lateralinde bulunan vena jugularis üzerindeki tüyler traş edilerek betadin veya alkol ile bölgenin dezenfeksiyon yapılır.

2- Türkiye'de ticari olarak kediler için üretilmiş steril, kapalı kan toplama sistemi mevcut değildir. O nedenle kedilerde zorunlu olarak, açık sistem kan toplama düzeneği kullanılmaktadır. Yani şırınga içine antikoagulanlı madde aktarılır daha sonra şırınga ile kan direk plastik enjektöre toplanmaktadır. (60 ml'lik şırıngaya 7.5 ml CPDA şeklinde aktarılır 52.5 ml kan çekilir.)

3- Kedilerden yaklaşık 10-15 ml/kg kadar (yağsız vücut ağırlığı) kan alınabilmektedir. Hematokrit değer normal referans aralığında ise bu donörden üç haftada bir kan alınabilmektedir (6). Pratik olarak 5-6 kg'lık bir kedi için 50-90 ml olarak hesaplanmaktadır.

4- İstenen kan vena jugularisten alındıktan sonra intraket çıkartılarak, bölgeye pamukla tampon yapılır.

5- Alıcıdan kan alınması sırasında hipotansiyon oluşma ihtimaline karşı parenteral sıvı uygulaması önerilmektedir (55).

Donörden alınan kanın alıcıya uygulama işlemi;

1- Alıcıya verilecek kan miktarı hesaplanırken genel bir kural olarak hematokrit değeri %1 artırmak için 2 ml/kg tam kana veya 1 ml/kg konsantre RBC kuralı pratikte kullanılır. Formül olarak;

Gereken kan ml = Canlı ağırlık (CA) x 70 x İstenen HCT- Alıcının HCT'si/ Vericinin HCT'si olarak hesaplanmaktadır (31).

2- Alıcıya verilecek kan hesaplandıktan sonra alıcı sternal veya lateral pozisyona alınarak boyun bölgesi traş edilir. Betadin veya alkol ile temizlenerek vena jugularise katater yardımıyla girilir ve kan transfüzyonu başlatılır.

3- Kan transfüzyon hızı hasta hayvanın durumuna göre ayarlanmaktadır. Örneğin hemorajik şokta olan bir kediye kanın hızlı bir şekilde verilmesi gerekirken, kalp yetmezliği olan bir kedide ise saatte 2 ml/kg'dan fazla hızlı verilmesi hayvanın ölümüne yol açabilmektedir (56).

4- Amerikan Kan Bankası Derneği (American Blood Bank Association), kedilerde normal kan aktarım hızını saatte 10 ml/kg olarak önermekte olup, aktarımının da en fazla 4 saatte tamamlanmasını tavsiye etmektedir (56).

5- Hasta için hesaplanan kan miktarı aktarıldıktan sonra intraket vena jugularisten çıkartılarak o bölgeye pamukla tampon yapılır.

### **3.9. Transfüzyon Reaksiyonları**

Kan ve kan ürünlerinin uygulanmasından sonra meydana gelen komplikasyonların tümüne transfüzyon reaksiyonları denilmektedir. Bu reaksiyonlar bazen hastada hafif klinik bulgulardan ölümcül de olabilen şiddetli bulgulara yol açabilir. Transfüzyon reaksiyonları erken tespit ve doğru müdahale ile ortadan kaldırılabılır. Transfüzyon reaksiyonları 4 grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar; immünolojik reaksiyonlar, non-immünolojik reaksiyonlar, gecikmiş immünolojik reaksiyonlar ve gecikmiş non-immünolojik reaksiyonlardır (57).

### 3.9.1. İmmünolojik Reaksiyonlar

#### 3.9.1.1. Hemolitik Reaksiyonlar

İntravasküler hemoliz ile birlikte akut hemolitik reaksiyonuna neden olan bu reaksiyon tipi aynı zamanda en çok problem meydana getiren transfüzyon reaksiyonu tipidir. Bu reaksiyonlar İg-G'nin aracılık ettiği, tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olurlar. Ateş, taşikardi, dispne, tremorlar, kusma, halsizlik, hemoglobinemi ve hemoglobüri bu reaksiyonlarda en çok görülen klinik bulgularlardır. Bu reaksiyonlar aynı zamanda şok, DIC ve böbrek hasarına da yol açabilmektedir. Böyle bir reaksiyon meydana geldiğinde, kan transfüzyonuna son verilir ve intravenöz kristolloid sıvılar verilerek hastanın kalp ve solunumu takip edilmelidir. Kan basıncı ve idrar çıkışı izlenmeli, hipotansiyon meydana gelmesi durumunda çeşitli ilaçlar (furosemid, düşük doz dopamin infüzyonu) uygulanmalıdır. Antihistaminikler (Difenhidramin, mepiramin maleat) 1-2 mg/kg İM veya 2.5-5 mg/kg klorfenamin İM olarak kullanılabilir. Steroid olarak deksametazon 0.5-1 mg/kg İV, prednizolon ve prednizon 2 mg/kg dozunda PO 24 saatte bir şekilde kullanılabilir. Eğer kardiyak arrest şekillenmiş ise epinefrin veya adrenalin 0.01-0.1 mg/kg İV 3-5 dakikada bir kullanılabilir (3). İmmünolojik reaksiyonlar Tablo 3.2'de sunulmuştur.

**Tablo 3.2.** Kedi ve Köpeklerde Görülen İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları (57).

Hemolitik	Hipersensivite	Ateş	Gecikmiş
Ateş	Ödem	2 saat içinde ateş artar	Anemi
Taşikardi/Bradikardi	Kusma		Ateş
Hipotansiyon	İshal		İkterus
Dispne	Taşipne		
Siyanoz	Taşikardi		
Salivasyon	Hipotansiyon		
Lakrimasyon			
Ürinyasyon			
Defekasyon			
Kusma			
Kollaps			
Opistotonus			
Kardiyak Arrest			
Hemoglobüri			
Hemoglobinemi			

### **3.9.1.2. Hipersensitivite Reaksiyonları**

Hipersensitivite reaksiyonu, donör plazmasındaki proteinlere karşı alıcıda şekillenen reaksiyon şeklidir. Bu reaksiyonlar ölüme kadar gidebilen sonuçlara yol açabilir. Tedavi reaksiyonun durumuna göre yapılarak transfüzyon durdurulabilir veya yavaşlatılabilir. Antihistaminikler ve steroidler ihtiyaç durumuna göre tedavi planı içinde kullanılabilir (57).

### **3.9.1.3. Ateş Reaksiyonları**

Hemolitik olmayan ateş reaksiyonları, en yaygın duyarlılık reaksiyon tiplerinden birisidir. Özellikle depolanmış ürünlere bozulma şekillenmiş ise lökositlerden kaynaklanan sitokin üretimine bağlı olarak gelişmektedir. Bu reaksiyonlardan korunmak için depolanmış ürünlerin bozulup bozulmadığı kontrol edilmelidir. Transfüzyon hızı azaltılmalı ve veteriner hekim uygun gördüğü takdirde non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmalıdır. Meloksikam köpeklerde 0.2 mg/kg, kedilere ise 0.3 mg/kg dozunda kullanılabilir (57).

### **3.9.2. Gecikmiş İmmünolojik Reaksiyonlar**

Transfüzyondan 24 saatten sonra meydana gelen reaksiyonlar gecikmiş reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Genellikle transfüzyon sonrası 3 ila 7 gün içinde şekillenmektedir. Hastaya daha önce uyumsuz bir kan transfüzyonu yapılmış ise vücuttaki antikorlar RBC antijenlerine karşı duyarlı hale gelmektedir. Zamanla bu antijenlere karşı oluşan antikorların seviyesi azalmaktadır. Bir sonraki transfüzyonda ise yine aynı antijenlere maruz kalındığı için gecikmiş bir immünolojik reaksiyon ortaya çıkmaktadır (3).

### **3.9.3. Nonimmünolojik Reaksiyonlar**

#### **3.9.3.1. Sepsis Reaksiyonları**

Genellikle kan alındıktan sonra optimal saklama koşulları gerçekleştirilemediği zaman bakteriyel kontaminasyona sonucunda sepsis reaksiyonları ortaya çıkabilmekle beraber bu reaksiyonlarda donörde bakteriyemi varsa donörden alınan kan kontamine kabul edilmektedir. Bu kontaminasyon riski nedeniyle transfüzyon süresi 4 saat içinde tamamlanmalı, sepsise yönelik olarak transfüzyonun iptali ile, sıvı ve damar içi antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (57). İmmünolojik olmayan reaksiyonlar Tablo 3.3'de sunulmuştur.

**Tablo 3.3.** Kedi ve Köpeklerde Görülen İmmünolojik Olmayan Transfüzyon Reaksiyonları (57).

Sepsis	Dolaşım	Hemoliz	Sitrat Toksikasyonu
Ateş	Taşipne	Hemoglobinüri	Kusma
Taşikardi	Ortopnea	Hemoglobinemi	Tremorlar
Taşipne	Dispne		Tetaniler
Hipotansiyon	Siyanoz		Kardiyak aritmiler
Hipoglisemi	Öksürük		
	Periferel ödem		

### 3.9.3.2. Dolaşım Yükü Reaksiyonları

Transfüzyonla ilişkili olarak kardiyovasküler dolaşım sistemi üzerine aşırı yüklenme, vasküler hacmin aşırı genişlemesinden kaynaklanmaktadır. Bu durumun sonucunda pulmoner ödem veya asites meydana gelmektedir. Bu nedenle kalp hastaları, böbrek hastaları ve kronik anemisi olan hastalar bu reaksiyon tipine daha duyarlı olurlar. Transfüzyon hızının ve hacminin izlenmesi dolaşıma aşırı yüklenmenin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Tedavi olarak oksijen desteği, transfüzyonun kesilmesi ve diüretikler kullanılabilir (25).

### 3.9.3.3. Nonimmünolojik Hemoliz Reaksiyonları

Hemolitik olmayan immünolojik transfüzyon reaksiyonlarında, çoğunlukla IgE ve mast hücrelerinin aracılık ettiği akut tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları (alerjik ve anafilaktik) meydana gelmektedir. Nonimmünolojik hemoliz, kan ürünlerinin transfüzyon öncesi ve sırasında uygun olmayan şekilde saklanması ve işlenmesinden kaynaklanmaktadır. Aşırı ısınma, dondurma veya üniteleri tekrar tekrar ısıtma dahil olmak üzere çeşitli faktörlerde transfüzyondan önce hemolize yol açabilmektedir. Ürün son kullanma tarihine yaklaştıkça hemoliz de meydana gelebilmekte bu nedenle, son kullanma tarihi geçmiş RBC ürünlerinin transfüzyonu uygulanmamalıdır. Bu hastalarda kaşıntı, eritem, ödem, kusma, dispne ürtikerden pulmoner ödeme kadar çeşitli klinik belirtiler gözlemlenebilmektedir. Hemoliz meydana geldiğinde ise hastada hemoglobinüri ve hemoglobinemi meydana gelebilmektedir. Bu reaksiyonu immünolojik bir reaksiyonla karıştırmamak önemlidir. Hastanın kan transfüzyonuna verdiği cevaba göre tedavi değişmektedir. Böyle bir reaksiyon meydana gelmesi durumunda transfüzyon durdurulmalı, hasta hemoliz ve şok açısından muayene edilmelidir.



Transfüzyon hızı önceki hızın %25-50 oranında arttırılabilir. Anafilaktik şok meydana gelmiş ise adrenalin, intravenöz sıvılar, antihistaminikler, H2 reseptör blokerleri, dopamin ve aminofilin önlem amaçlı uygulanabilmektedir (25, 57).

#### **3.9.3.4. Sitrat Toksikasyonu Reaksiyonları**

Sitrat intoksikasyonu, CPD veya ACD solüsyonu içeren büyük hacimli kan ürünlerinin hızlı uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Sitrat, kalsiyumu bağlayarak hipokalsemiye neden olan bir antikoagülandır. Bu transfüzyon reaksiyonunda transfüzyonun kesilmesi ve kalsiyum glukonat uygulanması yapılmalıdır. Bazı durumlarda, kalsiyum glukonat ile tedaviden sonra transfüzyon yeniden başlatılabilir (3).

#### **3.9.4. Gecikmiş İmmünolojik Olmayan Reaksiyonlar**

Depolamada sırasında optimal koşulların sağlanmadığı durumlarda eritrositlerdeki değişim sonucu bu reaksiyon türü meydana gelmektedir. Bu değişim eritrosit canlılığının kaybolması ve eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini düşmesinden kaynaklanmaktadır. Bu reaksiyonlar sonucu meydana gelen klinik bulgular hayvanlara göre değişkenlik göstermektedir (57).

### **4. Sonuç**

Beşerî hekimlikte olduğu gibi veteriner hekimlikte de kan transfüzyonu, acil ve kritik bakım hastaları için önemli bir alanı oluşturmaktadır. Kan transfüzyonunda çeşitli kan komponentleri farklı nedenlere bağlı hastalıklara karşı fayda sağlayabilmektedir. Kan transfüzyonundan sonra hastada istenilen faydanın sağlanıp sağlanmadığına dikkat edilmeli ve kan transfüzyonunda bilinen donörler kullanılmalıdır. Transfüzyondan önce yapılacak çapraz karşılaştırma ve uyuşma testleri transfüzyon sonrası görülecek riskleri ortadan kaldırmak için önemli bir basamağı oluşturmaktadır.

### **Kaynaklar**

- 1.Ercan M. Kan Fizyolojisi. [https://derslik.sbu.edut.tr/FileFolder/Tip\\_Fakultesi\\_Kan\\_Fizyolojisi\\_2019\\_2\\_020.pdf](https://derslik.sbu.edut.tr/FileFolder/Tip_Fakultesi_Kan_Fizyolojisi_2019_2_020.pdf). Erişim tarihi 28 nisan 2022.
2. Sarıgül E. Yozgat İlinde Kan Grup Dağılımı Ve Kan Grup Antijen Sıklığının İncelenmesi. Bozok Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. 2021.
3. Yagi K, Holowaychuk MK. Manual of Veterinary Transfusion Medicine and Blood Banking. Ames Iowa: John Wiley & Sons. 2016.

4. Rimar Y. The history of blood transfusions. Harefuah. 2005; 144(4), 296–299.
5. Greenwalt TJ. A short history of transfusion medicine. Transfusion. 1997; 37(5), 550–563.
6. Davidow B. Transfusion medicine in small animals. Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice. 2013; 43(4), 735–756.
7. Kaya H, Kiki İ, Gündoğdu M. Kan ve Kan Komponentleri. Ankara Üniversitesi Tıp Dergisi. 1999; 31, 141–146.
8. Schneider A. Blood components Collection, processing and storage. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. 1995;25(6), 1245–1261.
9. McDevitt R. Influence of transfusion technique on survival of autologous red blood cells in the dog. J Vet Emerg Crit Care. 2011;23 (1): 209–216.
10. Çelik ÖY, İçen H, Şimşek A, Koçhan A. Veteriner Hekimlikte Kan Transfüzyonu. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.2018; 11: 39–47.
11. Gültekin M, Gönülveren G. Kritik Hastalıklı Kedi ve Köpeklerde Kan Transfüzyonu. Türkiye Klinikleri. 2020; 53–57.
12. Helm J, Knottenbelt C. Blood transfusions in dogs and cats 2. Practicalities of blood collection and administration. In Practice, 2010; 32 (6): 231–237.
13. Dukes HH, Reece WO, Yıldız S. Dukes Veteriner Fizyoloji. In: Yıldız S (Eds) Malatya: Medipres; 2008; s:49-70.
14. Tortora GJ, Derrickson B. Introduction to the Human Body : The Essentials of Anatomy and Physiology. 11th edition. Hoboken NJ: John Wiley & Sons; 2019. s: 358-370
15. Kerr MG. Veterinary Laboratory Medicine : Clinical Biochemistry and Haematology. 2nd edition. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2002.
16. Turgut K. Veteriner klinik laboratuvar teşhis. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Konya. 2000.
17. McEwen BJ. Eosinophils: A review. Veterinary Research Communications. 1992; 16 (1): 11–44.
18. Costa, JJ. The Cells of the Allergic Response. Jama, 1997; 278 (22): 1815.
19. Stafford JL, Neumann NF, Belosevic M. Macrophage-mediated innate host defense against protozoan parasites. Critical Reviews in Microbiology. 2002; 28 (3): 187–248.
20. Weiss DJ, Wardrop KJ, Schalm OW. Schalm's Veterinary Hematology. 6th edition. Ames Iowa: Wiley-Blackwell; 2010.

21. Özbaba M. Yavru Köpeklerde Demir Eksikliği Anemisinin Hemogram, Demir Parametreleri ve Kan Frotisiyle Teşhisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 2015.

22. Aytuğ N. Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları (dördüncü baskı). Malatya: Medipress Yayıncılık. 2012.

23. Harvey JW. Veterinary Hematology : A Diagnostic Guide and Color Atlas. [Enhanced Credo edition] ed. St. Louis Missouri Boston Massachusetts: Elsevier. 2015.

24. Chervier C, Cadoré JL, Rodriguez-Piñero MI, Deputte BL, Chabanne L. Causes of anaemia other than acute blood loss and their clinical significance in dogs. Journal of Small Animal Practice. 2012; 53 (4): 223–227.

25. Day MJ, Kohn B. *Bsava* Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine. 2nd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2012.

26. Jones ML, Allison RW. Evaluation of the Ruminant Complete Blood Cell Count. Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice. 2007; 23 (3): 377-402

27. Grimes CN, Fry MM. Nonregenerative Anemia: Mechanisms of Decreased or Ineffective Erythropoiesis. Veterinary Pathology, 2015; 52 (2); 298–311.

28. Demirbağ B. Theileriosisli Sığırlarda Anemi ve Elektrokardiyografik Bulguların Araştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Elazığ. 2021.

29. Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. World Journal of Gastroenterology, 2009; 15 (37): 4627–4637.

30. Barger AM. The complete blood cell count: A powerful diagnostic tool. Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, 2003; 33 (6): 1207–1222.

31. Yarsan E. *Kedi ve Köpek Hekimliği*. (birinci baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. 2015.

32. Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW. Veterinary Hematology Clinical Chemistry and Cytology. Third edition. Chichester: Wiley Blackwell; 2022.

33. Cotter, S. Overview of Blood Groups and Blood Transfusions in Animals. The merck veterinary manual .<https://www.merckvetmanual.com/circulatory-system/blood-groups-and-blood-transfusions/overview-of->

blood-groups-and-blood-transfusions-in-animals. Erişim Tarihi: 28 nisan 2022.

34. Paltrinieri S. The diagnostic approach to anaemia in the dog and cat. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 2014; 65 (3): 149–164.

35. Jennifer A. Neel. Blood Smear Basics. <https://cvm.ncsu.edu/wp-content/uploads/2016/09/Blood-Smear-Basics-2016.pdf> Erişim Tarihi: 13 haziran 2022

36. Tanyer G, Şıklar Z, Yıldırım Y. ve ark. Demir Eksikliği Anemisi Taramasında Tek Tüp Ozmotik Frajlite Testinin Değeri. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 1998; 7 (2): 64–67.

37. Gül Y. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. Dördüncü baskı. Malatya: Medipress Yayıncılık. 2005.

38. Mazzaferro E. Küçük Hayvanlarda Sıvı Tedavisi, Asit-Baz ve Elektrolit Bozuklukları. Birinci baskı. Malatya: Medipress Yayıncılık. 2018.

39. Heper Y, Uluhan R, Bayık M. 18. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kurs Kitabı. İstanbul. Yatay Ofset Yayıncılık. 14-18 aralık 2015. s: 48.

40. Transfusion medicine. Cornell university College of Veterinary Medicine. <https://eclinpath.com/hemostasis/transfusion-medicine/>. Erişim Tarihi: 28 Nisan 2022.

41. Knottenbelt C, Mackin A. Blood transfusions in the dog and cat: Part 1. Blood collection techniques. *In Practice*. 1998;20 (3): 110–114.

42. Swisher SN, Young LE. The blood grouping systems of dogs. *Physiological Reviews*, 1961; 41; 495–520.

43. Arıkan S, Guzel M, Mamak N, Ograk YZ. Frequency of Blood Types DEA 1.1, 3, 4, 5, and 7 in Kangal Dog. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 2009; 1–5.

44. Symons M, Bell K. Expansion of the canine A blood group system. *Animal Genetics*, 1991; 22 (3): 227–235.

45. Arslan, M. Kan Transfüzyonu. <https://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=kan-bankasi---i.pdf>. Erişim Tarihi: 28 nisan 2022.

46. Mamak N, Aytekin I. Principles of Blood Transfusion. *Blood Cell - An Overview of Studies in Hematology*. Chapter 16. 2012. s:322-349.

47. Weinstein NM, Blais MC, Harris K, Oakley DA, Aronson, LR, Giger U. A Newly Recognized Blood Group in Domestic Shorthair Cats: The Mik Red Cell Antigen. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2007; 21 (2): 287–292.

48. Arıkan S, Gurkan M, Ozaytekin E, Dodurka T, Giger U. Frequencies of blood type A, B and AB in non-pedigree domestic cats in Turkey. *Journal of Small Animal Practice*, 2006; 47 (1); 10–13.

49. Rozanski E, De Laforcade AM. Transfusion medicine in veterinary emergency and critical care medicine. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 2004; 19 (2): 83–87.

50. Blood Products. The Ohio State University. <https://vet.osu.edu/vmc/companion/our-services/ani>. Erişim Tarihi: 28 Nisan 2022.

51. Sink CA. *Practical Transfusion Medicine For The Small Animal Practitioner*, Second edition. Chichester. John Wiley & Sons. 2017.

52. Day SL. Blood transfusions in the dog and cat. *Veterinary Nursing Journal*. 2014; 29 (5); 170-174.

53. Karapınar T, Dabak M, Kırbas A. İki İnekte Tespit Edilen Puerperal Hemoglobinüri ve Tedavisi. *Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi*, 2006; 5 (1): 7–10.

54. Kumar R. Blood Transfusion in Veterinary Medicine. *Hematology & Transfusion International Journal*, 2017; 4 (4): 116–122.

55. Feldman B. *Practical Transfusion Medicine for the Small Animal Practitioner*. 1st edition. Teton NewMedia. 2004.

56. Griot-Wenk ME, Giger U. Feline transfusion medicine. Blood types and their clinical importance. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 1995; 25 (6): 1305–1322.

57. Nusbaum R. Blood Transfusion in Anemic Dogs and Cats. <https://todaysveterinarynurse.com/hematology/blood-transfusions-in-anemic-dogs-and-cats/>. Erişim Tarihi: 28 Nisan 2022.

## BÖLÜM VI

# THEILERİOSIS

### *Theileriosis*

**Dilge Sıla YALÇIN<sup>1</sup> & Sefer TÜRK<sup>2</sup> & Onur BAŞBUĞ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> (Dokt. Öğr., Vet. Hek.), Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Veterinerlik Parazitolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

e-mail: sddilge@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9343-9842

<sup>2</sup> (Arş. Gör.), Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye. e-mail: seferturk@cumhuriyet.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4683-5217

<sup>3</sup> (Prof. Dr.), Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye. e-mail: obasbug@cumhuriyet.edu.tr

ORCID: 0000-0003-3136-0589

### 1. Giriş

**T**heileriosis, tropikal ve subtropikal bölgelerde büyük ekonomik kayıplara neden olan ve evcil/yabani ruminantları ve equidaeleri etkileyen kene kaynaklı bir hastalıktır. (1,2) Theileriosise, Alveolata kökü; Apicomplexa kökaltı; Aconoidasida sınıfı; Piroplasmida takımı; Theileriidae ailesinde yer alan *Theileria* türleri neden olmaktadır. Bunlar zorunlu hücre içi parazitlerdir. (3) En önemli *Theileria* türleri ve neden oldukları hastalıklar aşağıda listelenmiştir. (4-8)

#### **Sığır ve Mandalarda Teileriosis;**

*T.parva parva* – Doğu Sahil Humması

*T.parva lawrencei* – Koridor Hastalığı

*T.annulata* – Tropikal Theileriosis

*T.mutans* – Bening Afrikan Theileriosis

*T.velifera* – Bening Afrikan Theileriosis

*T.taurotragi* (*syn. Cytauxzoon*) – Bening Afrikan Theileriosis

*T.sergenti* (*T.orientalis*) – Oriental Theileriosis

*T.orientalis* – Asian Theileriosis

### **Koyun ve Keçilerde Theileriosis;**

*T.lestoguardi* (*T.hirci*) – Malignant Koyun ve Keçi Theileriosisi

*T.luwenshuni* (*Theileria* sp.1 China)

*T.uilenbergi* (*Theileria* sp.2 China)

*T.ovis*

*T.seperata*

### **At, Eşek ve Katırlarda Theileriosis;**

*T.equi* (*Babesia equi*) – At Theileriosisi

*Theileria* türlerine, Ixodidae ailesinde yer alan *Rhipicephalus*, *Hyalomma*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma*, *Dermacentor* türleri vektörlük yapmaktadır. (4,9,10)

## **2. Morfoloji ve Yerleşim Yerleri**

*Theileria* türleri, omurgalı konakların perifer kanında eritrositler içinde ‘piroplasm form’ olarak adlandırılan; küçük virgül, çomak, anaplasmoid, yuvarlak, oval ve taşlı yüzük gibi çeşitli şekillerde görülebilirler. Boyutları 0,5-1 x 1,5-2 µm olan bu etkenler, *Babesia* türlerine oranla daha küçüktür. Yuvarlak, oval ve taşlı yüzük formlarının sitoplazmalarının bir ucunda çekirdek, ortasında ise bir vakuol bulunmaktadır. Dalak ve lenf yumruları başta olmak üzere lenfosit, monosit ve histiyosit hücrelerinde bulunan ‘şizont formlar’ yuvarlak veya düzensiz şekillerde olabilmektedir. Lenfosit sitoplazmasında birkaç büyük çekirdek parçacığı ‘makroşizont’ veya çok sayıda küçük çekirdek parçacıkları ‘mikroşizont’ olarak ifade edilir. Makro/mikroşizontlar, lenf yumrusundan elde edilen preparatlarda lenfosit sitoplazması içinde, bazen de sitoplazma dışında serbest olarak görülebilmektedir. (4)

## **3. Biyoloji**

*Theileria* türlerinin gelişmelerinde bazı farklılıklar görülmekle birlikte, temelde benzerdirler. Yaşam döngüleri omurgalı konaklar ile vektör keneler

arasına geçmektedir. Parazitin karmaşık yaşam döngüsünü anlayabilmek için, omurgalı konak ve vektör kenelerdeki biyolojileri ayrı başlıklar altında açıklanmıştır.

### 3.1. Vektör kenelerdeki gelişim

Keneler, enfektif omurgalı konaktan beslenirken kan ile eritrositlerde bulunan piroplasmaları ya da gametositleri alarak enfekte olurlar. Kenenin kan emmesini takiben 2-3 gün sonra eritrositler sindirilerek kenenin bağırsak lümeninde piroplasmalar saptanabilir. Bu piroplasmaların büyük bir kısmı hızla yok edilmekte, sadece %10'u canlılığını sürdürebilir. (Walker 1990) Kene gömlek değiştirmek için konağı terk eder, piroplasmaların serbest kalmasıyla bağırsak lümeninde 'gametogoni' (seksüel siklus) başlar. (4,12) Gametogenezis *T.parva*, *T.annulata*, *T.mutans* *T.taurotragi* ve *T.velifera*'da benzerdir. Piroplasmalardan özellikle halka şeklinde olan formlar gelişerek büyük bir kısmı mikrogamontları ve bunlar da ipliksi formda 'mikrogametleri' oluşturur. Diğerleri ise makrogamontları ve bunlar da yuvarlak yapıdaki 'makrogametleri' oluşturur. Makro ve mikrogametlerin birleşmesiyle 'zigot' şekillenir ve bağırsak epitel hücrelerine girer. *T.parva* için küresel hücre içi zigotun çapı yaklaşık 9 µm'dir. Bu zigotlar uzayıp farklılaşarak hareketli 'ookinet'lere dönüşerek hemolenfe geçerler. (4,11) *T.annulata* ve *T.velifera* ookinetleri, kene gömlek değiştirmeden önce hemolenfte gözlenmiştir. (13) Fakat ookinetlerin tükürük bezlerine ulaşması, kene gömlek değiştirdikten ve bezler yeniden geliştikten sonra mümkün olmaktadır. (14-16)

Tükürük bezi asini hücrelerine geldiklerinde 'sporogoni' (aseksüel siklus) başlar ve enfektif 'sporozoit'ler oluşur. *Rhipicephalus appendiculatus* dişilerinde tip I, II ve III olmak üzere yaklaşık 1400 asini hücresi, erkeklerinde ise tip I, II, III ve IV olmak üzere yaklaşık 1350 asini hücresi olduğu düşünülmektedir. (17) Sporozoitler, gelişmek için genellikle tip III asini hücrelerini tercih etmekte fakat kenenin yüksek parazitemili bir hayvandan beslenmesi sonucunda tip II asini hücrelerinde de gelişim görülebilmektedir. (12) Enfektif sporozoitlerin oluşmasıyla vektör kenelerdeki gelişim tamamlanmış olur. Kenenin başka bir konağa tutunup kan emmesi ile sporozoitler başka bir konağa nakledilmiş olur. (4,11)

*Theileria*'ların bulaştırılmasındaki en önemli unsur 'transtadial nakil' yani safhadan safhaya taşınmadır. Tanstadial nakil, vektör kenenin biyolojik özelliklerine göre ya larva döneminden nimf dönemine ya da nimf döneminden erişkin döneme olmaktadır. Larva döneminden erişkin döneme etken nakli



olmamaktadır. Yani larva döneminde enfekte olan bir kene, nimf döneminde, etkene duyarlı olsun ya da olmasın kan emdiği omurgalı konağa *Theileria* etkenlerini naklederek erişkin safhada steril hale geçer. (4)

Erişkin dönemde enfekte olan kenede, etken ovaryumlara ve buradan da yumutalara geçemediği için bir sonraki nesle etken nakli gerçekleşmez. Bu tip nakil, *Babesia* türlerinde görülen 'transovarial nakil'dir.

### 3.2. Omurgalı konaklarda gelişim

Son konak olan memeli hayvanların enfeksiyonu, kenenin tükürük bezi asini (tip III) hücrelerinde bulunan enfektif sporozoitleri, konaktan kan emmesi sırasında inokule etmesiyle olur. Olgun sporozoitler 0,75 x 1,5 µm büyüklüğünde, kenenin tükürük bezlerinde erken sporogoni aşamasında oluşan 20-25 nm kalınlığında tripsin duyarlı yüzey kaplamasına sahiptir. (18) Sporozoitler, kenenin konağa tutunmasını takiben en erken 48 saatte oluşarak konağa nakledilebilirler. Sporozoitlerin inokulasyonunu takiben ilk 5 gün konağın hiçbir doku ve organında etkene rastlanmamakta, 5-8. günlerde ise bölgesel lenf yumrularında lenfositlere girmektedirler. (4) Sporozoitlerin hücre invazyonu birkaç aşamadan oluşmaktadır; (18)

- 1- Sporozoitlerin, konak hücre yüzeyine ilk tanınması ve bağlanması,
  - 2- Sporozoit ve konak hücre zarları arasında sürekli bir bağlantı oluşumu; birbirine yakın iki zar arasında daha ince yoğun bir materyal tabakası bulunur.
  - 3- Sporozoit yüzey tabakasının kaybolması ve etkenin konak hücreye doğru hareketiyle, sporozoit ve konak hücre zarlarının fermuar benzeri bir yapı oluşturarak, etkenin konak hücreye tamamen girmesi ile sonuçlanır.
  - 4- Birbirine bağlı parazit ve konak hücre zarlarının ayrılması, sporozoit yüzeyi üzerinde tüy benzeri ipliksi bir materyal oluşumu ile eş zamanlı olarak meydana gelir.
  - 5- Konak hücre zarlarının erimesiyle birlikte etken konak hücre sitoplazması içine hareket eder.
  - 6- Bu, parazit yüzeyindeki ipliksi materyal ile yakından ilişkili ve sporozoiti çevreleyen konak hücre kaynaklı mikrotübüller bir dizi düzenli oluşumdur.
- Sporozoitlerin lenfositlere girmesi ile 'şizogoni' (merogoni) başlayarak şizontlar oluşur. Şizogoni sonucunda önce 'makroşizont'lar ve bunlardan 'mikroşizont'lar şekillenir. Lenfositler içindeki şizontlar 'Koch Cisimciği' olarak da adlandırılmaktadır. Daha sonra bu şizontlardan 'merozoit'ler şekillenerek

eritrositlere girerler ve 'piroplasm' formları oluştururlar. Vektör keneler için enfektif formların oluşması ile omurgalı konaktaki gelişme de tamamlanmış olur. (4)

#### 4. Patogenez ve Klinik Bulgular

Genel olarak perakut, akut, subakut, hafif ve kronik seyir gösterebilmektedir. Patogenezinde; yaş, ırk, enfeksiyon sonrası şekillenen bağışıklık, gebelik ve laktasyon gibi stres faktörleri, *Theileria* türünün virulansı, kene kan emerken inokule edilen sporozoit miktarı ve enfeksiyonun diğer hastalıklarla kombine olup olmaması gibi faktörler etkilidir.

Perakut vakalarda, hastalığa duyarlı hayvanlarda enfeksiyonun alınmasından sonraki 3-5 günlük süreç içinde ölüm görülmektedir. Mortalite oranı %10-90 arasında değişmekte, özellikle ithal edilen kültür ırklarında şiddetli seyriyle %90'a ulaşabilirken, yerli ırklarda dirençle karşılaşarak genellikle %5 civarında olduğu tespit edilmiştir. (19,20) Enfeksiyona karşı elde edilen pasif ya da aşılama sonucu immun hayvanlarda ise semptomlar hafif görülmekte veya hiç görülmemektedir. (21) Konakta kenenin kan emmeye başlamasından yaklaşık 15 gün sonra (8-30 gün) yüksek ateş (41°C- 42°C) görülmektedir. Ateş başlamadan 1-2 gün önce enfekte kenenin konakta kan emdiği yerdeki bölgesel ve yüzeysel lenf nodlarında elle fark edilebilecek düzeyde büyüme (lenfadenopati) şekillenir. Bu lenf nodundan punksiyon yoluyla elde edilen biyopsi, kesit ve frotileri örneklerinde hipertrofiye uğramış sitoplazmaları yoğun, büyük lenfoblastlar ve bölünen lenfositler, monositik hücreler ve şizontlar tespit edilmektedir. Sürekli veya aralıklı olabilen yüksek ateş ve diğer lenf nodlarında büyüme 5-20 gün devam eder. (20,22)

Hastalığın erken evrelerinde uyuşukluk, anoreksi, kilo kaybı ve periferik ödem gibi spesifik olmayan belirtiler gelişir. (23-25) Damarlarda olan değişiklikler ve intravasküler hemolizlerin şiddeti hastalığın semptomlarının çoğalması üzerinde etkilidir. Etkenlerin çoğalma döneminde eritrositlerin yıkımlanmaya başlaması dolayısıyla hemolitik anemi ve buna bağlı dispne, taşipne taşikardi, zayıflık ve pnömoni görülmektedir. Anemi hem etkenlerin çoğalmasından dolayı eritrosit yıkımlanması hem de etken içeren eritrositlerin böbrek ve karaciğerde parçalanmasıyla oluşmaktadır. (23,26,27) Hayvanlarda hemolitik aneminin ileri evre sonuçlarında ise pigmentüri (hemoglobinüri, bilirubinüri), sarılık ve zayıflama takip eder. (23,24,28) Ayrıca akut evrede meydana gelen plazma bileşiklerindeki değişiklik sonucu kapiller damarlarda

trombozlar, koagülasyon bozuklukları, hemoraji, akciğer ödemi, doku hipoksisi, nekroz, şok ve ölüm görülebilmektedir. (23,25,29,30) *Theileriosis*'te submukozal lenf nodlarına sirayet etmesi ve şişmesinin mukozal konjesyona neden olduğu ve bunun da epistaksis ve lakrimasyonla kendini belli etmektedir. *Theileria* türleri kan yapan organlarda dejenerasyonlar yaparak şiddetli lezyonlar meydana getirebilmektedir. (31) Diğer daha az yaygın klinik belirtiler ise akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, yayılmış damar içi pıhtılaşma (dissemine intravasküler koagülopati), kardiyak aritmiler, kataral enterit, laminit, ataksi, miyalji ve nöbetlerle karakterize merkezi sinir sistemi hastalığıdır. (24,25)

## 5. İmmunoloji

*Theileria* türleri ile doğal veya sporozoit inokülasyonu ile oluşan enfeksiyon sonucu hayvanlarda, homolog suşlar ile reenfeksiyonlara karşı kalıcı bağışıklık şekillenmektedir. Enfeksiyondan sonra kazanılmış bağışıklık yaklaşık 3 yıl, reenfeksiyon oluşması halinde ise daha uzun süre koruma sağlamaktadır. Bu koruyucu bağışıklığın oluşmasında, parazite karşı gelişen kompleks bir immun yanıt rol almaktadır.

*Theileria*'ya karşı oluşan immun yanıtta parazit miktarı ve virulensi etki etmektedir. Öldürücü olmayan düşük miktardaki dozlarda, hayvanlarda sporozoitler ile reenfeksiyonlara karşı uzun süreli ve kalıcı bir bağışıklık şekillenmektedir. *Theileria* ile enfekte hayvanlar, parazitin farklı biyolojik dönemlerine ait farklı antijenik yapılarla karşılaşmakta ve bu nedenle bağışıklığın şekillenmesinde hem hücresel hem de humoral immun sistem rol almaktadır. *Theileriosis*e karşı gelişen bağışıklık, hem doğal immun yanıt (T hücre bağımsız) hem de kazanılmış immun yanıtların (T hücre bağımlı) birlikte oluşmasıyla şekillenmektedir. Aynı zamanda yardımcı T hücreleri, sitotoksik T hücreleri, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreler de rol almaktadır. (32) Parazitin farklı biyolojik dönemlerine karşı şekillenen immun yanıt aşağıda ayrı ayrı anlatılmıştır. (33)

**Sporozoitlere** karşı, parazitin hücre dışı formlarından biri olması nedeniyle, humoral yanıt olduğu düşünülmektedir. (34) Preston ve Brown (35), tekrarlayan sporozoit enfeksiyonlarına maruz kalan hayvanlardan alınan serum örneklerinin, *in vitro* ortamda makroşizontlara dönüşüm oranında azalmalara neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Yalnızca tekrarlayan sporozoit enfeksiyonlarına maruz kalan hayvanlarda, sporozoitlerin konak hücrelerine invazyonunda gözle görülebilir şekilde azaltıcı etki oluşmaktadır. (35-36) Sporozoitlerin hücre invazyonu çok

kısa sürede olmakta ve bu nedenle korumanın şekillenebilmesi için yüksek düzeyde antikor titresine ihtiyaç duyulmaktadır. Doğal enfeksiyonlarda bu orandaki antikor titreleri ancak tekrarlayan enfekte kene enfestasyonları sonucu oluşabilmektedir. (32) Ayrıca antikorlara ek olarak aktive edilmiş makrofajların sentezlediği nitrik oksit (NO)'in, *in vitro* ortamda sporozoitlerin konak hücrelerine girişini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. (37)

**Trofozoitlerin**, theileriosise bağışık hayvanlardan alınan serumlardaki bazı etkilere duyarlı olduğu düşünülmektedir. Etken ile enfekte konak hücrelerinin, *T.annulata*'ya bağışık serum örnekleri ile kültürasyonu sonucu bu hücrelerin şizont formlara dönüşümü baskılanmıştır. Bu etkinin nedeninin antikor kaynaklı olduğu ve sporozoitlerin lenfosit hücrelere invazyonu sonucunda lenfosit hücre yüzeyinde kalan sporozoit antijenlerine karşı şekillendiği düşünülmüştür. Fakat sonraki çalışmalarda, bu etkinin serumdaki sitokinler nedeniyle olduğu gözlemlenmiştir. *T.annulata* ve *T.parva* trofozoitleriyle enfekte hücreler ile *in vitro* ortamda yapılan çalışmalar sonucunda tümör nekrosis faktör (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , interleukin (IL)-1 ve IL-6'nın inhibitör etkileri gözlemlenmiştir. (38) Fakat bu sitokinlerin inhibisyon mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş olmakla birlikte bu sitokinlerin NO üretimini indükledikleri düşünülmektedir. (37)

**Şizontlar** ile enfekte konak hücrelerine karşı, hücrel immun yanıt önem kazanmaktadır. *T.parva* ile karşılaştırıldığında *T.annulata*'da makrofajlar büyük bir öneme sahiptir. *T.annulata* enfeksiyonu sonrasında iyileşme döneminde sitotoksik T hücreleri tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak, immun yanıtın oluşmasında sitokinler ve sitostatik makrofajlar rol oynamaktadır. Enfekte hücrelerden TNF- $\alpha$  salınmakta, bu da makrofajlardan TNF- $\alpha$  sentezini uyarmaktadır. Makrofajlardan salınan NO, IFN- $\gamma$  ile sitümlenmektedir. Ayrıca *T.annulata* enfeksiyonlarına karşı şekillenen doğal bağışıklıkta NK hücreleri de önemli bir yere sahiptir. (32)

**Piroplasm** formlara karşı şekillenen immun yanıt ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Şizontların, piroplasm formlara dönüşmeden önce hayvanların ölmesi nedeniyle immun yanıtın bu forma karşı yetersiz olduğu düşünülmüştür. Piroplasm formlara karşı oluşan monoklonal antikorlar, *in vitro* ortamda elde edilen merozoitler ile reaksiyona girmekte, fakat makroşizontlar ile reaksiyon gözlenmemiştir. (32)

Theileriosisi atlatan hayvanlarda, belli bir süre daha eritrositlerde piroplasm formlara, lenf yumrularında ise şizontlara rastlanması, tropikal theileriosise karşı gelişen immunitenin bir 'premunition' olduğunu düşündürmektedir. (4)

## 6. Teşhis

Özellikle ilkbahar sonu, yaz ve sonbahar aylarında, klinik semptomlara sahip hayvanlarda theileriosis şüphesi edilmelidir.

Etkeni teşhis etmek için en kolay ve hızlı yöntem mikroskopidir. Bu amaçla theileriosis şüpheli hayvanlardan kan alınarak frotiler hazırlanır, giemsa boya ile boyanır. Mikroskopta incelenen preparatlarda eritrositler içine yerleşen etkenin piroplasm formları değişik şekillerde görülebilmektedir. Fakat hastalığı atlatan hayvanların kan frotilerinde bir süre daha yoğun parazitemi görülebilmesi nedeniyle sonuçlar yanlış pozitif olarak değerlendirilebilir. Bunun aksine enfeksiyonun erken döneminde etken henüz eritrositlere yerleşmediği için mikroskopi yanlış negatif sonuçlar da verebilmektedir. Bu gibi durumlarda büyümüş lenf yumrularından punksiyon ile elde edilen içerikten frotiler hazırlanarak giemsa boya ile boyanır. Lenfosit sitoplazması içerisinde veya serbest halde şizontların görülmesi ile kesin teşhis konulabilir. (4)

Bunların dışında gerekli ekipman ve uzmanın bulunduğu laboratuvarlarda serolojik ve moleküler metotlardan da yararlanılmaktadır. Bu amaçla sıklıkla İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) ve İndirekt Floresan Antikor (IFA) testleri tercih edilmektedir. Son yıllarda yaygın olarak kullanılan PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) metotları ise diğer yöntemlere göre daha duyarlı ve spesifik olmakla birlikte günümüzde konvansiyonel metotlar arasında yer almaktadır. (4)

## 7. Tedavi

Hastalıkların tamamında olduğu gibi Theileriosis için de erken ve doğru teşhis sağaltımın en önemli ayağını oluşturmaktadır. Doğru teşhisin ardından yapılması gereken etkene yönelik ilaç uygulamasına geçmektir. *Theileria* enfeksiyonlarının sağaltımında çok çeşitli etken maddeler kullanılmıştır. (39) 1970'li yıllara kadar theileriosis sağaltımında etkili bir etken madde olmadığından hastalık çoğu zaman ölümlerle sonuçlanmaktaydı. (20)

Bir anticoccidial ilaç olan halofiginon hidrobromürün (40) ve Naphthoquinonlar (menoctone, parvaquone ve buparvaquone) (41) ile yapılan hem in vitro test hemde in vivo tedavi çalışmalarından %80-90 arası iyileşme olduğu görülmüştür. Özellikle buparvaquone, *Theileria* eliminasyonunda kullanılan ilaçlar arasında en etkili olmuştur. Ayrıca hastalığın profleksisinde de etkili olduğu bildirilmiştir. (39) 30 yılı aşkın süredir kullanılan ve günümüzde de kullanılmaya devam eden en etkili antitheilerial ilaç buparvaquondur. Buparvaquonun parvaquona kıyasla daha etkili olduğu ve parazitin şizont ve

piroplazmik formlarını değişik zamanlarda, mitokondriyal elektron taşıma sisteminin spesifik bir inhibitörü olarak hareket edip, dejenerasyona uğrattığı rapor edilmiştir. Genellikle kas içi 2,5-5 mg/kg'lık dozların tek uygulamada etkili olmaktadır. Ancak bazı olgularda ikinci doza ihtiyaç duyulabileceği bildirilmektedir. (41-43) Parvaquon ise intramuskuler 20 mg/kg tek doz veya 48 saat arayla 10 mg/kg şeklinde ikiye bölünerek tercih edilebilmektedir. (39)

Etkene yönelik sağaltıma ek olarak semptomların hafifletilmesine yönelik destek tedavi yapılmalıdır. Ektoparaziter ilaç uygulamaları, serum dekstroz, ateş düşürücü ilaçların kullanımı, sıvı-elektrolit tedavisi, demir ihtiva eden ilaç, karaciğer destek ürünleri, B vitamini kombinasyonları uygulamaları ile yönetimsel koşullarının iyileştirilmesi gibi tedbirler önerilmektedir. (39,44)

## 8. Korunma ve Kontrol

Theileriosisten korunma, tedaviden daha kolay ve ekonomiktir. Özellikle endemik bölgelerde, theileriosise karşı korunma ve kontrol stratejileri planlanmalıdır. Bu amaçla vektör kene mücadelesi, aşılama ve hayvan hareketlerinin kontrolü önem kazanmaktadır. Kenelerle mücadele için, özellikle kenelerin aktif olduğu aylar seçilerek hayvanlar uygun bir akarisit ilaçla düzenli aralıklarla ilaçlanmalıdır. Tedavide kullanılan ilaçların yüksek maliyeti, etkisinin düşük olması ve bu ilaçlara karşı gelişen direç, theileriosisten korunmanın önemini vurgulamaktadır. Korunmada ikinci önemli yol ise aşılamaadır. Canlı şizont aşı uygulamaları güvenilir olup yüksek düzeyde bağışıklık sağlamaktadır. Ankara şuşundan hazırlanan bu aşı, 1982 yılından itibaren ülkemizde başarıyla uygulanmaktadır. (4)

## Kaynaklar

1. Uilenberg G. International collaborative research: significance of tick-borne hemoparasitic diseases to world animal health. *Vet Parasitol.* 1995; 57: 19-41.
2. Seo M, Yun S, Choi S, ve ark. Molecular and phylogenetic analysis of equine piroplasms in the Republic of Korea. *Res Vet Sci.*2013; 94: 579-583.
3. National Center for Biotechnology Information, Taxonomy Browser. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=5873&lvl=3&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock>  
Erişim tarihi: 23 Ocak 2023
4. Aktaş M, Dumanlı N. Theileriidae. Dumanlı N, Karaer KZ (editörler). *Veteriner Protozooloji.* 2. baskı. Ankara, TR: Medisan Yayınları; 2015: 219-230.

5. Ahmed JS, Luo J, Schnittger L, Seitzer U, Jongejan F, Yin H. Phylogenetic position of small ruminant infecting piroplasms. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1081: 498-504.

6. Morrison WI. The aetiology, pathogenesis and control of theileriosis in domestic animals. *Rev Sci Tech Off Int Epiz.* 2015; 34 (2): 599-611.

7. Schnittger L, Yin H, Jianxun L, ve ark. Ribosomal small-subunit RNA gene-sequence analysis of *Theileria lestoquardi* and a *Theileria* species highly pathogenic for small ruminants in China. *Parasitol Res.* 2000; 86: 352-358.

8. Metwally DM, Alajmi R, Alsulami MN, ve ark. Identification of *Theileria* spp. in sheep and goats from Jeddah, Saudi Arabia, using molecular techniques. *PeerJ.* 2021; 9: 12596-12610.

9. Altay K, Atas AD, Ograk YZ, Ozkan E. Survey of *Theileria*, *Babesia* and *Anaplasma* infections of cattle and ticks from Sivas provinve from Turkey. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2020; 17 (1): 32-38.

10. Alkathiri B, Ahn K, Lee H, ve ark. Molecular epidemiology of *Theileria* species in ticks and its potential threat to livestock in the Republic of Korea. *Acta Trop.* 2023; 238; 106780-106786.

11. Shaw MK, Young AS. The biology of *Theileria* species in ixodid ticks in relation to parasite transmission. Harris KF (editor). *Advances in Disease Vector Research.* vol 10. New York, USA: Springer; 1994: 23-63.

12. Walker AR. Parasitic adaptations in the transmission of *Theileria* by ticks, a review. *Trop Anim Hlth Prod.* 1990; 22: 23-33.

13. Mehlhorn H, Schein E. The piroplasms: Life cycle and sexual stages. *Adv Parasitol.* 1984; 23: 37-103.

14. Fawcett DW, Doxsey S, Buscher G. Salivary gland of the tick vector of East Coast fever: I. Ultrastructure of type III acinus. *Tissue Cell.* 1981; 13: 209-230.

15. Fawcett DW, Doxsey S, Buscher G. Salivary glands in the tick vector of East Coast fever: II. Cellular basis for fluid secretion in type III acinus. *Tissue Cell.* 1981; 14: 231-251.

16. Fawcett DW, Doxsey S, Buscher G. Salivary glands of the tick vector of East Coast fever: IV. Cell type selectivity and host responsiveness to *Theileria parva*. *Tissue Cell.* 1982; 14: 397-414.

17. Walker AR, Fletcher JD, Gill HS. Structural and histological changes in the salivary gland of *Rhipicephalus appendiculatus* during feeding. *Int J Parasitol.* 1985; 15: 81-100.

18. Shaw MK. The same but different: the biology of *Theileria* sporozoite entry into bovine cells. *Int J Parasitol.* 1996; 27 (5); 457- 474.

19. Levine ND. Veterinary Protozoology. Iowa, USA: Iowa State University Press; 1985.
20. Neitz WO. Theileriosis, gonderioses and cytauxzoonoses: a review. Onderstepoort J Vet Res. 1957; 27 (3): 275-430.
21. Sudan V, Sharma RL, Borah MK, Mishra R. (2012). Acute bilateral proptosis in a cross bred calf naturally infected with *Theileria annulata*. J Parasit Dis. 2012; 36 (2): 215-219.
22. Norval RAI, Perry BD, Young AS. The epidemiology of theileriosis in Africa. San Diego, USA: Academic Press; 1992.
23. Başbuğ O, Gül Y. Tropikal Tayleriyozisli sığırlarda hemoliz üzerine araştırmalar. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2011; 17 (3): 421-427.
24. Onyiche TE, Suganuma K, Igarashi I, Yokoyama N, Xuan X, Thekisoe O. A review on equine piroplasmosis: epidemiology, vector ecology, risk factors, host immunity, diagnosis and control. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16 (10): 1736-1758.
25. Wise LN, Kappmeyer LS, Mealey RH, Knowles DP. Review of equine piroplasmosis. J Vet Inter Med. 2013; 27 (6): 1334-1346.
26. Kaufmann J. Parasitic infections of domestic animals: a diagnostic manual. Germany: Birkhäuser; 1996.
27. Uilenberg G. Theilerial species of domestic livestock. *Advances in the Control of Theileriosis*. Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science. Irvin AD, Cunningham MP, Young AS (editors). Vol 14. Dordrecht: Springer; 1981.
28. Shkap V, Cohen I, Leibovitz B, ve ark. Seroprevalence of *Babesia equi* among horses in Israel using competitive inhibition ELISA and IFA assays. Vet Parasitol. 1998; 76 (4): 251-259.
29. Beck A, Huber D, Polkinghorne A, ve ark. The prevalence and impact of *Babesia canis* and *Theileria* sp. in free-ranging grey wolf (*Canis lupus*) populations in Croatia. Parasites Vectors. 2017; 10 (1): 1-9.
30. Villanueva-Saz S, Borobia M, Fernández A, ve ark. Anaemia in Sheep Caused by *Babesia* and *Theileria* Haemoparasites. Animals. 2022; 12 (23): 3341.
31. Gill BS, Bhattacharyulu Y, Kaur D. Symptoms and pathology of experimental bovine tropical theileriosis (*Theileria annulata* infection). Ann de Parasitol Hum Comp. 1977; 52 (6): 597-608.
32. Preston PM, Hall FR, Glass EJ, ve ark. Innate and adaptive immune responses co-operate to protect cattle against *Theileria annulata*. Parasitol Today. 1999; 15: 268-274.



33. Karagenç T, Eren H. *Theileria annulata* Enfeksiyonunda İmmunité. Özcel Ma, İnci A, Turgay N, Körođlu E (editörler). Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji. İzmir, TR: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları No: 21; 2007: 516- 523.

34. Bulter N, Hall R. Immunity and vaccine development in the bovine theilerioses. Adv Parasitol. 1999; 44: 41-97.

35. Preston PM, Brown CGD. Inhibition of lymphocyte invasion by sporozoites and the transformation of trophozoite infected lymphocytes *invitro* by serum from *Theileria annulata* immune cattle. Parasite Immunol. 1985; 7: 301-314.

36. Williamson S, Tait A, Brown D, ve ark. *Theileria annulata* sporozoite surface antigen expressed in *Escherichia-coli* elicits neutralizing antibody. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86: 4639-4643.

37. Visser AE, Abraham A, Sakyi LJB, Brown CGD, Preston PM. Nitric oxide inhibits establishment of macroschizont-infected cell lines and is produced by macrophages of calves undergoing bovine tropical theileriosis or East Coast fever. Parasite Immunol. 1995; 17: 91-102.

38. Preston PM, Brown CGD, Bellsakyi L, Richardson W, Sanderson A. Tropical theileriosis in *Bos taurus* and *Bos taurus* cross *Bos indicus* calves – response to infection with graded doses of sporozoites of *Theileria annulata*. Res Vet Sci. 1992; 53: 230-243.

39. Gül Y, Aksoy G, Özdemir H. Elazığ Ve Çevresinde *Theileria Annulata* ile Enfekte sığırların Buparvaquone (Butalex)'la Tedavisi Üzerine araştırmalar. YYÜ Vet Fak Derg. 1991; 2 (1-2): 97-116.

40. Schein E, Voigt WP. Chemotherapy of bovine theileriosis with Halofuginone. Acta Trop. 1979; 36 (4): 391-394.

41. McHardy N, Wekbsa LS, Hudson AT, Randall AW. Antitheilerial activity of BW720C (buparvaquone): a comparison with parvaquone. Res Vet Sci. 1985; 39 (1): 29-33.

42. Dolan TT, Injairu R, Gisemba F, ve ark. A clinical trial of buparvaquone in the treatment of East Coast fever. Vet Rec. 1992; 130 (24): 536-538.

43. Özkan C, Akgül Y, Altuğ N, ve ark. Doğal Theileriozisli Sığırlarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Bazı Klinik, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler. Erciyes Üniv Vet Fak Derg. 2013; 10 (3).

44. Mimioğlu M, Göksu K, Sayın F. Veteriner ve Tıbbi Protozooloji II. Ankara, TR: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1969: 607-684.

## BÖLÜM VII

# D VİTAMİNİ, METABOLİZMASI VE FİZYOLOJİK ETKİNLİĞİ

### *Vitamin D, Metabolism and Physiological Activity*

**Meltem SAĞIROĞLU**

*(Dr. Öğr. Üyesi) Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,*

*Fizyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye*

*e-mail: mkizil@firat.edu.tr*

*ORCID: 0000-0001-6547-6809*

### 1. Giriş

**D** vitamini organizmada birçok sistemde çok çeşitli biyolojik fonksiyonlarda rol oynamaktadır. D vitamininin diyabet, kanser, depresyon gibi çoğu hastalıkla yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (1).

D vitamininin keşfinde raşitizm hastalığı önemli bir rol oynamıştır. Güneş ışığına maruz bırakılan raşitizmlilerde, UV ışığının hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde faydalı olduğu bulunmuştur (2).

Ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferol (D3) D vitamininin en önemli formlarıdır (3). D2 vitamini UV ışınları ile mantarlar tarafından ergosterolden sentezlenir (4). D2 ve D3 vitaminlerinin yıllarca eşit derecede aktif olduğu düşünülse de, mevcut bilgiler D2 vitamininin etkisinin D3 vitaminininkinin üçte birinden daha az etkili olduğunu göstermektedir (5). Bu durumdan sorumlu olan faktörler, D vitamini reseptörüne (VDR) karşı farklı afiniteler ve farklı metabolik yollardır. D vitamini gereksinimlerinin yaklaşık %80-90'ının derideki endojen sentez yoluyla karşılandığı tahmin edilmektedir. Cildin D vitamini sentezinin kapsamı güneşe maruz kalma süresine, yılın mevsimine ve enlemlere bağlıdır (6). Tüm vücudun yaz güneşine 20 dakika süreyle maruz kalması, 250 lg'a kadar D3 vitamini üretebilir. Bu da metabolitin sistemik göstergesi olan

ve kalsifediol veya kalsidiol olarak isimlendirilen 25-hidroksi D vitamini'nin önerilen serum seviyesini (>30 ng/mL) verir (7). D3 vitamini hayvansal kaynaklı diyetle de az miktarlarda (8). Birçok klinik çalışma, D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, depresyon, multipl skleroz ve hatta yaşlı insanlarda düşme insidansı üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir. COVID-19 pandemisinde de D vitamininin en önemli yararının bağışıklık sistemi üzerinde modüle edici etkisi olduğu bildirilmektedir. Mevcut yaşam koşullarımız ekvatorial Afrika'daki evrimsel atalarımızinkinden önemli ölçüde farklıdır. Bu nedenle, D vitamini eksikliğinin modern dünyada nispeten önemli bir problem olduğu ve vitamin takviyesinin birçok durumda faydalı olabileceği ifade edilmektedir (8).

## **2. İnsan Derisinde D3 Vitamininin Endojen Oluşumu-Fotosentezi**

Güneş ışığına maruz kalma sırasında, UV-B fotonları epidermise nüfuz eder ve emilen enerji, keratinositlerin plazma zarında bulunan 7-dehidrokolesterolün pre D vitamini3'e fotolizine neden olur. Oluşan pre D vitamini3 termodinamik olarak kararsızdır ve hızla izomerleşir. 37°C'de pre D vitamini3'ün %80'i 8 saat içinde D3 vitamini izomerize olduğu bildirilmektedir. Üretilen D3 vitamini daha sonra plazma zarından hücre dışı boşluğa salınır, buradan kılcal yatağa geçer ve plazma proteinlerine bağlanır. Böylece deride D vitamini sentezinin normal koşullar altında vücudun D vitamini havuzunun %80-90'ını oluşturabildiği belirtilmektedir (8).

### **2.1. Eksojen Alım Diyet Kaynakları**

D vitamininin ne yazık ki pek çok zengin doğal kaynağı yoktur. D2 vitamini mantarlar tarafından neredeyse özel olarak sentezlenir. UV-B radyasyonu, 7-dehidrokolesterolün D3 vitamini dönüşürülmesinde olduğu gibi, ergosterolden D2 vitamini sentezi için de gereklidir. Ek olarak, alglerde çeşitli seviyelerde D2 vitamini bildirilmiştir ve muhtemelen mantar kontaminasyonunun bir sonucu olarak bitkilerde de bulunabilir. Aksine, D3 vitamini esas olarak hayvansal kaynaklarda bulunur, ancak alglerde ve bitkilerde de bulunabilir. Mantarların ve mikroskobik alglerin simbiyotik birlikteliği nedeniyle, likenlerde bu D vitamini türleri birlikte bulunur (9). D vitamininin ana besin kaynakları, yaş ve yeme alışkanlıklarına göre değişiklik göstermektedir. En önemli D vitamini kaynaklarına bakıldığında doğal diyet alımında D3 vitamininin D2 vitamininden daha baskın olduğu gösterilmektedir (8).

## 2.2. Oral Emilim

D vitamini yağda çözünebildiğinden, emülsifikasyon, misellerde çözünme, su tabakasından difüzyon ve enterosit zarından geçirgenlik dahil insan gastrointestinal sisteminde lipidlerin emilimine benzer. Bununla birlikte, D vitamininin emilim etkinliğinin, triasilgliserol emilim düzeyinden daha az olduğu bildirilmektedir (6).

D vitamini emilimi, pepsin etkinliğinde midede başlar. Duodenumda proteazlar, amilazlar ve lipazlar D vitamini salınım sürecini sürdürürler. Safra asitleri, daha sonra enterositler tarafından emilen yağda çözünen maddeler içeren karışık misellerin emülsifikasyonunu ve oluşumunu başlatır. D vitamininin hidrosillenmiş formları emilim için safra asitleri gerektirmeyen suda daha iyi çözünürlüğe sahiptirler. Oral 25(OH)D<sub>3</sub>, 6 saat içinde oral D vitamini<sup>3</sup>'ten daha yüksek plazma seviyelerine ulaşır. Bununla birlikte, hidrosillenmiş formun tam emilim mekanizmaları henüz keşfedilmemiştir. Bağırsak rezeksiyonu, Crohn hastalığı, kolestaz veya kistik fibrozis olan hastalarda iyi korunmuş hidrosile formun emiliminin aksine, hidrosile olmayan D vitamini emilim düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (8).

D vitamini ince bağırsakta emilir, ancak insanlarda emilimin gerçekleştiği bağırsağın bölümü kesin olarak bilinmemektedir. Sıçanlarda ana emilim bölgesi ileumdur. Hidrosile olmayan D vitamininin diyet konsantrasyonlarında alımı protein aracılıdır. Bununla birlikte, farmakolojik konsantrasyonlarda, pasif difüzyon da emilimde önemli rol oynar. Emilen D vitamininin bağırsaktan lümeneye aktif akışının varlığı da öne sürülmüştür (10). Emilen D vitamini daha sonra lenfatik kılcal damarlara salgılanan şilomikronlara dahil olur. Şilomikronlarda bulunan D vitamininin bir kısmı, lipoprotein lipazın etkisi nedeniyle iskelet kaslarında ve yağ dokularında hemen taşınabilir ve depolanabilir (11). D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri eşit bağırsak emilimine sahiptirler.

Lipid emilimini engellemek için kullanılan bazı ilaçlar, örneğin anti-obezite ilacı, D vitamini emilimini bozabilir. Bitki fitosteroller, bağırsakta misel birleşmesi ve apikal alım için, D vitamini ile yarışır. Yağda çözünebilen vitaminler emilim sırasında D vitamini ile rekabet edebilir. Gen promotöründeki mutasyonlar protein ekspresyonunu etkileyebilir ve amino asit dizisindeki mutasyonlar protein aktivitesini etkileyebilir. Proteinler D vitamini emiliminde yer aldığından, genetik mutasyonlar bu emilim sürecini etkileyebilir. (8).

Metabolize edilmemiş D vitamininin küçük bir kısmı yağ dokusunda ve kaslarda depolanır ve dolaşımdaki yarılanma ömrü 2 gündür (12). Bununla birlikte sağlıklı bireylerde biyolojik yarılanma ömrü çok daha uzundur. D<sub>3</sub>

vitamini ortalama 2-3 boyunca depo dokularından sürekli olarak salınabilir. 25(OH)D'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 2 hafta olmakla beraber biyolojik yarı ömrü, sentez nedeniyle, vücutta depolanan D3 vitamininden çok daha uzundur. Aktif form olan kalsitriolünün biyolojik yarı ömrünün de 12 saat olduğu bildirilmektedir (12).

### **2.3. D Vitamini Bağlayıcı Protein**

Steroid hormonları gibi, D vitamini ve metabolitleri de plazma proteinlerine yüksek bağlanma afinitesi gösterirler. Transkalsiferin olarak da bilinen D vitamini bağlayıcı protein (VDBP), 1959 yılında tanımlanmakla birlikte taşıma işlevi 1975 yılında keşfedilmiştir (13). D vitamini kanda VDBP'ye bağlı, albümine bağlı veya serbest olarak dolaşmaktadır. VDBP karaciğerde sentezlenmektedir. 25-D'nin VDBP'ye olan ilgisinin 1,25-D'ye oranla 20 kat daha fazla olduğu, 25(OH)D'nin %0,03'ünün ve kalsitriolün %0,4'ünün serumda serbest halde bulunduğu bildirilmektedir (14). VDBP dolaşımdaki 25-D depolar ve D vitamini düzeyinin azaldığı hallerde, yetersizliği önleyici olarak işlev görür. VDBP, hem metabolize edilmemiş D2 ve D3'ü hem de tüm metabolitlerini bağlar ve plazmada tüm D vitamini formlarından 50 kat daha fazla bulunur. VDBP'ye en sıkı bağlanma 25(OH)D tarafından gerçekleştirilir. VDBP'nin D2 vitamini metabolitlerine afinitesinin D3 metabolitlerine afinitesinden daha az olduğu bildirilmektedir (8).

### **2.4. D Vitamini Reseptörü**

Lipofilik özelliklerinden dolayı D vitamini metabolitleri hücre membranını kolayca geçerek hücre çekirdeğine ulaşabilirler (3). İnsanlarda D2 vitamini VDR'ye D3 vitamini kadar iyi bağlanmamaktadır. 25-D seviyesinin stabilizasyonunda ve artırılmasında D3 formunun D2'ye oranla daha etkili olduğu bildirilmektedir (15).

VDR D vitamininin etkilerine aracılık eder. Kalsitriol hücreye girdikten sonra, VDR'nin heterodimerizasyonunu tetikler. Oluşturulan VDR/RXR dimer, regüle edilmiş genlerde D vitamini yanıt elementleri (VDRE) olarak bilinen spesifik DNA dizileriyle etkileşir ve DNA transkripsiyonunu ya aktive eder ya da baskılar. VDRE'ler sadece hedef genin proksimal promotörlerinde bulunmaz, aynı zamanda düzenlenmiş genin önünde veya arkasında birçok kilobaz bulunan intronsor intergenik bölgelerde de bulunur (8).

### **2.5. D Vitamini Metabolizması**

D vitamininin en önemli kaynağı deridir. D3 vitamini, karaciğerde cytochrome P450 2R1 25-hydroxylase (CYP2R1) enzimiyle hidroksilasyon yoluyla 25-hydroxy D vitamini 3'e dönüştürülür (19). Sonra böbrekte 1,25-dihidroksi D vitamini 3'e hidroksillenir. Bu, bağırsaktan kalsiyum emilimini uyararak aktif metabolittir (34). 1,25(OH)2D yeterince mevcut olduğunda, böbrekte daha fazla katabolize olan 24,25 dihidroksi D vitamini (24,25(OH)2D) oluşur. D vitamini metabolitleri, VDBP'ye bağlanarak dolaşımda yer alırlar. 1,25(OH)2D, D vitamini reseptörüne bağlanır. Bu kompleks D vitaminine yanıt veren bir elemente bağlanır. Daha sonra transkripsiyon ve translasyon gerçekleşir. Kalsiyumun 1,25(OH)2D ile aktif taşınmasını bağırsakta gerçekleştirir. Kalsiyum membran proteinleri yoluyla hücreye girer. 1,25(OH)2D bağırsak hücresinde D vitamini reseptörüne bağlanır, kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir ve hücre içindeki aktif taşınma gerçekleştirilir. Kalsiyum, ATP'ye bağlı bir mekanizma ile hücre dışı sıvıya taşınır. D vitaminine bağlı kalsiyum emilimi sınırlıdır. 1,25(OH)2D'nin kemik, bağırsak ve böbrekler gibi klasik hedef organlar üzerinde etkinliği vardır ve kana bu organlardan kalsiyum taşınmasını uyarır (16).

D vitamini düzeyi arttığında karaciğer ve adipoz dokuda depolanır ve dolaşıma verilir (17). Dolaşımdaki 25-D, proksimal renal tübüllerde ve ekstrarenal dokularda 1,25(OH)2D'ye sentezlenir (18). Böbreklerde 1,25-D sentezi paratiroid hormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve 1,25-D tarafından gerçekleştirilir. PTH, CYP27B1 enzimini uyararak 1,25-D sentezini artırır. FGF-23 1,25-D'nin sentezlenmesini ortadan kaldırır. 1,25-D, PTH sentezini durdurarak, FGF-23 uyarılmasıyla veya renal CYP27B1 enzimini bloke ederek etkinliğini sınırlandırır (19).

### **2.6. D Vitamininin İnaktivasyonu**

Dolaşımdaki 1,25-D düzeyi arttığında, 24-hidroksilaz (CYP24A1) enzimi aracılığıyla 1,25-D ve 25-D, 24,25(OH)2-D vitaminine dönüştürülür. Bu inaktif formdur. VDR bulunan tüm hücrelerde CYP24A1 enzimi bulunur. Böylece hem hücre içi hem de sistemik dolaşımdaki 1,25-D seviyeleri düzenlenebilir (18).

## **3. D Vitamininin Biyolojik Etkinliği**

D vitamini özellikle kalsiyum homeostazının kontrolünde etkilidir. Hipokalsemi oluştuğunda, birkaç yolla kalsiyum düzeylerinde artış sağlanır. D

vitamini düzeyleri azaldığında ince bağırsak, diyet kalsiyumunun yalnızca %10-15'ini emebilirken, D vitamini seviyeleri yeterli olduğunda emilim %30-40'a yükselmektedir. Kalsitriol, apikal epitel kalsiyum kanalı olan geçici reseptör potansiyel vanilloid kanal 6'nın (TRPV6) sentezini ve enterositlerdeki toksik kalsiyum seviyelerini tamponlayan bir hücre içi kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin-D9k'nin sentezini uyarır. Bu proteinlerin her ikisi de duodenumda eksprese edilir. Sonra, barsaktaki kalsiyum enterositlerden dolaşıma taşınır. Kalsitriol, böbreğin distal tübülünde kalsiyumun geri emilimini uyarır. Bu işlem, apikal kalsiyum kanalı TRPV5 ve protein kalbindin-D28k'nin ekspresyonundaki artışla gerçekleşir (8). Kalsiyum homeostazını sürdürmek için D vitamininin artan emilimi yeterli olmadığında, kan kalsiyum seviyelerinin korunması iskelet bütünlüğünden daha önceliklidir (20)..

Kalsitriol osteoklastogenezini artırır ve kemiklerden kalsiyum salınımını destekler (20).

### **3.1. D Vitamininin Fonksiyonları**

Kalsiyum düzeyi düştüğünde, paratiroid bezlerden PTH sentezi uyarılır. PTH, CYP27B1'i uyarır ve kandaki 25-D, böbreklerde 1,25-D'ye dönüştürülür (21). Kan kalsiyum düzeyinin düzenlenmesinde PTH, kemik ve böbreklerde direkt olarak, bağırsaklarda da 1,25-D aracılığıyla indirekt olarak etkilidir. Osteoklastik aktiviteyi uyararak kemiklerden kana kalsiyum ve fosfor salınımını artırır, böbreklerden kalsiyumun atılmasını ve fosforun geri alınmasını azaltır. 1,25-D aracılığıyla da bağırsaklardan Ca ve P emilimini artırır (21). Kalsiyumun bağırsaklardan emilimi hücrelerarası taşınma ve parasellüler geçiş yoluyla iki şekilde olur. Pasif taşınma klauidin 2 ve 12 aracılığıyla gerçekleşebilmektedir (22). 1,25-D parasellüler kalsiyum emilimini yerine getirmekle beraber, asıl etkisi hücrelerarası emilim üzerinedir. 1,25-D bağırsak epitel hücrelerden kalbindin sentezini artırır. Kalbindin kalsiyumun mikrovillüslerden geçişini kolaylaştıran kalsiyum bağlayıcı bir proteindir (23). Bağırsaklardan emilen kalsiyum miktarının yetersizliğinde 1,25-D, PTH ile birlikte kemik rezorpsiyonunu uyarır, renal kalsiyum geri emilimini artırır (24). Kemik, böbrek ve bağırsaktaki VDR'lerin D vitamini ile birleşmesi sonucu P ve Ca'un homeostazı gerçekleşir. 1,25(OH)2D3 FGF-23'ün sentezini uyararak 1 $\alpha$ (OH)az'ın yıkımını sağlayarak, 1,25(OH)2D3 düzeyinin azalmasına neden olur (25). Kalsiyum alımının yetersizliği veya atılımının artması sonucu serum kalsiyum seviyesi azaldığında PTH salgılanması artar. PTH böbreklerden kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırırken kemiklerdeki kalsiyumun çözülmesine

neden olur. Kalsiyum miktarının azalması ve artan PTH düzeyleri ile birlikte 25-hidroksiD3 vitamini böbreklerde 1,25- dihidroksi D3 vitamini ve bağırsaklarda kalsiyum emilim düzeylerinin artmasını sağlar (26, 27).

D vitamininin esas etkileri kemik ve mineral metabolizması üzerinedir. D vitamini yetersizliği çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalaziye sebep olur (28).

### **3.2. 1,25(OH)2d'nin Klasik Olmayan Etkileri**

1,25(OH)2D tarafından osteokalsin, osteopontin, calbindin, 24-hidroksilaz gibi birçok gen yukarı regüle edilir. D vitamini IL-2 ve IL-12 gibi inflamatuvar belirteçleri aşağı doğru düzenler (29). Dolaşımdaki 1,25(OH)2D, kalsiyum ve 1,25(OH)2D ile negatif geri bildirim yoluyla ve böbrekte PTH'nin uyarılması ile oluşturulur. 25(OH)D, ekstrarenal hücre ve dokularda sitokinlerin etkisi altında da 1,25(OH)2D'ye hidroksillenebilir. 1,25(OH)2D'nin bu ekstrarenal oluşumunun, hücre farklılaşması ve fonksiyonunun parakrin regülasyonu için önemli olduğu belirtilmektedir (30).

Daha yüksek güneş maruziyetinin, daha düşük multipl skleroz riski ile ilişkilendirildiği, aktif metabolit 1,25(OH)2D'nin, bir multipl skleroz hayvan modeli olan otoimmün ensefalomyeliti önleyebileceği bildirilmektedir (31).

D vitamini metabolitlerinin dendritik ve Th1 hücrelerinin aşağı regülasyonu, makrofajların ve dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitesinin baskılandığı ve Th2 lenfositlerinin uyarılması ile tip 1 diyabete karşı koruma sağlayabildiği bildirilmektedir (31). 25(OH)D'nin insülin ile pozitif bir ilişkisi vardır (32). Daha az güneş ışığına maruz kalmanın daha yüksek kanser riskine sebep olabileceği ifade edilmektedir. Çoğu kanser hücresindeki birçok gen, D vitamini reseptörü aracılığıyla pozitif veya negatif olarak düzenlenmektedir (29). 1,25(OH)2D'nin, kanser hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı ancak bu hususta bazı istisnalar olabileceği bildirilmektedir (33).

### **3.3. 1,25(OH)2D'nin Genomik ve Genomik Olmayan Etkileri**

D vitaminine bağımlı raşitizm hastalarında etkili bir D vitamini reseptörünün olmadığı, VDR DNA bağlama bölgesinin çinko parmak proteinlerinde mutasyonlar olduğu bildirilmektedir (34). Kalsiyum emilimi, uzunlamasına kemik büyümesi, osteoblast aktivitesi ve osteoklast aktivitesi için hem 1,25 hem de VDR'nin gerekliliği, kalsiyumun PTH sekresyonunu çok etkili bir şekilde



baskılayabildiği, paratiroid boyutunun normal bez boyutuna dönüştürülebilmesi için kalsiyum ve 1,25(OH)2D'ye ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (35).

1,25(OH)2D kalsiyum bağlayıcı proteinin ve osteokalsinin yukarı veya aşağı regülasyonu gen ekspresyonuna yol açan D vitamini reseptörü aracılığıyla etkisini gösterebilir. Bu durum saatler veya günler alabilir. Diğer tarafta 1,25(OH)2D, siklik AMP gibi ikinci haberciler aracılığıyla çalışabilir ve bu durum kalsiyum kanallarını etkileyebilir (34).

1,25(OH)2D, kalsiyum emilimini, osteoklastik kemik erimesini, osteoblastları, hücre farklılaşmasını ve bağışıklık sistemini uyarır. PTH salgısını ve kollajen tip 1 üretimini azaltır, kas fonksiyonunu ve insülin salgılanmasını etkiler (36).

### ***3.4. D Vitamini Yetersizliği***

Yaş, güneş kremi kullanımı, giyim, erken doğum, pigmentli cilt, az güneş ışığına maruz kalma, obezite ve ileri yaş D vitamini üretimini sınırlandıran nedenlerdir. Yaşlı cilt, genç insanlara göre çok daha az D vitamini üretir (37).

Şiddetli D vitamini eksikliği raşitizm veya osteomalaziye neden olur. Ayrıca düşük serum 1,25(OH)2D ve düşük serum kalsiyumu daha yüksek PTH salgılanmasına ve kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur. Bu durum kemik kaybıyla sonuçlanırken osteoporoz patogenezine de katkıda bulunabilir. Bu nedenle, ciddi D vitamini eksikliği hem mineralizasyon sorununa ve osteomalaziye neden olurken, hem de yüksek PTH seviyeleri yüksek kemik döngüsüne, kemik erimesine ve osteoporozu yol açar (37). Serum 25(OH)D düzeyi arttığında PTH düzeyi düşerken, 25(OH)D düzeyi yeterli olduğunda serum PTH normal seviyelerde olur (38).

### ***3.5. D Vitamininin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri***

Bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde D vitamini önemli bir rol oynamaktadır. Bağışıklık sisteminde antimikrobiyal fonksiyonları arttırırken, sonradan kazanılmış immün yanıtı başlatma kapasitesini ve inflamatuvar aktiviteyi azaltır (39)

D vitamini antiinflamatuvar ve immünsupresif etkiye neden olur. Bu etkilerini 1,25-D, FGF-23'ün inflamatuvar etkisini inhibe ederek ve hem prostaglandin E2 sentezini hem de cyclooxygenase-2 (COX2) enziminin sentezini baskılayarak farklı yollarla gösterir (25). Organizmada inflamasyonla seyreden durumlarda

dolaşımdaki 25(OH)D düzeyinin azaldığı ekstrarenal 1,25(OH)2D düzeylerinin artış gösterdiği bildirilmektedir (40,41).

VDR ekspresyonu immün sistem hücrelerinin tümünde bulunmaktadır (21). Ayrıca monosit, makrofaj ve dentritik hücreler gibi birçok immün hücrede 1,25-D'nin sentezlendiği ve diğer bağışıklık sistem hücrelerindeki VDR'lere bağlanarak bağışıklıkta önemli roller üstlendiği belirtilmektedir (42).

D vitamininin koruyucu bağışıklık üzerindeki yararlı etkilerinin kısmen doğuştan gelen bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinden kaynaklandığı bildirilmektedir (43). 1,25-D'nin B hücrelerinin çoğalmasını inhibe ederek apoptozu uyardığı, B hücresi çoğalmasını, farklılaşmasını ve immünoglobulin salgılanmasını inhibe ettiği bildirilmektedir (44). B hücrelerinde dinlenme durumunda azalmış olarak görülen VDR ve CYP27B1 ekspresyonunun B hücreleri aktive olduğunda arttığı belirtilmektedir (44). 1,25-D'nin bu etkileri sebebiyle otoantikör sentezini otoantikör aracılı otoimmün hastalık riskini azaltabileceği öne sürülmektedir (45). 1,25-D'nin B hücrelerinde IL-10'nun sentezlenmesini artırdığı (46), B hücrelerinden IgE sentezini azalttığı da bildirilmiştir (47).

D vitamini T hücresinin çoğalmasını baskılar. Bu etkiler, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasıyla birlikte IL-17, IL-21 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminin azalmasına neden olur. D vitamini ayrıca monositler ve dendritik hücreler (DC) üzerinde de etkilidir. IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin monosit üretimini inhibe eder (43).

D vitamini yetersizliğinin, enterik bakterilerin dokulara yapışmasını engelleyen antimikrobiyal etkili bir peptid olan angiogenin-4'ü baskıladığı bildirilmektedir (48). 1,25-D'nin, C14 reseptör ekspresyonunu artırdığı belirtilmektedir (49).

D vitamininin nötrofiller üzerindeki etkileri ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Nötrofillerin VDR bulundurduğu bilinmekle birlikte (50), CYP27B1 enzim sentezinin bulunmadığı belirtilmektedir. 1,25-D'nin nötrofillerde apoptozisi artırdığı, inflamatuvar sitokin üretimini azaltıp antiinflamatuvar sitokin olan IL-4'ün sentezlenme düzeyini artırdığı bildirilmiştir (51). D eozinofilleri inhibe ettiği, yetersizlik durumunda inflamasyonda artış olduğu bildirilmiştir (52). 1,25-D, doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik fonksiyonlarını kuvvetlendirmekle birlikte inflamatuvar sitokin ekspresyonunu da azaltır (53). 1,25-D, monosit ve makrofaj hücrelerinin antimikrobiyal etkinliğini artırırken bu hücrelerin T lenfositleri uyarma kapasitesinin azalmasına ve doğal bağışıklığı artırırken kazanılmış bağışıklığın baskılanmasına neden olur (54).

Dentritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder. D vitamini makrofajlarda ve dentritik hücrelerde proinflatuar cevapta etkili olan nükleer faktör  $\kappa$ B etkinliğini baskılayarak inhibitör  $\kappa$ B ekspresyonunu artırmaktadır (55).

1,25-D antijen ortadan kaldırıldıktan sonra T hücrelerini etkisiz hale getirmektedir (56). Th1 hücreleri IFN- $\gamma$  sentezini artırmaktadır. IFN- $\gamma$ 'nin makrofajlarda CYP27B1 sentezini artırdığı bildirilmektedir (57). D vitamininin IFN- $\gamma$  sentezini ve dolayısıyla Th1 cevabını azalttığı ve IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezlenmesini artırarak Th2'nin immun cevabını artırdığı bildirilmektedir (58). CD8+ T hücrelerinin çok fazla miktarda VDR bulundurduğu, CD4+ T hücreleriyle kıyaslandığında bu hücrelerin 1,25-D'ye yanıtının zayıf olduğu da ifade edilmektedir (59).

### ***3.6. Organizmanın D Vitamini Durumunun Değerlendirilmesi***

Organizmaya dışarıdan D2 ve D3 vitamini takviyeleri genellikle cildin UV güneş ışığına yeterince maruz kalmaması veya diyetle D vitamini eksikliğinden kaynaklanan D vitamini eksikliklerinin tedavisinde tercih edilir. Hareket kabiliyeti sınırlı olan ve bu nedenle güneş ışığına maruz kalma oranı azalmış yaşlılar, obez hastalar ve kronik karaciğer hastalıkları olan kişiler bu faktörlere oldukça duyarlı kişiler grubunda yer almaktadır (60).

Fizyolojik olarak D vitamininin en aktif metaboliti 1,25-D olmakla birlikte D vitamini düzeyi belirlenirken birkaç nedenden dolayı serum 25-D düzeyine bakılmaktadır. İnsanlarda D vitamini düzeylerine bakıldığında hastalıkların çoğunda 1,25-D düzeyinde değil 25-D düzeyinde değişim olduğu görülmektedir (61). 1,25-D'nin yarılanma ömrü 4-15 saat iken 25-D'nin yarılanma ömrü 20-24 gündür. 1,25-D'nin dolaşımdaki düzeylerine bakıldığında 25-D'nin yaklaşık olarak 1/1000'i kadar olduğu görülmektedir. Kandaki 25-D düzeyi, gıdalarla alınan ve deride sentezlenen toplam D vitamini miktarı ile orantılıdır (17). D vitamininin ölçümü için kan serumunun en uygun materyal olduğu bildirilmektedir (62).

### ***3.7. D Vitamini Toksisitesi ve Mekanizmaları***

D vitamini toksisitesi yalnızca aşırı yüksek dozlarda görülür. Bu nedenle, D vitamini zehirlenmesi vakalarının sayısının düşük olmakla birlikte tüm yaş gruplarını etkilediği bildirilmektedir. Serum/plazma D vitamini düzeyleri coğrafya, yaşam tarzı, genetik gibi çeşitli faktörlerden farklı şekilde etkilenmektedir. Tıp Enstitüsü'nün diyetle alınan referans kalsiyum ve D vitamini

alımları hakkındaki 2011 raporuna göre, yan etkinin olmadığı D vitamini düzeyi 10.000 IU/gün olarak belirlenmiştir (63).

D vitamini toksisitesi için üç mekanizma bildirilmiştir. İlk teori, yüksek 25(OH)D düzeylerine yanıt olarak 1-hidroksilazın baskılanamaması nedeniyle, plazma kalsitriol konsantrasyonunda ve ardından hedef hücrelerdeki artışı içerir. İkinci teori, D vitamini zehirlenmesinin ardından, özellikle 25(OH) D olmak üzere, D vitamini metabolitlerinin plazma seviyelerinin VDBP'yi doyuran konsantrasyonlara yükseldiğini ve yüksek seviyelerde serbest 25(OH)D'nin hedef hücrelere girmesine izin verdiğini varsayar. Diğerleriyle karşılaştırıldığında, 25(OH)D'nin VDR'ye daha büyük bir ilgisi vardır ve gen ekspresyonunu konsantrasyona bağlı bir şekilde uyarır. Son hipotez, VDBP'yi doyuracak kadar yüksek seviyelerde D vitamini ve metabolitlerin varlığıyla ilgilidir. Böyle bir durumda kalsitriol, diğer D vitamini metabolitlerine kıyasla bu proteine olan afinitesinin daha düşük olması nedeniyle VDBP'den salınır. Aktif metabolit daha sonra hücre içine girmekte serbesttir ve VDR'ye bağlanır. D vitamininin bu aktif formunun VDBP'ye düşük afinitesi ve VDR'ye yüksek afinitesi vardır. Bu da hedef hücrelerde kalsitriolde kritik bir artışa ve ardından gen ekspresyon mekanizmasının aşırı uyarılmasına yol açar (8).

#### 4.Sonuç

D vitamini organizmada kalsiyum homeostazisi, kemik metabolizması, sinir sistemi, immün sistem, kardiyovasküler sistemlerde düzenleyici fonksiyonlar gibi çok sayıda biyolojik ve fizyolojik mekanizmada önemli rol oynamaktadır. Yine yapılan çalışmalar D vitamininin metabolik ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere kanser gibi hastalıklarla da yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. En son pandemi salgınında da D vitamininin vücudun savunma sisteminde oldukça etkili olduğu ve dışarıdan takviye olarak alınmasının önemi vurgulanmıştır. Günümüzde D vitamini eksikliğinin hamilelikte anne karnındaki dönemden itibaren yaşlılık dahil tüm yaş gruplarında pek çok sağlık sorununa neden olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle, D vitaminin öneminin vurgulanmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

#### Kaynaklar

1. Shah I, Akhtar MK, Hisaindee, S., Rauf, M. A., Sadig, M., Ashraf, S. S. Clinical diagnostic tools for D vitamini assessment. J Steroid Biochem Molec Biol.ens. 2018; 180: 105-117.

2. DeLuca HF. Historical Overview of D vitamini. In Feldman D (Editor). D vitamini: Volume one. Biochemistry, Physiology and Diagnostic 4th Edition, London: Elsevier; 2018: 3-12.

3. Selveraj P, Harishankar M, Afsal K. D vitamini: Immuno-modulation and tuberculosis treatment. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93(5): 377-384.

4. Jeon SM, Shin EA. Exploring D vitamini metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018; 50(4): 1-14.

5. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. D vitamini<sub>2</sub> is muchless effective than D vitamini<sub>3</sub> in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11): 5387–5391.

6. Borel P, Caillaud D, Cano N. D vitamini bioavailability:state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015; 55(9): 1193–1205.

7. Wimalawansa SJ. D vitamini in the new millennium. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10(1): 4–15.

8. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K ve ark. D vitamini: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of D vitamini and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022; 59(8): 517-554.

9. Wang T, Bengtsson G, Kärnefelt I, Björn LO. Provitamins and vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> in *Cladina* spp. over a latitudinal gradient: possible correlation with UV levels. *J Photochem Photobiol B.* 2001; 62(1-2): 118-22.

10. Margier M, Collet X, Le May C ve ark. ABCB1 (P-glyco-protein) regulates D vitamini absorption and contrib-utes to its transintestinal efflux. *Faseb J.* 2019; 33(2): 2084–2094.

11. Compston JE, Merrett AL, Hammett FG, Magill P. Comparison of the appearance of radiolabelled D vitamini<sub>3</sub> and 25-hydroxy- D vitamini<sub>3</sub> in the chylomicron fraction of plasma after oral administration in man. *Clin Sci (Lond).* 1981; 60(2): 241-243.

12. Vieth R. The pharmacology of D vitamini. In: VitaminD. 3rd ed. Boston (MA): Elsevier Academic Press; 2011; 1041–1066.

13. Daiger SP, Schanfield MS, Cavalli-Sforza L. Group-spe-cific component (Gc) proteins bind D vitamini and 25-hydroxy D vitamini. *Proc Natl Acad Sci.* 1975; 72(6): 2076–2080.

14. Bikle DD, Schwartz J. D vitamini binding protein, total and free D vitamini levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front. Endocrinol.* 2019; 10(317).

15. Lang PO, Aspinal R. D vitamini status and the host resistance to infections: What is currently (not) understood. *Clin Ther.* 2017; 39(5): 930-945.

16. Lips P. D vitamini physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92(1):4-8.
17. de Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenk PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care.* 2013; 23(2): 134-162.
18. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. D vitamini: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2015; 96(1): 365-408.
19. Bikle DD. Extra renal synthesis of 1,25-dihydroxyD vitamini and its health implications. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2009; 7: 114-125.
20. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. D vitamini: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016; 96(1): 365-408.
21. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and D vitamini. *Compr Physiol.* 2016; 6(2): 561-601.
22. Fleet, J. C., & Schoch, R. D. (2011). Chapter 19 - Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium and Phosphate Absorption by D vitamini A2 - Feldman, David. In J. W. Pike & J. S. Adams (Eds.), *D vitamini* (Third Edition) (pp. 349-362). San Diego: Academic Press.
23. Blaine J, Choncol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1257-1272.
24. Pike JW, Christakos S. Biology and mechanism of action of the D vitamini hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(4): 815-843.
25. Liu W, Zhang L, Xu HJ, ve ark. The anti inflammatory effects of D vitamini in tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(9): 2736.
26. Peacock, M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(1): 23-30.
27. Tebben, P. J., Kumar, R. (2013). Chapter 65 - The Hormonal Regulation of Calcium Metabolism A2 - Alpern, Robert J. In O. W. Moe & M. Caplan (Eds.), *Seldin and Giebisch's The Kidney* (Fifth Edition) (2249-2272): Academic Press.
28. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of D vitamini. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 60-81.
29. Nagpal, S, Na S, Rathnachalan R. Noncalcemic actions of D vitamini receptor ligands. *Endocrine Rev.* 2005; 26: 662-687.
30. Peterlik M, Cross H.S. D vitamini and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 290-304.

31. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. D vitamini and diabetes. *Diabetologica*. 2005; 48: 1247–1257.

32. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 820–825.

33. Van den Bemd GJ, Pols HA, Birkenhager JC, Kleinkoort WM, van Leeuwen JP, Differential effects of 1,25-dihydroxyD vitamini 3-analogs on osteoblast-like cells and on in vitro bone resorption. *J. Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 55: 337–346.

34. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH. (Eds.), 2005. D vitamini, second ed. Elsevier, Academic Press, London, San Diego

35. Panda DK, Miao D, Bolivar I, ve ark. Inactivation of the 25-hydroxyD vitamini 1 $\alpha$ hydroxylase and D vitamini receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and D vitamini on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem.* 2004; 279: 16754–16766.

36. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, ve ark. Higher 25-hydroxyD vitamini concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons age >60 yr. *Am J Clin Nutr.* 2004a; 80: 752–758.

37. Lips P. D vitamini deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev.* 2001; 22: 477–501.

38. Lips P, Pluijm SMF, Smit JH, van Schoor NM. D vitamini status and the threshold for secondary hyperparathyroidism in the Longitudinal Aging Study Amsterdam Bone. 2005; 36: 141.

39. Asilsoy S. D vitamini ve alerjik hastalıklar. *Asthma Allergy Immunology.* 2011; 9: 1-7.

40. Dabak M, Dabak DO, Karapinar T, Bulut H. D vitamini status in cattle with malignant catarrhal fever. *J Vet Med Sci.* 2012 Jan;74(1):125-8.

41. Dabak M, Dabak DO, Kuloglu T, Baydar E, Bulut H, Ozoner O. Increased Circulatory Extrarenal 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy D vitamini3 in Bilaterally Nephrectomized Rats. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(9):1523-1530.

42. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. D vitamini and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7): 2502-2521.

43. Aranow C. D vitamini and the immune system. *J Investig Med.* 2011; 59(6): 881-886.

44. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxy D vitamini<sub>3</sub> on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179(3): 1634-1647.
45. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of D vitamini on human health and disease. *Nutrients.* 2020; 12(7): 2097.
46. Heine G, Niesner U, Chang HD, ve ark. 1,25-dihydroxyD vitamini<sub>3</sub> promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol.* 2008; 38(8): 2210-2218.
47. Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyD vitamini<sub>3</sub> inhibits anti-CD40 plus IL-4 mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol.* 2002; 32(12): 3395-3404.
48. Hewison M. D vitamini and immune function: An overview. *Proc Nutr Soc.* 2012; 71(1): 50-61.
49. Bikle DD. D vitamini biochemistry and physiology. In: Liao EP (Editor). *Extraskeletal Effects of D vitamini: A Clinical guide.* New York: Humana Press 2018: 1-40.
50. Takahashi K, Nakayama Y, Horiuchi H, ve ark. Human neutrophils express messenger RNA of D vitamini receptor and respond to 1  $\alpha$ ,25-dihydroxyD vitamini<sub>3</sub>. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2002; 24(3): 335-347.
51. Bishop EL, Ismailova A, Dimeloe, Hewison M, White JH. D vitamini and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus.* 2020; 5(1): e10405.
52. Chirumbolo S, Bjørklund G, Sboarina A, Vella A. The role of D vitamini in the immune system as a pro-survival molecule. *Clin Ther.* 2017; 39(5): 894-916.
53. Dimitrow V, White JH. D vitamini signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 68-78.
54. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. D vitamini endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 52-67.
55. Barragan M, Good M, Kolls JK. Regulation of Dendritic Cell Function by D vitamini. *Nutrients.* 2015; 7(9): 8127-8151.
56. Cantorna MT, Waddell A. D vitamini receptors turns off chronically activated T cells. *Ann NY Acad Sci.* 2014; 1317: 70-75.
57. Chun RF, Shieh A, Gottlieb C, ve ark. D vitamini binding protein and the biological activity of D vitamini. *Front Endocrinol.* 2019; 10:718.



58. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HFJ, O'Garra A. 1alpha,25-DihydroxyD vitamini3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001; 167(9): 4974-4980.

59. Meehan TF, DeLuca HF. CD8(+) cells are not necessary for 1alpha,25-dihydroxyD vitamini(3) to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99(8): 5557-5560.

60. Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. D vitamini: bolus is bogus-A narrative review. *JBMRPlus.* 2021; 5(12): e10567.

61. Adams JS, Rafison B, Witzel S, et al. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144: 22-27.

62. Heures N. D vitamini testing-Where are we and what is on the horizon? *Adv Clin Chem.* 2017; 78: 59-101.

63. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, ve ark. The 2011report on dietary reference intakes for calcium and D vitamini from the institute of medicine: what clini-cians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1): 53-58.

## BÖLÜM VIII

# SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI VE ASPIRASYON PNÖMONİSİ: KLİNİK GÖRÜNÜM, TANI VE TEDAVİ METOTLARI

*Bovine Respiratory Disease and Aspiration Pneumonia:  
Clinical Manifestation, Diagnosis and Treatment Methods*

**Erdem GÜLERSOY<sup>1</sup> & Aysel SİNAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>(Dr. Öğr. Üyesi), Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye  
e-mail: egulersoy@harran.edu.tr,  
ORCID: 0000-0001-8511-0150

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye  
e-mail: ayselsinan63@gmail.com,  
ORCID: 0000-0003-2002-5689

### 1. Giriş

**A**kcığelerin temel fonksiyonu, oksijen ve karbondioksit gazlarının hızlı değişimini sağlamak ve inhale edilen hava ile kan dolaşımı arasında bir bariyer oluşturmaktır. Sığır akciğeri, diğer tüm evcil türlere kıyasla en düşük hacime sahiptir ve abdomene göre kraniyal yatar pozisyonadadır ve bu durum pnömoni gelişimi ile birlikte irritanların aspirasyonuna predispozisyonu artırır. Sığır işletmelerinde en önemli morbidite, ölüm ve maliyet sebeplerinden birisi sığırların respiratorik hastalık kompleksidir (bovine respiratory disease complex, BRDC). Çok çeşitli bakteriyel ve viral etkenler hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğundan, BRDC bir kompleks olarak nitelendirilmiştir. Hastalığın etiolojisindeki önemli viral etkenler arasında enfeksiyöz bovine

rhinotracheitis (IBR), bovine respiratory syncytial virus (BRSV), bovine parainfluenza virus 3 (BPV-3) ve bovine herpesvirus 1 (BHV-1) sayılabilir. Önemli bakteriyel etkenler olarak ise Mannheimia haemolytica (MH), Pasteurella multocida (PM), Histophilus somni (HS) ve Mycoplasma bovis (MB) sayılabilir. Bu bakteriyel ajanlar içerisinde en yaygın olan, M. haemolytica'dır.

Sığırlarda ve buzağılarda yutkunma veya emme refleksinin bozulduğu veya bulunmadığı durumlar ile dilin veya çenenin tutularak çok miktarda sıvı, ilaç, mekonyum, süt veya besin gibi yabancı maddelerin verilmesi esnasında epiglottosin tamamen ya da kısmi olarak larengial boşluğu kapatması ve bunun sonucunda yabancı maddelerin akciğerlere inhalasyonu ile ortaya çıkan pnömoniler aspirasyon pnömonisi (AP) olarak tanımlanır. Etiyolojik olarak AP genellikle inhaler, iyatrojenik, kusma, mekonyum, metabolik, muskuler, nörojenik, kısmi veya tam obstürksyon ile travmaya bağlı olarak sınıflandırılır. AP'nin etiyojisi çok çeşitli olduğundan, uygun tedavinin başlatılması için etiyolojik nedenlerin tespiti önem arz eder. Tedavi ilkelerinin en başında ise bu hastalığa neden olan etmenlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Başka bir deyişle, buzağılarda ve sığırlarda AP etiyojisinin tespit edilmesi tedavide başarı oranı ile hastalığın prognozunu değerlendirilmesi açısından en önemli faktördür. Ayrıca, bir yönetim problemi olarak kabul edilen aspirasyon pnömonisinin tanı, tedavi ve önlemlerinin bilinmesi önem arz etmektedir.

## 2. Sığırlarda Solunum Sistemi

Pnömoni, bronşiyollerin (bronkopnömoni) ve sıklıkla pleuranın (pleuropnömoni) dahil olduğu pulmoner parankimin yangıdır (1). Hayvanlarda diğer tüm hastalıklar içerisinde pnömoninin en yüksek mortalite sebebi olduğu bildirilmektedir (2). Ayrıca, sütçü sığırlarda yapılan çalışmalarda, süttan kesilme öncesi dönemde antibiyotik kullanım nedeninin 12.4%'ünün ve süttan kesilme öncesi ölüm nedeninin 22.5%'inin respiratorik sistem hastalıkları olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak, süttan kesilme öncesi buzağuların respiratorik sistem hastalığı insidansı ve prevalansının da 25.6%'ın üzerinde olduğu vurgulanmaktadır (3). Etiyolojik temelde pnömoni; bakteriyel, viral, mikoplazmik, parazitik, alerjik, hipoplastik ve aspirasyona bağlı olarak sınıflandırılabilir ve bu sınıflandırma uygun tedavi protokollerinin başlatılması ve hastalık prognozunu tahmini açısından önemlidir.

Oluşturduğu maliyet bakımından BRDC, sığır endüstrisi için en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilir. Sığır pnömonilerinin büyük çoğunluğu bronkojenik yani inhalasyon kökenli olsa da hematojen kökenli

pnömoniler de olabilir. Virusların oluşturduğu pnömoninin şiddeti değişkendir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ise genelde viral enfeksiyonlara eşlik eder. Amerika Birleşik Devletleri'nde BRDC insidansının %14.4 olduğu, nekropside tespit edilen akciğer ile ilişkili lezyonlarının prevalansının ise %29.7-77 arası değiştiği bildirilmiştir. Ekonomik yük ülkeden ülkeye geçişe de tedavi süresinin uzaması maliyetini doğrudan etkilemektedir. Bu kapsamda da dikkat edilmesi gereken husus, solunum sistemi hastalıklarında kullanılacak olan antibiyotiklerin beklenen yüksek yoğunluğa ulaşabilme kabiliyeti, yan etkisinin az oluşu, az kalıntı bırakması ve bakterilere karşı etkili olması gerektiğidir (4).

Sığırların respiratorik hastalıklarında pek çok etiyolojik faktör etkilidir. Hastalık kompleksi, patojen, hayvan ile ilişkili ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ve/veya birbirleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Sığırlarda gelişen pnömoni, viral, bakteriyel, virus+bakteri kombinasyonu, fungal, parazitler ve organik olmayan ajanlarla ilişkili olabilir. Ayrıca hayvanlar arası enfeksiyöz ajanların taşınmasına ve hastalığın ortaya çıkışının kolaylaştırılmasında kalabalık ortam ve yetersiz ventilasyon önemli rol oynar. Komorbid olarak seyreden paraziter ve viral hastalıklar ile birlikte stres, immun sistemini baskılar, ve özellikle de viruslar immun savunma mekanizmalarını bozarak veya değiştirerek bakterilerin kolonize olmasına sebep olurlar (5).

### **3. BRDC Etiyolojisi**

#### **3.1. Çevresel Etmenler**

Sütten kesme, transport, kalabalık/sıkışık ortam, toz varlığı, uygun olmayan ventilasyon, sürüye yeni hayvanların katılımı, uygun olmayan hava koşulları, yeme ve/veya suya erişimin yetersiz veya kısıtlı olması, patojenlere maruziyet, ısı stresi, değişken nem oranı, çamur varlığı gibi çevresel faktörler BRDC gelişimine yatkınlık oluşturur. Ek olarak, artan nüfus ile birlikte sığır etine olan talebin de artması, küçük çiftliklerden çok daha büyük çiftliklerin tercih edilmesini, bu tercihin de sığırların daha fazla çevresel strese maruz kalmasına neden olur (6,7).

#### **3.2. Patojen Ajanlar**

Bovine respiratorik hastalık kompleksine neden olan pek çok viral etken olmasına rağmen bunların bazıları (IBR ve BRSV), BPV-3, BHV-1, bovine viral diyare (BVDV) ve bovine coronavirus) solunum yollarının mukozasına önemli derecede zarar verir. Bu hasar, hayvanının doğal ve kazanılmış immunitisini

olumsuz yönde etkileyerek sekonder/fırsatçı bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkmasına yol açar (6). BRDC etiyojisi ile ilişkili önemli bakteriler *Mannheimia haemolytica* (MH), *Pasteurella multocida* (PM), *Histophilus somni* (HS), *Mycoplasma bovis* (MB) olarak bildirilmektedir (8).

### **3.2.1. Viral Ajanlar**

#### **3.2.1.1. Bovine Herpes Virus-1**

Alfaherpesvirus ailesine ait bir virus türü olan bovine herpesvirus 1, solunum yolu hastalığı, abort, dişilerde vulvovajinit, erkeklerde balanopostit, konjunktivit ve neonatal ölüme neden olur (9). Hem antijenik hem de genomik olarak farklılıkları bulunan üç BHV tipi tanımlanmıştır. Sığırlarda merkezi sinir sistemi (MSS) semptomlarına neden olan bir BHV tipi de bulunmuştur. Bu tanımlanan virus, BHV-1 olarak adlandırılmıştır. BHV-1 ile ilişkili akut yangıdan iyileşen hayvanlarda, virusun sinir dokusunda latent periyoda girdiği veya bu dokularda hasara yol açtığı bildirilmiştir (10). BHV-1 tip-2a, solunum yolu hastalığına neden olan formdur (Bulaşıcı Bovine Rhinotracheitis (IBR)). BHV-1 tip-2b ise bulaşıcı püstüler vulvovajinite veya bulaşıcı püstüler balanopostite neden olur (11). Sığırlarda IBR hastalığında yüksek ateş, burun akıntısı, öksürük, apati ve anoreksi gibi klinik bulgular bildirilmiştir (12). Zajac ve ark. (13) bovin herpesvirus tip 5'in sığır beyнинin trigeminal ganglionuna yerleşebileceğini ve klinik olarak koordinasyon bozukluğu, kas titremeleri, körlük, dönme, baş dayama, titreme ve nihayetinde ölümcül meningoensefalite sebep olabileceği rapor edilmiştir. Gratzek ve ark. (14) ise virusun buzağı ishaline de neden olduğunu rapor etmiştir. BHV-1 enfeksiyonuna karşı modifiye edilmiş canlı virus aşıları (MLV), inaktive aşılar, subunit aşılar ve marker aşılar mevcuttur (15).

#### **3.2.1.2. Bovine Viral Diyaré Virus**

Flaviridae ailesinden olan Bovine viral diyare virusu bir RNA virusudur (16). Tip-1 ve Tip-2 olarak iki farklı genotipi bulunur. Mishra ve ark. (17), Hobi-like pestivirus olarak adlandırılan pestivirus cinsinden BVDV-3'ü de tanımlanmışlardır. Tip-1 genotipi de kendi içerisinde 21 alt tipe ayrılmakta, tip-2 genotipi de 4 alt tipe ayrılmaktadır (18, 19). BVDV ölüm, yüksek morbidite, erken/prematüre doğumlar, uzun doğum aralığı, anomalili buzağı doğumu ve abortlara neden olduğu için dünya çapında önemli hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (20). BVDV farklı sistemleri (solunum, sindirim, reproduktif

ve immun sistem) etkiler. Nazal sekresyon, öksürük, ishal, düşük immunité ve persiste enfekte buzağılara (PI) neden olur. PI hayvanlar BVDV'ye karşı dirençli olsa da ömür boyu etkeni saçarlar ve diğér sağlıklı hayvanlar için de risk oluştururlar (21). BVDV enfeksiyonunun klinik görünümü suşa, konağın immunitésine ve gebelik dönemine bağlıdır (22). Gebeliđin 45-125. gününde BVDV ile enfeksiyon PI buzağıların doğmasına sebep olur (23). Gebeliđin 50-100. Günlerinde enfeksiyon fetal ölümlé sonuçlanabilir (24, 25). Bu sebeple BVDV, oldukça teratojeniktir (26).

### **3.2.1.3. Parainfluenza Virus Tip 3**

Paramyxovirus ailesinden PI-3, BRDC'nin en önemli patojenlerden birisidir (27). Klinik bulgu olarak anoreksi, öksürük, ateş, dispne ve ishal görülebilir. PI-3 virusunun immunsupresyona neden olan etkileri vardır. Ko-enfeksiyonlara sebep olabileceğinden dolayı bronşial pnömoniye neden olabilir (28) Irsik ve ark. (29) PI-3 enfeksiyonu ile etkilenmiş sığırlarda öksürük, anoreksi, ateş, nazal ve oküler sekresyonlar ile birlikte dispne rapor edilmiştir. Maidana ve ark. (30) PI-3'ün, özellikle stresli buzağılarda, immunsupresyona ve dolayısıyla sekonder enfeksiyonlara sebep olduğunu belirtmişlerdir (31, 32).

### **3.2.1.4. Respiratuar Sinsityal Virus**

Bir diğér BRDC etkeni respiratuar sinsityal virus'tur (33). BRSV, Pneumoviridae alt familyasına ve Paramyxoviridae familyasına ait Pneumovirus cinsindedir. Hem üst hem de alt solunum yollarına afinite gösteren zarflı bir RNA virusudur. Klinik sepmtomlar arasında rinitis (buzağılarda), laringo-farenjit, traheobronşit ve ileri dönemlerde akciğerlerde hırıltı ile karakterize bronşitis, taşipne ve öksürük bulunur. Rinitise ek olarak, anoreksi, ateş ve depresyon buzağılarda bildirilmiştir (34). Baker ve ark. (35) BRSV ile etkilenmiş sığırlarda hastalığın ilerlemesi ile dispnenin de şiddetinin arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca akciğerlerde amfizem geliştiiği takdirde bronşial ve bronkoveziküler seslerin oskültasyonda duyulabileceği, akciğer alveollerinde ruptur şekillenmesiyle omuz ve sırt bölgesinde amfizem gelişebileceği de rapor edilmiştir.

## **3.2.2. Bakteriyel Ajanlar**

### **3.2.2.1. Mannheimia Haemolytica**

Mannheimia haemolytica (M. haemolytica, MH), kanlı agar kültüründe zayıf hemoliz yapan, fakültatif, gram-negatif bir bakteridir (36). Bu bakteri,

başlıca tonsillar kriptler ve nazofarinks olmak üzere herhangi bir klinik semptomu olmayan ruminantların üst solunum yolunun normal mikroflorasında bulunur. MH'nin A1 ve A2 serotipleri üst solunum yollarında kolonize olsa da klinik olarak sağlıklı ineklerden izole edilen baskın başlıca A2'dir. Yapılan çalışmalarda *M. haemolytica*'nın herhangi bir ko-enfeksiyon ve stres varlığı oluşana kadar hayvanda herhangi bir klinik semptom oluşturmadığı rapor edilmiştir (37). Fakat A1-A2 arasındaki ortak birliktelik bozulduğunda veya immunité baskılandığında A1 serotipi baskın hale gelir ve bronkopnömoni oluşumuna neden olur. Ayrıca, *M. haemolytica*'nın, BRDC'nin temel patojeni olduğu da bildirilmektedir (38).

### 3.2.2.2. *Pasteurella Multocida*

*Pasteurella multocida*, 5 kapsüler yapıda serogruba ve 16 adet somatik serotipe sahip bir patojendir. BRDC olgularında izole edilen en yaygın *P. multocida* serotipi A:3'tür. *P. multocida*'nın en yaygın identifiye edildiği durumlar, özellikle genç hayvanları etkileyen enzootik neonatal buzağı pnömonisi, yeni süttten kesilmiş buzağuların shipping fever hastalığı ve aşırı stres varlığının bulunduğu durumlardır. Bu faktörlere ek olarak, *P. multocida* ile ilişkili pnömoni olgularının gelişimi için predispoze edici faktörlerin gerektiği bildirilmiştir (1, 2). Bu faktörler arasında; değişken ve olumsuz iklim şartları, hatalı besleme/yem kullanımı, ani yem değişikliği ile birlikte irritant gazların solunmasına yol açan kapalı alanda bulundurma, transport, BRDC ile ilişkili viral ve bakteriyel patojenlerin ko-enfeksiyonu, gastrointestinal sistem ile ilişkili bakteriyel patojenler ve bozuklukların varlığı sayılabilir. *P. multocida*, süttten kesilmiş ve genç buzağularda nazal sekresyondan ve derin bir şekilde alınan faringeal örneklerden izole edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, klinik olarak sağlıklı görünen, herhangi bir semptomu bulunmayan sığırlarda %20-60 oranında izole edildiği bildirilmektedir (38). Ek olarak, önceki çalışmalarda *P. multocida*'nın şiddetli yangısal pnömoniye neden olmadığı rapor edilmiştir. Yine de, *P. multocida*'nın özellikle besi hayvanlarının ölümcül BRDC vakalarında daha yaygın olduğu bilinmektedir. Bu bulgu, *M. haemolytica*'nın besi hayvanlarının ölümcül BRDC vakalarındaki ana bakteriyel patojen olması ile zıttır (39).

### 3.2.2.3. *Histophilus Somni*

*Histophilus somni* veya *Haemophilus somnus*, buzağularda ve besi sığırlarında nazofarengeal bölgede bulunan ve alt solunum yollarında kolonize olabilen gram-negatif özellikte bir bakteridir. Klinik olarak BRDC ile etkilenmiş

besi sığırlarındaki izolasyon oranı, sağlıklı olan hayvanlara göre daha yüksektir. *Histophilus somni* bakterisi tek başına fibropurulent bronkopnömoniye neden olabileceği gibi, ko-enfeksiyon varlığında poliartiritis-poliserozitis, tromboembolik meningoensefalitis, apse ile karakterize laryngitis, fibrinöz perikarditis ve sepsis ile ilişkili perakut ölümlerle sonuçlanan sol ventrikülün papillar kas nekrozu gibi farklı durumlara/hastalıklara sebep olabilir (40).

#### 3.2.2.4. *Mycoplasma Bovis*

*Mycoplasma* türleri genellikle diğer patojenlerle birlikte oluşturulan miks enfeksiyonlarda izole edilmektedir. Diğer BRDC ile ilişkili patojenlerle kombine olmadığında subklinik enfeksiyona neden olacağı gerçeği, etkenin solunum sisteminin hafif şiddetli patojeni olduğu düşüncesini desteklemektedir (1, 2). *M. bovis*'in immünoşüpresyon üzerine etkisi ve mukosilyal transport mekanizmasının inhibisyonu ile ilişkisi de tam olarak bilinmemektedir. Yine de, sığırların pnömonisinin patogenezisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sığırların solunum yolu hastalıklarında tanısal amaçlı nazal svabların kullanımı bu bakterinin araştırılması için uygun değildir. Bu durum, *M. bovis*'in daha çok alt solunum sistemde bulunması ile ilişkilidir. Sürüdeki insidansı değişkendir ve 0'dan %90'a kadar değişebilir. Etkenin prevalans ise stresaltındaki sığırlarda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda *M. bovis* ile *M. haemolytica* arasında sinerjetik bir etki bulunduğu bildirilmektedir (36). Önceki çalışmalarda *Mycoplasma* ile enfekte buzağılar, *Mannheimia* ile de enfekte olduklarında *Manheimia* ile enfekte olmayanlara göre daha şiddetli klinik semptom göstermişlerdir (4). Bu durum, BRDC ilişkili patolojik ajanların tek başına veya çeşitli kombinasyonlarla hastalığa neden olduğu gerçeğini ortaya koyar. Hastalığa neden olan patojen ajanların yaygın kombinasyonları; *M. haemolytica*+*M. bovis*, BHV-1+BVDV, H. somni+BRSV, *M. bovis*+BHV-1 şeklindedir ve bu kombinasyonlar sonucu daha şiddetli hastalık ile sonuçlanabilir (1, 36).

#### 4. BRDC'nin Klinik Bulguları

Hastalık nazal sekresyon, direkt veya indirekt (kontamine gıda veya suyun tüketilmesi) yol ile bulaşır. Yüzeysel ve hızlı solunum erken dönemde görülen en belirgin bulgudur. Akciğer dokusunun büyük bir kısmının fonksiyonel olmadığı daha sonraki dönemlerde ise dispne, en yaygın görülen bulgudur. Öksürük diğer bir önemli bulgu olmakla birlikte lezyonun tipine bağlı olarak öksürük tipi farklılık gösterir. Buzağılarda ise klinik semptomlar genellikle hayvanın satın alınıp nakledilmesini takip eden 2-3 hafta içerisinde ortaya çıkar (41). Etkilenmiş



hayvanlarda nazal ve oküler akıntı, perakut ölüm, depresyon, anoreksi, 42 °C'ye ulaşan yüksek ateş, taşipne, yaş öksürük ve rallere kadar değişen semptomlar gözlenebilir. Hastalık ilerledikçe respiratorik distress ve dispne gibi semptomlar daha belirgin ve şiddetli hale gelir. Oskültasyonda akciğer sesleri boğuklaşır. Buzağılar dirseklerini vücuttan uzak tutma ve boyunu uzatma davranışı sergilerler ve bu durum şiddetli dispne ile ilişkilidir (42). Bakteriyel bronkopnömonilerde genellikle nemli ve ağırlı öksürük dikkati çeker. Viral intersitisyel pnömonide ise sık ama kuru öksürük varlığı belirgindir. Toraksın oskültasyonunda çıtırtılı seslerinin duyulması ise solunum yollarında eksudat varlığı ile ilişkilidir. Siyanoz ise pek yaygın bir bulgu değildir. Sadece geniş akciğer alanları etkilendiğinde ortaya çıkar ve siyanoz varlığı şiddetli hipoksemi ile ilişkilidir. Nazal akıntı bronşiyollerde biriken eksudat miktarıyla ve/veya üst solunum yolundaki eksudatla ilişkilidir. Nefesin kokusu önemlidir ve yoğunlaşmış irin varlığında, özellikle anaerobik bakterilerle ilişkili pleuropnömonilerde, çürük kokusu muayene sırasında tespit edilebilir. Akut bakteriyel bronkopnömonide ise toksemi, anoreksi, depresyon, taşikardi ve yatma isteksizliği yaygındır. İlerlemiş evrelerde ekspiratorik inleme de gözlenir (43). Viral intersitisyel pnömoni durumlarında ise ateş ve iştahsızlık, toksemi gözlenirse de belirgindir. Bazı viral etiyojili intersitisyel pnömoni olguları, diffüz ve şiddetli olabilir. Bu olgulardaki respiratorik distress, uygulanan tedaviye yanıt vermez ve hayvan birkaç gün içerisinde ölebilir (44). Hastalığın teşhisinde akciğerlerin oskültasyonu önemlidir. Hastalığın dönemi, lezyonun tipi ve etkilenen akciğer alanı oskültasyon sırasında belirlenebilir. Bronşiyal eksudasyonun artışına bağlı olarak çıtırtılı sesler belirginleşir. Fakat komplike olmamış intersitisyel pnömoni vakalarında bronşiyolitise bağlı net ve şiddetli solunum sesleri duyulabilir. Erken dönemlerde pleuritis varlığında sürtünme sesleri duyulabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde gelişen eksudatif evrede ise solunum sesleri boğuklaşır. Pleural effüzyon varlığında ise toraksın perküsyonunda ventral bölgelerde mat ses alınır (4). Kronik bronkopnömonilerde ise genel bulgular olarak toksemi, bozuk/zayıf kıl yapısı veya örtüsü ve kaşeksi görülebilir. Taşikardi ve taşipne ile birlikte hafif orta seviyede kalıcı ateş vardır. Tedavi edilmemiş kronik pnömoni olgularında ateş normal aralıkta olabilir. Bu olgularda hem inspirasyon hem de ekspirasyon süresi uzamıştır. Ekspirasyonda tespit edilen inleme sesi ve ağız açık yapılan solunum, ilerlemiş pulmoner hastalık ile ilişkilidir. Çift taraflı mukopurulent burun akıntısı ve kronik produktif yaş öksürük ise yaygındır. Akciğerlerin oskültasyonunda, çıtırtılı ve hırıltılı sesler tüm akciğer alanında duyulabilir ve sıklıkla bu sesler ventral bölgeden alınır (1, 44).

## 5. BRDC'nin Tanısı

### 5.1. *Respiratorik Sekresyonlar*

Pnömoni olgularında en yaygın kullanılan diagnostik metotlar, eksudatın ve sekresyonların uygun metotlar ile alımı ve bu örneklerin laboratuvar muayenesidir. Nazal alınan svablar, trahebronşiyal alınan aspiratlar, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve sitolojik muayene için alınan örneklerde etkenlerin izolasyonu yapılarak tedavide kullanılacak ideal antibiyotik/ antimikrobiyal belirlenir. Yine de Mycoplasma bovis gibi bazı türlerde nazal svab kullanımının etkili olmayacağı unutulmamalıdır (1). Pleuropnömoni şüphesi olduğunda ise pleural sıvının uygun metot ile alımı ve kültürü tanı için oldukça önemlidir (45).

### 5.2. *Görüntüleme Teknikleri*

Torasik radyografi ve torasik ultrasonografi, veteriner hekimlik alanında yaygın kullanılan görüntüleme metotlarıdır. Diagnostik görüntüleme aygıtları hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve yorumlanması klinik olarak zor olan olguların değerlendirilmesinde yardımcıdırlar. Torasik ultrasonografi, at ve sığırların anaerobik bakteriyel pleuropnömoni ve pulmoner apselerin teşhisinde önemlidir (46).

### 5.3. *Hematoloji ve Seroloji*

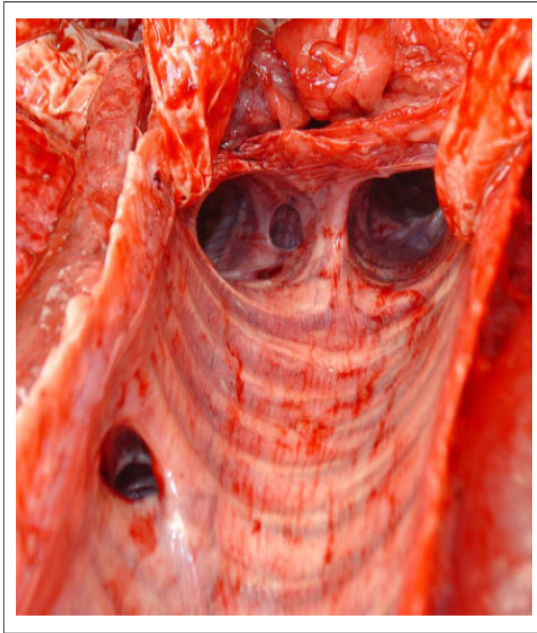
Hematolojik muayene enfeksiyonun bakteriyel mi viral mi olduğunun etiyojik ayrımını yapabilir ve enfeksiyonun şiddeti hakkında bilgi verebilir. Su tüketimi azalmış veya dehidrasyon gelişmiş şiddetli toksemi bulguları bulunan hayvanlarda hematokrit değeri yükselmiş olabilir. Şiddetli bakteriyel bronkopnömoni olgularında ise lökositlerde belirgin değişimler ve sayısında artış gözlenir. Sığır solunum sistem hastalıklarında C-reaktif protein gibi akut faz proteinlerinin ölçümünün ise teşhis ve prognoz belirlenmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir (47). BRDC etiyojisinde viral patojenlere bağlı viral intersitisyel pnömoniden şüphelenildiğinde ise viral nötralizasyon titresinin değerlendirilmesi tanı için önerilmektedir (1, 44)

## 6. Aspirasyon Pnömonisi

Bir canlının, gıda niteliğinde olan veya olmayan bir sıvıyı veya bakteri gibi yabancı bir mikroorganizmayı/maddeyi alt solunum yoluna inhale etmesi, aspirasyon pnömonisi gelişim riskini doğur ve bu durum sonucu oluşan

pnömoniler aspirasyon pnömonisi olarak adlandırılır (48). Pnömoni, akciğer parankiminin yangısı için kullanılan genel bir terim olsa da beşeri hekimlikte aspirasyon pnömonisi genellikle gastrik içeriğin inhalasyonundan sonra ortaya çıkan akut akciğer hasarını tanımlamak için kullanılır (49). Aspirasyon pnömonisi beşeri hekimlikte genellikle yaşlı, zayıf, nazogastrik besleme sondası ile beslenen, yutkunma refleksi bozulmuş ve/veya hasarlı, kötü oral hijyenine sahip veya bilinç düzeyi düşük kimselerde yaygındır. Ek olarak, beşeri hekimlikte vakaların 60%'ının, özellikle bilinç düzeyi değişmiş veya düşmüş hastalarda, küçük miktarlarda aspirasyon ile karakterize ve tespit edilemeyen gizli aspirasyon olduğu da bildirilmektedir. Bu durumun sadece arteriyel desaturasyon ile gösterilebileceği rapor edilmiştir (50, 51).

Sığırlar ayakta durduğunda, trahe larinksten torasik girişe doğru eğimli hale gelir ve daha sonra ana bronşlara dorsokaudal olarak kaudal akciğer loblarına doğru eğim yapar ve larinks, ana bifurkasyon seviyesinde kalır. Bu anatomik yapı sebebiyle akciğerlerde bulunan herhangi bir eksüdat veya aspirat ventral alanda birikir. Sağ kraniyal akciğer lobunun bronşları, traheal bifurkasyondan biraz uzaklıkta, doğrudan trahenin sağ tarafından çıkar. Bu anatomik durum, sağ kraniyal akciğer lobunun aspirasyon pnömonisinden daha çok etkilenmesine, bu bölgenin daha duyarlı hale gelmesine neden olur (Resim 1) (48, 50).



**Resim 1:** Trahe bifurkasyonu ve sağ akciğer lobuna trahenin çatallaşması (50)

Aspire edilen materyal, akciğerin savunma mekanizmalarını bozar, yangıya sebep olur ve pnömoni ile sonuçlanan bakteriyel aşırı üremeyi başlatır. Eğer tedavi edilmezse aspirasyon pnömonisi ölüme sebep olabilir. Ek olarak, eğer aspire edilen materyal gastrik içerik ise, içeriğin miktarı ve karakteri sebebiyle gelişen aspirasyon pnömonisi şiddetli komplikasyonlara sebep olabilir. Aspire edilen materyalin asiditesi ve miktarı ne kadar fazla ise akciğer dokusuna verilen hasarın da o kadar fazla olacağı bildirilmektedir (51). İnsanlarda aspirasyon pnömonisi gelişimi için 0.3 ml/kg'dan daha çok ve pH <2.5 karakterde olan sıvıların inhale edilmesi gerektiği bildirilmektedir (49). İnsanlarda belirlenen bu volüm sensitivitesi, akciğerlerin belirli bir miktarda ve steril karakterde olan sıvıları tolere edebileceğini gösterir. Veteriner hekimlikte ise bu durumun, 50 kg'lık bir buzağı için 15 ml'ye eşit olduğu şeklinde rapor edilmiştir (50). Önemli miktarların aspirasyonu; non prodüktif öksürük, akut taşipne, dispne, wheezing, kanlı veya köpüklü balgam, hipoksi ve şiddetli respiratorik distrese bağlı taşikardi gibi bulguların varlığı ile tespit edilebilir (52). Ayrıca, olguların yaklaşık 25%'lik bir kısmı ise başlangıçta iyileşme ve sonrasında sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı kötü prognoz ile karakterizedir (50, 51).

### **6.1. Hazırlayıcı Faktörler**

Sığırlarda ve buzağılarda emme veya yutkunma refleksinin bulunmadığı durumlar ile dilin veya çenenin tutulup yukarı doğru kaldırılarak fazla miktarda ilaç, sıvı, mekonyum, süt gibi yabancı maddenin verilmesi esnasında larengial boşluğun epiglottis tarafından kısmen veya tamamen kapatılarak yabancı maddelerin traheden geçip akciğerlere aspire edilmesi sonucu oluşan pnömoniler, aspirasyon pnömonisi (AP) olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisine göre AP, iyatrojenik, inhaler, kusma, mekonyum, metabolik, muskuler, nörojenik, travma ve obstrüksiyon ile ilişkili olarak klasifiye edilebilir. Etiyolojisi çok çeşitli olduğundan hastalığın tedavisinde primer nedenlerin belirlenmesi önemlidir (48). Çoğu üretici/çiftçi çok çeşitli sıvı veya ilaçları sondalama yolu ile hastalıkların tedavisi veya önlenmesi amacıyla kullanmaktadır. Uygun olmayan ilaç veya gıda uygulama metotları veya yanlış sondalama/biberon ile besleme teknikleri ile tecrübesiz personelin veya üretici/çiftçilerin sıvı formdaki ilaçları veya sütü vermesi, aspirasyon pnömonisinin en yaygın sebebidir (53). Sondalama, besleme enjektörleri veya biberonlar ile verilen sıvılar, hayvanların yutma kapasitesinden daha hızlı verilmemelidir ve özellikle hayvanın dili dışarıda ise, başı yüksekte tutuluyorsa, öksürüyor ve böğürüyorsa sondalama ve/veya biberon ile besleme tehlikelidir (54).

## 7. Patofizyoloji

Aspirasyon pnömonisine bağlı olarak akciğer dokusunda ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişimler, asit-baz regülasyonu üzerinde şiddetli etkilere sebep olabilir. Bu etkiler genellikle şiddetli respiratorik asidozla sonuçlanır ve mekonyum aspirasyonunun da dahil olduğu aspirasyon pnömonisi olguları için temel bir bulgudur (55). Düşük pH'lı sıvıların aspirasyonu, trahebronşiyel ağaçtaki ve pulmoner parankimdeki hücresel hattın kimyasal yanığına neden olur ve 1-2 saat içerisinde şiddetli yangısal cevap ve kapillar permeabilitede artış başlar. Bu durum, hasar oluşumunun başlangıç fazıdır. İkinci faz genellikle aspirasyondan sonraki 4-6 saat içerisinde başlar ve akut yangısal cevap ve alveolar ve akciğer intersitisyumuna yangısal mediatörlerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Akciğer infiltratının hızlıca çözülmesi durumunda klinik iyileşme 2-4 gün içerisinde gözlenebilir. Olguların 15%'inde ise 24-36 saat içerisinde hipoksik respiratorik yetmezlik ve akut respiratorik distres sendromuna bağlı olarak klinik tablo kötüleşebilir (51). Bronkospazm daha sonra ortaya çıkan bir durumdur ve hücresel hasar, sıvıların ve hücresel elementlerin alveole ve intersitisyel boşluğa sızması ile karakterizedir. Bu durum, surfaktant maddeyi dilüe eder ve hatta üretimi azaltıp atelektaziye sebep olabilir (50). Neonatal hastalıklar, evcil hayvanların başı çeken bir morbidite ve mortalite sebebidir ve tüm dünyada önemli bir ekonomik kayıp olarak ortaya çıkar (56). Eğer çok miktarda sıvı aspire edilmişse ölüm neredeyse anidir fakat genellikle enfeksiyon ve inhale/aspire edilen materyalin irritant özelliklerine bağlı olarak gangrenöz bronkopnömoni gelişir. Aspirasyon pnömonisinden etkilenmiş hayvanlar aspire edilen sıvı materyaline ve hastalığın klinik seyrine göre depresyon, taşipne, dispne, öksürük, yüksek ateş ve kötü kokulu nefes gibi klinik bulgular gösterebilir. Ayrıca oskültasyonda crackle, wheeze ve genellikle pleural friksiyon akciğer parankiminde gelişen hasara bağlı olarak belirlenen yaygın bulgulardır (57).

## 8. Klinik Bulgular

Su, likit parafin, baryum, elektrolit solüsyonları ve süt gibi inert (durgun/durağan) sıvılar akciğerlere ulaşabilir ve solunum yolu refleksinin kapanmasına yol açabilir. Bu durum akut dispne veya apne, siyanoz, pulmoner ödem ve hipoksiye sebep olabilir. Aspire edilen sıvı su ise, klinik bulgular birkaç saat içerisinde geçebilir (49, 50). Daha alkali pH'lı sıvıların aspirasyonunda ise kimyasal yanık oluşum riski daha düşüktür. Yine de pulmoner ağacın patojen bakteriler ile kontaminasyonu olasıdır ve 1-2 gün içerisinde aspirasyon pnömonisi gelişebilir (50). Lipit pnömoni ise, yağlı maddelerin aspirasyonu sonucu oluşur. İlaç uygulaması gerektiren çoğu hayvanda ve hatta insanlarda ortaya

çıkabilir. Evcil hayvanlar arasında en sık kedilerde, likit parafin uygulamasına bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (58). Aspirasyon pnömonisinin canlı hayvanlarda tanısı güçtür. Doğru tanı koymadaki yetersizlik ve güçlük, aspire edilen süt ve/veya diğer sıvıların akciğerde hasar oluşturabileceği konusunda fikir sahibi olmama veya bu sıvıların verilmesi sırasındaki dikkatsizliğe, uygun olmayan sondalama metotlarının kullanımına bağlıdır. Aspirasyon pnömonisi olgularında makroskopik lezyonların değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (52). Fakat histolojik muayenede, yağ damlacıkları veya aspire edilen sıvı ile birlikte tipik hücresel reaksiyon gözlenebilir. Anamnez bulguları ile birlikte klinik ve laboratuvar muayene bulguları ile aspirasyon pnömonisi tanısı nispeten kolaylaşır (59). Ultrasonografik muayenede ise katı, hiperekoik lezyonlar bronşiyal lenf nodüllerinde gözlenebilir. Lenf nodüllerindeki oluşumlar ile birlikte akciğerdeki lezyonlar, renk, ekojenite ve kıvamı gereği malignan tümör ile de karışabilir. Bu durum tanıyı güçleştirse de aspirasyon pnömonisinin tanısında belirli bölgelerde tespit edilebilen anormal akciğer sesleri, anamnezde yönetim uygulamaları ve besleme şekli ile ilgili alınan bilgiler, tam bir klinik muayene ve kan gazı analizleri yardımcı olur (50, 52). Kan gazı ölçümünün yapılması ve yorumlanması ise, sığırların özellikle respiratorik ve metabolik problemlerinin değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir araçtır (50).

Etkilenmiş hayvanlarda ateş, belirgin torasik ağrı, konjestif müköz membranlar ve halitosis belirgindir. Toraksın oskültasyonunda crackle sesleri vardır ve piyotoraks gelişebilir. Aspirasyon pnömonisi olgularında prognoz her zaman şüphelidir. Akut olgularda hayvan kambur durur, boyun uzatılmıştır, baş aşağıdadır ve ağız açık olabilir (Resim 2) (60).



**Resim 2:** Aspirasyon pnömonisinden etkilenmiş bir buzağıda baş-boyun öne uzatılmış, ağız açık inspirasyon durumu (Orijinal, 2022)

Aspirasyon pnömonisinin genel klinik bulguları iştahsızlık, nazal akıntı, salivasyon, öksürük ve yüksek ateştir. Anamnez bilgisinde genellikle hayvan ile ilgilenen personelin zorla süt, ilaç veya vitamin-mineral kompleksi solüsyonlarını içirdiği öğrenilir. Zorla içirme sonrası akciğere aspire edilen sıvı materyallerin hayvanda acılı ifadeye, ağız açık güç solunuma ve bilateral mukoid/purulent nazal akıntıya sebep olduğu bildirilmiştir (Resim 3). Ayrıca torasik oskültasyonda her iki tarafın antero-ventral kısımlarında crackle ve wheezing sesleri belirgindir (53). Anamnez, kan gazı ve akciğer oskültasyonunun dahil olduğu klinik muayeneler sonucu aspirasyon pnömonisinden şüphelenilebilir ve tanı konulabilir (1, 48). Hastalığın akut/erken döneminde müdahale ile birlikte aspire edilen materyalin ölüme sebep olmayacak derecede az oluşu tedaviyi pozitif olarak etkiler. Bu sebeple aspirasyon pnömonisi ciddi bir durum olsa da tedavi edilebilir (53).



**Resim 3:** Erişkin bir sığırdaki aspirasyon pnömonisinin klinik görüntüsü (Orijinal, 2022)

## 9. Tanı

Anamnez ve klinik bulgular temelinde aspirasyon pnömonisi tanısı konulabilir. Anamnezde yetiştiricinin sorgulanması sondalama ile herhangi bir sıvı materyal veya süt verilip verilmediği ortaya çıkarılabilir. Sondalama sırasında hayvanın heyecanlanması ve uygun zapt-ı rapt yapılmaması aspirasyon pnömonisi ile sonuçlanabilir. Uygun olmayan biberon ile besleme, dikkatsiz sondalama gibi yapıcı nedenlerin dışında merkezi sinir sisteminde malfonksiyon, güçsüzlük, disfaji gibi durumlar da aspirasyon pnömonisi oluşumuna katkı sağlar. Ayrıca likit parafin gibi bazı yağların yumuşak yapısı da yutkunma refleksini uyarmayıp aspirasyon pnömonisine sebep olabilir (61).

Solunum sistemi hastalıklarının tanısı kapsamında nekropsi ve patojenlerin tanısına imkan veren diagnostik testler tanıda altın standart olarak kabul edilse de ante mortem tanı için torasik ultrasonografi ve radyografi gibi görüntüleme teknikleri pahalı ekipman gereksinimi ve verilerin yorumlanması için uzmanlık gerektirdiğinden pratik değildir. PCR ve seçilmiş agarlarda kültür gibi moleküler ve biyokimyasal metotlar da ante mortem tanı için mümkün olsa da, pahalılık ve sonuçların elde edilme süresi gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Ayrıca bahsedilen metotların, hastalık sürüde epidemik olmadıkça rutinde kullanılmadığı da bildirilmektedir (62). Bu sebeple solunum sistemi hastalıklarının tanımlanmasını iyileştirmek ve standardize etmek için basit, objektif bir klinik skorlama sistemine ihtiyaç olduğu çeşitli araştırmacılar, klinisyenler ve üreticiler tarafından bildirilmektedir. Klinik skorlama sistemleri, hem veteriner hem de beşeri hekimlikte hastanın sağlık durumunu ve hastalık prognozunu değerlendirmede kullanılabilir bilgileri hızlıca elde etmede sıklıkla kullanılmaktadır (63). Skorlama sistemleri bazı klinik bulguları değerlendirerek toplam bir skor elde eder. Elde edilen toplam skor, hastalık riskini veya hastalığa yakalanma olasılığını yansıtabilir. Sığırların solunum sistemi hastalıklarının tanısında kullanmak için pek çok klinik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Fakat bu sistemlerin istatistiksel metotlardan çok subjektif yorumlara bağlı olduğu bildirilmiştir. Geliştirilen sistemler genellikle nazal ve oküler akıntıları, rektal dereceyi, kulak ve baş pozisyonunu, öksürük varlığını ve solunum kalitesini değerlendirir (64).

Sığırların solunum sistemi hastalıkları sığır endüstrisi için en büyük ekonomik kayıp sebebidir. Yapılan çalışmalarda solunum sistemi hastalıkların bağlı olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 1 milyon kadar hayvanın öldüğü ve tedavi masraflarının 700 milyon doları bulduğu bildirilmiştir (8).



Sığırların solunum sistemi hastalıklarında kullanılabilecek, daha önceden bildirilmiş 3 skorlama sisteminden Madison Wisconsin Üniversitesi veteriner hekimleri tarafından geliştirilen sistem (Buzağı Sağlık Skoru, BSS) en uygunu olarak gösterilmektedir (65). Yapılan çalışmalarda BSS sisteminin 55.4% sensitivite ve 58% spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (66). Buzağı Sağlık Skoru değerlendirmesi subjektiviteyi azaltır ve hastalık kriterlerini belirlemeye yardımcı olur. Ek olarak nazal veya oküler akıntı, kulak düşüklüğü veya kafa sallama, vücut sıcaklığı artışı veya düşüşü ile birlikte spontan öksürük gibi parametrelerin varlığı veya yokluğu çiftlik ortamında (on-farm) hastalık durumu değerlendirmesini kolaylaştırır (64).

Genç sütçü buzağuların respiratorik sistem hastalıkları önemli bir morbidite, mortalite, ekonomik kayıp ve refah sorunu olsa da antemortem tanı için herhangi bir altın standart bulunmamaktadır. Buzağuların respiratorik sistem hastalıkları kapsamında ekonomik kayıplara sebep olan etkenler tedavi harcamaları, mortalite, erken itlaf, düşük büyüme oranı, bozulmuş fertilitate ve düşük süt verimidir. Ayrıca tedavi ve önleme kapsamında respiratorik sistem hastalığına sahip bir buzağı için 14.71 Amerikan doları harcanması gerektiği bildirilmektedir (65, 67). Buzağularda respiratorik sistem hastalığı tanısı koymak için olması gereken tipik bulgular ateş, öksürük, oküler veya nazal akıntı, anormal solunum ve oskültasyonda anormal solunum sesleridir. Ne yazık ki, çiftlik ortamında sığırların respiratorik sistem hastalığı bakımından taranması nadiren uygulanmaktadır ve akselometre, pedometre, iştah monitörü, uzaktan termometre, radyant ısı dedektörü, elektronik stetoskop, torasik ultrason gibi kapsamlı hastalık tarama araçlarının pahalılık, uzun zaman ve uzmanlık gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu sebeple respiratorik sistem hastalıklarının zamanlı bir şekilde tespit edilmesi için standardize edilmiş bir skorlama sistemine ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Geliştirilen bu skorlama sistemi, çiftlik ortamında buzağı sağlık taraması programı kapsamında kullanılan bir sistem haline gelmiştir (67).

Sütten kesilmemiş buzağular için çiftlikte rutin hastalık taramalarına nadiren başvurulur. Bunun yerine, iştah varlığı temelli gözlemler veya diğer ampirik ölçümler hastalık tanısı için sıklıkla kullanılmaktadır. Solunum sistemi hastalıkları için rutin taramalar yokluğunda, çiftliklerde respiratorik hastalık tespit oranı düşüktür (1, 67). Respiratorik sistem hastalıklarının prevalansı ve önemine rağmen sütten kesilme öncesi buzağularda tanı problematiktir ve gecikmiş tanı uzun süre antibiyotik kullanımına, yüksek nüks oranına, kronik akciğer hasarı, pulmoner apse, kulak enfeksiyonu ve sürüde endemik solunum

sistemi hastalığı gibi refraktör sekellere neden olabilir. Çiftlik ortamında tanı konulamamasının potansiyel nedenleri bulunmaktadır ve bunlar yetersiz veteriner hizmeti ve eğitimi, solunum sistemi hastalıklarının klinik bulguları hakkında yetersiz bilgi, uygun olmayan tespit metotları, uygun olmayan hastalık tarama zamanları, yetersiz ve eğitimsiz personel ile birlikte uygun olmayan ekipman ve sosyal baskılar olarak sayılabilir (67, 68).

Aspirasyon pnömonisinde, kan gazı analizi akciğer fonksiyonunu değerlendirmede önemli bir rol oynar. Aspirasyon pnömonisi olgularının klinik görünümü oldukça değişkendir, hafiften şiddetliye değişir ve hastanın ölümü ile sonuçlanabilir. Ek olarak, hastanın durumunu ve aspirasyon pnömonisi sebebiyle ortaya çıkan komplikasyonların değerlendirilmesi, hastalığın ne kadar süredir devam ettiğini tespit etmede yetersiz kalabilir. Bu sebeple kan gazı analizi olguların akut veya kronik olarak daha ileri bir şekilde sınıflandırılmasında kullanılabilir önemli bir ölçüttür (69). Aspirasyon pnömonisi olgularını akut veya kronik olarak tanımlamak her zaman kolay değildir. Kan gazı analizleri, hipoksi varlığı göz önüne bulundurulduğunda sadece olgunun akut olabileceğini düşündürür. Önceki çalışmada aspirasyon pnömonisi olgularının çoğunluğunu kronik olguların oluşturduğu bildirilmiştir (30.8% akut olguya kıyasla 69.2% kronik olgu) (70). Daha önceki çalışmalarda ise radyografik muayenede defektin görülmesine rağmen kronik aspirasyon olgularının kaçırılacağı ve insidansının akut olanlara göre çok daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (71). Aspirasyon pnömonisi, düzensiz/yetersiz ventilasyon varlığı temelinde akut veya kronik olarak klasifiye edilebilir. Kronik aspirasyon pnömonisi olgularının akut olgulara göre daha yüksek insidansa sahip olduğu bildirilmektedir. Kan gazı analizi değişimlerinde en sık rastlanan bulguların düşük  $pCO_2$  ve  $pO_2$  olduğu, akut olgularda  $sO_2$ 'nin daha düşük, kronik olgularda ise normal olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca  $sO_2$ 'nin, aspirasyon pnömonisi olgularının klinik bulguları ile korelasyon gösterebileceği de bildirilmektedir. Klinik bulguların akut olgularda, kronik olgulara göre daha belirgin olduğu da bildirilmektedir (70).

Beşeri hekimlikteki aspirasyon pnömonisi olgularında kan gazı analizi kapsamında  $pO_2$ ,  $pCO_2$  ve oksijen saturasyonu ( $sO_2$ ) parametreleri değerlendirilmiş ve olgular kan gazı analizi temelinde akut ve kronik aspirasyon pnömonisi olarak klasifiye edilmiştir (70). Yapılan çalışmalarda  $pCO_2$  düzeyinin akut aspirasyon pnömonisi gelişmiş insanlarda normal referans aralığında olduğu, kronik olgularda ise hastaların çoğunda  $pCO_2$  düzeyinin normal sınırların altında olduğu rapor edilmiştir.  $sO_2$  düzeyinin

ise akut aspirasyon pnömonisi gelişmiş hastalarda sağlıklılara göre daha düşük olduğu, kronik aspirasyon pnömonisi gelişmiş hastalarda ise normal oksijen saturasyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan klinik muayene kapsamında aspirasyon pnömonisi gelişmiş buzağılarda taşikardi, taşipne, siyanoz ve uzamış ekspirasyon süresi belirlenmiştir. Kronik aspirasyon pnömonisi olgularında taşipne ve uzamış ekspirasyon süresinin, akut olgulara göre daha belirgin olduğu rapor edilmiştir (72). Anormal kan gazı bulgularının dehidrasyon, kardiyak output disfonksiyonu ve akciğer patolojisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yüksek BE ve bikarbonat düzeylerinin buzağının respiratorik asidozise verdiği kompenzasyon cevabı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (50). Akut aspirasyon pnömonisi grubunda taşikardi, siyanoz, taşipne ve uzamış ekspirasyon süresi gibi klinik bulguların tamamına sahip hastalarda oksijen saturasyonunun daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Akut olguların aksine kronik aspirasyon pnömonisi olgularında taşikardi dışında diğer klinik bulguların da mevcut olduğu fakat oksijen saturasyonunun normal olduğu bildirilmiştir (70). Taşipne ve siyanoz genellikle ilk bulgulardır ve gözden kaçabilir. Her iki bulgu da akciğerin ventilasyon fonksiyonundaki bozulma sonucu ortaya çıkar. Klinik bulguların genellikle aspirasyondan sonraki ilk 24 saat içerisinde ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Hastaneye başvuran aspirasyon pnömonili insanlarda ise siyanozun şiddetinin azaldığı fakat taşipnenin devam ettiği bildirilmektedir. Taşikardinin de taşipne ve siyanoz ile ilişkili ve gelişen hipoksemik duruma karşı verilen kardiyovasküler kompenzasyon cevabı olduğu rapor edilmektedir (69).

## **10. BRDC ve Aspirasyon Pnömonisinde Tedavi**

### ***10.1. BRDC Tedavisi***

Tedavide gecikme sonucu solunum sistemi hastalıkları ölüme neden olabilir. Saha şartlarında yapılan gereksiz veya yanlış tedavi uygulamaları maliyeti arttırarak ekonomik kaybın şiddetlenmesine de yol açar. Bu nedenle doğru tanı ile birlikte spesifik tedavilerin uygulanması gereklidir (1). Tedavi protokolleri içerisinde antimikrobiyal, antienflamatuvar, bronkodilatator, antitüsif, ekspektoran, mukolitik ilaç uygulamaları ile birlikte destekleyici tedavi prosedürleri yer alır. Genelde BRDC olgularında viral ve bakteriyel etkenler birlikte bulunduğundan tek başına antibiyotik tedavisine yeterli olmayabilir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar etiyolojik tanı ve antibiyogram

testi yapılmalıdır. Bu durum gereksiz ilaç kullanımını da engeller. Tedaviye erken başlama tedavi başarısını da doğrudan etkiler. Tedavide başarı, etkenin virülensine, tedavinin etkinliğine, gelişen lezyonun şiddetine ve aspirasyon pnömonisi durumlarında aspire edilen sıvının karakterine ve miktarına bağlıdır (1, 48, 73).

### ***10.1.1. Antimikrobiyal Tedavi***

Hasta hayvanların, özellikle bakteriyel enfeksiyon durumlarında, erken tespit edilmesi ve spesifik antimikrobiyallerin kullanımına başlanması tedavinin başarısı için oldukça önemlidir. Şiddetli pnömoni olgularında ise iyileşme başlayana kadar günlük tedavi devam edilmelidir. Bakteriyel pnömoni ve toksemi gelişmiş hayvanlar ise bireysel bazda tedavi edilmeli ve prognoz laboratuvar analizleri ile takip edilmelidir (1). İşletmede, sürü sağlığı için, her bir vaka identifiye edilmeli ve iyileşme veya iyileşememe yönünden hayvanlar dikkatlice gözlenmeli, gerekli durumlarda karantina işlemleri uygulanmalıdır (73). Uzun etkili antimikrobiyal ilaçların kullanımı, kısa etkililere göre tercih edilebilir. Yine de, uzun etkili antibiyotiklerin uygulama sonrası kan seviyeleri kısa etkili antibiyotikler kadar yüksek değildir ve bu sebeple uzun etkili antimikrobiyallerin kullanımı şiddetli hastalarda istenildiği kadar etkili olmayabilir. Pnömoni için sık tercih edilen antibiyotikler içerisinde azitromisin, eritromisin, tulatromisin, danofloksasin, enrofloksasin, sülfanomid-rimetroprim, seftiofur ve florfenikoldür sayılabilir (74, 75).

### ***10.1.2. Antienflamatuvar ilaçlar***

Sığırların pnömoni olgularında antienflamatuvar ilaç kullanımı fayda sağlar. Bu ilaçlar yangısal cevabı inhibe eder. Antienflamatuvar ilaçlardan Flunixin meglumine 1.1-2.2 mg/kg İV veya İM yol ile, 12 saat arayla tek ya da ikiye bolunmuş dozda; asetilsalisilik asit 100 mg/kg, 12 saat arayla kullanılmaktadır. Tilmikosinin Pasteurellosis'in tedavisinde antibiyotik etkisinin yanında antienflamatuvar etkisinden de yararlanılabilir. Meloxicam (0.5 mg/kg SC, bir kez) tetrasiklin ile beraber uygulandığında BRDC olgularında tek başına tetrasiklin kullanımına göre akciğerde tespit edilen lezyonlarında küçülme sağladığı bildirilmiştir (76). Kortikosteroidlerden ise akut pnömonilerin tedavisinde antienflamatuvar etkileri sebebiyle yararlanılabilir. Yine de faydaları konusunda klinik kanıt bulunmamakta, daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (44).

### ***10.1.3. Bronkodilatatörler***

Kronik pnömonileride bronkodilatator ilaç kullanımı önerilmektedir. Atropin ise aşırı sekresyon durumlarında solunum yollarında viskoziteyi artırarak sekresyonun atılımını güçleştirdiğinden önerilmemektedir. Beta-2 adrenerjik agonistler, PO, İV veya inhaler yol ile kullanılabilen etkili bronkodilatatörlerdir. Besi amaçlı kullanılan hayvanlarda beta-2 adrenerjik agonist bronkodilatatörlerin kullanımı çoğu ülkede yasaktır. Bir diğer bronkodilatatör olan teofilin ise, pnömonili sığırlarda solunum distressinin giderilmesinde uygulanmaktadır. Antibiyotik tedavisi ile birlikte günlük 28 mg/kg dozunda, 3 gün süreyle PO verildiğinde doğal gelişmiş respiratorik hastalıklı buzağılarda solunum sayısı ve beden ısısında düşüş bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bazı buzağılarda teofilinin plazmada letal konsantrasyona ulaşması nedeni ile öldüğü de bildirilmektedir. Bu sebeple, plazma teofilin seviyesi izlenmediği sürece teofilinin kullanımı önerilmemektedir (1, 77).

### ***10.1.4. Mukolitikler***

Mukokinetik veya mukolitik ilaçlar kronik respiratorik hastalıklarda eksudatı sulandırarak öksürükle dışarı atılmasını sağlayan ilaçlardır. Antitüssif ilaçlar ile kullanılmamalıdır. Ayrıca dehidre hayvanlarda da kullanımı uygun değildir, ve özellikle sıvı tedavisini takiben kullanılmasına dikkat edilmelidir. Ekspektoran olarak sığırlarda gliseril gayakolat (5-10 gram, PO) ve sodyum benzoat (5-25 gram, PO) kullanılabilir (44).

### ***10.1.5. Antitüssif ve Antihistaminik ilaçlar***

Antitüssif ilaçlar, kuru öksürük bulunan hayvanlarda palyatif olarak kullanılmaktadır. Veteriner hekimliğinde en sık tercih edilen antitüssif, kodeindir. Sığırlarda, amonyum klorür de antitüssif olarak kullanılabilir (10-25 gram, PO). Amonyum klorür kullanımında şiddetli pulmoner ödem gelişme riski yönünden doz aşımına dikkat edilmelidir. Antihistaminikler ise histamine salınımına bağlı olarak gelişen bronkospazmın giderilmesi için kullanılır. Bu amaçla, tripelenamine hidroklorür, mepiramin maleat sığırlarda 1.1 mg/kg dozunda (6-12 saatte bir) kullanılabilir (78).

## ***10.2. Aspirasyon Pnömonisi Tedavisi***

Aspirasyon pnömonisinin tedavisi, etiyolojik ajan/ajanların ortaya konulmasına dayanmakla beraber, sığırlarda yüksek dozda geniş spektrumlu

antibiyotikler en az 5-7 gün, ilk doz uygulamasının en iyi sonuç için mutlaka intravenöz olması koşuluyla uygulanmalıdır. Antibiyotik tercihi genellikle BRDC kapsamında kullanılan antimikrobialeri kapsar (1). Ateş ve yangı durumlarına bağlı olarak nonstreoidal-antiinflamatuvar ilaçlar ile solunum depresyonu olanlara analeptik uygulamalar gerçekleştirilebilir (79). Buzağılardaki mekonyum aspirasyonuna bağlı durumlarda buzağının derhal baş aşağı kaldırılması ve solunum yollarını tıkayan yabancı aspiratın fiziksel olarak boşaltılması sağlanmalıdır. Intra-nazal oksijen tedavisi ile %10'luk dimetilsulfoksid 0.5-1 gr/kg dozda yavaş intravenöz uygulama yolu ile verilebilir. Asetil sisteinler ve diüretik kullanımları ile geniş spektrumlu antibiyotik uygulamaları da gerekli olabilmektedir. Buzağılarda yine mekonyum kaynaklı AP olgularında doğal fosfolipid fraksiyonları (surfaktan) 100 mg/kg olarak intratrakeal yolla 12 saatte bir en az iki kez uygulanması faydalı olabilmektedir (80).

## 11. Sonuç

İyatrojenik olarak buzağı ve yetişkin sığırlarda aspirasyon pnömonisi şekillenmesi sıklıkla görülen bir durumdur. Buzağılarda aspirasyon pnömonisi abomazumun mide sondası ya da besleme tüpleri ile sondalanmaları esnasında yanlış uygulama ile treakeanın sondalanması veya daha yaygın olarak biberon ile beslenmelerde ağız deliğinin çok büyük olması sonucunda şekillenmektedir. Biberonla besleme yapılırken meme ağzından damla şeklinde sütün ancak şişe ters çevrildiğinde akması gerekmektedir.

Yetişkin sığırlarda ise tedavi amaçlı sıvı madde ile ilaçların hayvanlara ehlil olmayan kişilerce özellikle alt çene ve dilin tutularak bu maddelerin treakeaya içirilmeleri sonucunda şekillenir. Özellikle konstipasyonlarda uygulanan oral lipidlerin yanlış sonda uygulamaları ile treakeaya içirilmeleri sonucunda aspirasyon pnömonisi görülebilir ve böyle durumlarda prognoz oldukça kötü olabilmektedir. Uygun antibiyotik kullanılmaması ve/veya seçilememesi durumunda, sürekli ve tekrarlayan şekilde benzer antibiyotiklerin kullanılması durumunda bakterilerin kullanılan antibiyotiğe karşı direnç geliştireceği ve beklenen/istenen terapötik etkinin oluşmayacağı unutulmamalıdır. Özellikle hastalığın oluşumuna zemin hazırlayan çevresel faktörler ile birlikte buzağuların bakım ve yönetimindeki aksaklıklar/hatalar sonucu ortaya çıkan stres hastalığının ortaya çıkışında ve/veya semptomların şiddetinin artmasında önemli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Sığırların solunum sistemi hastalıklarında önemli yeri olan AP için ise, hastalığın etiolojisinin erken dönemde belirlenmesi, hem uygun tedavi prosedürlerinin başlatılması ve dolayısıyla tedavi başarı şansının artırılması bakımından büyük öneme sahiptir.

## Kaynaklar

1. Gülersoy E, Şen İ. Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics* 2017;3(2):114-21.
2. Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grunberg W. *Veterinary Medicine- A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. 11th Edn, Elsevier, 2017; 885-893.
3. USDA, Reference of Dairy Cattle Health and Management Practices in the United States, 2007 USDA– APHIS–VS, CEAH. Fort Collins, CO #N482.0908.
4. Griffin D, Chengappa MM, Kuszak J, McVey DS. Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2010;26(2):381-94.
5. Hilton WM. BRDC in 2014: where have we been, where are we now, and where do we want to go? *Anim Health Res Rev* 2014;15(2): 120-2.
6. Henry B, Charmley E, Eckard R, Gaughan JB, Hegarty R. Livestock production in a changing climate: adaptation and mitigation research in Australia. *Crop and Pasture Science* 2012;63:191-202.
7. Derek M. Review of BRDC pathogenesis: the old and the new. *Animal Health Research Reviews* 2014;15(2):166-8.
8. Panciera RJ, Confer AW. Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 2010; 26:191-214
9. Jones C, Chowdhury S. A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines. *Animal Health Research Reviews* 2007;8: 187-205.
10. Bryant TC, Rogers KC, Stone ND, Miles DG. Effect of viral respiratory vaccine treatment on performance, health and carcass traits of auction-origin feeder steers. *The Bovine Practitioner* 2008;42:98-103.
11. Raaperi K, Orro T, Viltrop A. Epidemiology and control of bovine herpesvirus 1 infection in Europe. *The Veterinary Journal* 2014;201:249-56.
12. Nettleton P, Russell G. Update on infectious bovine rhinotracheitis. *In Pract* 2017;39: 255-72.
13. Zajac MPDM, Ladelfa MF, Kotsias F, Muylkens B, Thiry J, Thiry E, Romera SA. Biology of bovine herpesvirus 5. *The Veterinary Journal* 2010;184:138-45.
14. Gratzek JB, Peter CP, Ramsey FK. Isolation and characterization of a strain of infectious bovine rhinotracheitis virus associated with enteritis in

cattle: Isolation, serologic characterization, and induction of the experimental disease. *American Journal Veterinary Research* 1966;27: 1567-72.

15. Nandi S., Kumar M., Manohar M., Chauhan R.S. Bovine herpes virus infections in cattle, *Animal Health Research Reviews* 2009; 10 85-98,

16. Smith D.B., Meyers G., Bukh J., Gould E.A., Monath T., Scott Muerhoff A., Pletnev A., Rico-Hesse R., Stapleton J.T., Simmonds P., Becher P. Proposed revision to the taxonomy of the genus pestivirus, family flaviviridae, *The Journal of General Virology* 2017;98 2106-2112,

17. Mishra N., Rajukumar K., Pateriya A., Kumar M., Dubey P., Behera S.P., Verma A., Bhardwaj P., Kulkarni D.D., Vijaykrishna D., Reddy N.D. Identification and molecular characterization of novel and divergent Hobilike pestiviruses from naturally infected cattle in India, *Veterinary Microbiology*, 2014; 174 239-246,

18. Yeşilbağ K., Alpaya G., Becher P. Variability and global distribution of subgenotypes of bovine viral diarrhoea virus, *Viruses*, 2017; 9:6 128,

19. Ammari M., McCarthy F.M., Nanduri B., Pinchuk L.M. Analysis of bovine viral diarrhoea viruses-infected monocytes: Identification of cytopathic and noncytopathic biotype differences, *BMC Bioinformatics*, 2010;11:6 1-13.

20. Richter V., Lebl K., Baumgartner W., Obritzhauser W., Kasbohrer A., Pinior B. A systematic worldwide review of the direct monetary losses in cattle due to bovine viral diarrhoea virus infection, *The Veterinary Journal* 2017;220 8087

21. Lanyon S.R., Hill F.I., Reichel M.P., Brownlie J. Bovine viral diarrhoea: Pathogenesis and diagnosis, *The Veterinary Journal* 2014; 199 201-209,

22. Givens M.D., Marley M.S., Jones C.A., Ensley D.T., Galik P.K., Zhang Y., Riddell K.P., Joiner K.S., Brodersen B.W., Rodning S.P. Protective effects against abortion and fetal infection following exposure to bovine viral diarrhoea virus and bovine herpesvirus 1 during pregnancy in beef heifers that received two doses of a multivalent modified-live virus vaccine prior to breeding, *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2012;241 484-495,

23. Falkenberg S.M., Bauermann F.V., Ridpath J.F. Characterization of thymus-associated lymphoid depletion in bovine calves acutely or persistently infected with bovine viral diarrhoea virus 1, bovine viral diarrhoea virus 2 or Hobilike pestivirus, *Archives of Virology*, 2017; 162 3473-3480

24. Duffell S.J., Harkness J.W. Bovine virus diarrhoeamucosal disease infection in cattle, *The Veterinary Record* 1985;117 240-245



25. Sprecher D.J., Baker J.C., Holland R.E., Yamini B. An outbreak of fetal and neonatal losses associated with the diagnosis of bovine viral diarrhea virus, *Theriogenology* 1991; 36 597-606

26. Kahrs R.F. *Viral diseases of cattle*, Wiley-Blackwell, 2nd edition; 2001.

27. Leal E., Liu C., Zhao Z., Deng Y., Villanova F., Liang L., Li J., Cui S. Isolation of a divergent strain of bovine parainfluenza virus type 3 (BPIV3) infecting cattle in China, *Viruses* 2019;11:6 489

28. Ellis J.A. Bovine parainfluenza-3 virus, *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 2010; 26 575-593,

29. Sobhy N.M., Mor S.K., Bastawecy I.M., Fakhry H.M., Youssef C.R.B., Goyal S.M. Surveillance, isolation and complete genome sequence of bovine parainfluenza virus type 3 in Egyptian cattle, *International Journal of Veterinary Science and Medicine* 2017;5 8-13

30. Irsik M., Langemeier M., Schroeder T., Spire M., Roder J.D. Estimating the effects of animal health on the performance of feedlot cattle, *The Bovine Practitioner*, 2006; 40 65-74

31. Maidana S.S., Lomonaco P.M., Combessies G., Craig M.I., Diodati J., Rodriguez D., Parreno V., Zabal O., Konrad J.L., Crudelli G., Mauroy A., Thiry E., Romera S.A. Isolation and characterization of bovine parainfluenza virus type 3 from water buffaloes (*Bubalus bubalis*) in Argentina, *BMC Veterinary Research* 2012; 8:1 83

32. Neill J.D., Ridpath J.F., Valayudhan B.T. Identification and genome characterization of genotype B and genotype C bovine parainfluenza type 3 viruses isolated in the United States, *BMC Veterinary Research*, 11 112, 2015. *MSU Fen Bil. Dergi.*, 9:2 871-878, 2021 *MSU J. of Sci.*, 9:2 871-878, 2021 *Derleme Makalesi/ Review Article* 877

33. Newcomer B.W., Neill J.D., Galik P.K., Riddell K.P., Zhang Y., Passler T., Velayudhan B.T., Walz P.H. Serologic survey for antibodies against three genotypes of bovine parainfluenza 3 virus in unvaccinated ungulates in Alabama, *American Journal of Veterinary Research* 2017;78 239-243

34. Jim K. Impact of bovine respiratory disease (BRDC) from the perspective of the canadian beef producer, *Animal Health Research Reviews* 2009; 10 109-110,

35. Baker JC, Ellis JA, Clark EG. Bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 1997;13(3):425-54.

36. Srikumaran S, Kelling CL, Ambagala A. Immune evasion by pathogens of bovine respiratory disease complex. *Animal Health Research Reviews* 2008;8:215-29.

37. Rice JA, Carrasco-Medina L, Hodgins DC. Mannheimia haemolytica and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev* 2008;8: 117-28.

38. Clawson ML, Murray RW. Pathogen variation across time and space: sequencing to characterize Mannheimia haemolytica diversity. *Anim Health Res Rev* 2014;15(2):169-71.

39. Dabo SM, Taylor JD, Confer AW. Pasteurella multocida and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev* 2008;8(2):129-50.

40. Booker CM. Histophilosis. *The Merck Veterinary Manual*. 50th ed. Merck and Company. Whitehouse Station (NJ): Merck and Co; 2005. p.606-7.

41. Caswell JL. Failure of respiratory defenses in the pathogenesis of bacterial pneumonia of cattle. *Veterinary Pathology* 2014;51:393-409.

42. Guterbock WM. The impact of BRDC: the current dairy experience. *Anim Health Res Rev* 2014;15(2);130-4.

43. Ives SE, Richeson JT. Use of Antimicrobial Metaphylaxis for the Control of Bovine Respiratory Disease in High-Risk Cattle. *Vet Clin Food Anim* 2015;31:341-50.

44. Radostits OM, Gay CC, Hincheliff KW, Constable PD. *Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses*. ISBN 13:978 0702 07772. 10th ed. London, England: WB Saunders Company; 2007. p.508-15.

45. Sweeney RW, Sweeney CR, Weiher J. Clinical use of metronidazole in horses: 200 cases (1984-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198(6):1045-8.

46. Flöck M. Diagnostic ultrasonography in cattle with thoracic disease. *Vet J* 2004;167(3):272-80.

47. Godson DL, Campos M, Attah-Poku SK, Redmond MJ, Cordeiro DM, Sethi MS, et al. Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Vet Immunol Immunopathol* 1996;51(3-4):277-92.

48. Pekmezci D. Sığırlarda Aspirasyon Pnömonisi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics* 2017;3(2):148-52.

49. Marik, P, 'Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia', *New England Journal of Medicine* 2001;344, 665-671.

50. Shakespeare, A.S., 'Aspiration lung disorders in bovines: A case report and review', *Journal of the South African Veterinary Association* 2012; 83(1), Art. #921, 1-7 pages.

51. Smeltzer SC, et al. Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing, 11th edition. Philadelphia, Pa., Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

52. Nseir, S., Zerimech, F., Jailette, F., Artru, F. & Balduyck, M., 'Microaspiration in intubated critically ill patients: Diagnosis and prevention', *Infectious Disorders Drug Targets* August 2011;11(4), 413–423. (EPub ahead of print).

53. Dhillon KS, Kaur SJ, Gupta M. A case report on aspiration pneumonia in a cow. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 2020; 8(3): 186-188.

54. Wilkins PA, Woolums AR. Diseases of the Respiratory system. In: Smith BP (ed.) *Large Animal Internal Medicine*. 5th Edn, Elsevier, St. Louis, Missouri, 2015; 632.

55. Murray JF: *The Normal Lung: The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease*, pp. 1-21. WB Saunders, Toronto, Canada, 1986.

56. Blood DC, Radostis OM: *Veterinary Medicine*, 7th ed., pp. 95-1 2 1. Bailliere Tindall, Toronto, Canada, 1989.

57. Smith BP. 2015. *Large Animal Internal Medicine* 5th Edition. Elsevier. Louis, Missouri, pp 632.

58. Jubb, K. V. F.; Kennedy, P. L. *Pathology of Domestic Animals*, Academic Press, New York and London, 1963; 1: 155.

60. Scott P. Inhalation pneumonia (aspiration pneumonia) in adult cattle. *Livestock*, 17, 17-19. Blackwell Publishing Ltd. 2012.

61. Forbes, G.; Bradley, A. (1958): Liquid paraffin as a cause of oil aspiration pneumonia. *Brit. med. f.*, 2: 1566-8.

62. Cooper VL, Brodersen BW. 2010. Respiratory disease diagnostics of cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 26:409–416.

63. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. 2004. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Statistics in Medicine* 23:1631–1660.

64. Love WJ, Lehenbauer TW, Kass PH, van Eenennaam AL, Aly SS. Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves 2014; *Peer J* 2:e238

65. McGuirk SM, Disease management of dairy calves and heifers. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2008; 24:139–153.

66. Buczinski S, Forte G, Francoz D, Belanger AM. 2013. Comparison of thoracic auscultation, clinical score, and ultrasonography as indicators of bovine respiratory disease in preweaned dairy calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2013.

67. McGuirk SM, Peek SF. Timely diagnosis of dairy calf respiratory disease using a standardized scoring system. *Animal Health Research Reviews* 2014;15(2); 145–147.
68. Roudebush P, Ryan J. Breath sound terminology in the veterinary literature. *J Am Vet Med Assoc* 1989;194:1415.
69. Wynne JW, Modell JH. Respiratory aspiration of stomach contents. *Ann Intern Med* 1977; 87:466-74.
70. Budiman BJI, Tumbelaka A. Blood Gas Analysis in Aspiration Pneumonia: Acute and Chronic Aspects. 1999;39(3-4):66-5.
71. Vanner RG, Pryle JPO, Reynolds F. Upper oesophageal sphincter pressure and the effect of cricoid pressure. *Anaesthesia* 1992; 47:95-100.
72. Martin, L. (ed.), All you really need to know to interpret arterial blood gases, Lippincott Williams and Wilkens, Baltimore;1999
73. Jim GK, Booker CW, Guichon PT. A comparison of trimethoprim-sulfadoxine and ceftiofur sodium for the treatment of respiratory disease in feedlot calves. *Can Vet J* 1992;33(4):245-7.
74. Poulsen KP, McGuirk SM. Respiratory disease of the bovine neonate. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2009;25(1):121-37.
75. Benchaoui HA, Nowakowski M, Sherington J, Rowan TG, Sunderland SJ. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27(4):203-10.
76. Elitok B, Elitok OM. Clinical efficacy of carprofen as an adjunct to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27(5):317-20.
77. McKenna DJ, Koritz GD, Neff-Davis CA, Langston VC, Berger LL. Field trial of theophylline in cattle with respiratory tract disease. *J Am Vet Med Assoc* 1989;195(5):603-5
78. Erbas G, Kaya O. Aydin ve Izmir Bölgesindeki sigirlardan *Pasteurella multocida*'nin izolasyonu, tiplendirilmesi ve antibiyotiklere olan duyarlılıklari. *Bornova Vet Kont Arast Enst Derg* 2008;30:7-14.
79. Batmaz H. Solunum Sistemi: Aspirasyon Pneumonisi. Batmaz H, editör. *Sigirlarin İç Hastalıkları. Semptomdan Taniya Tanidan Sagaltima*. 2. Baski. Bursa: Vetar, Nilüfer; 2010. p.175.
80. Kurtdede A, Kalinbacak A. Aspirasyon Pnö monisi. Gül Y, ed. *Gevis Getiren Hayvanların Hastalıkları*. 3. Baski. Malatya: Medipres; 2012. p.257.



## BÖLÜM IX

# KÖPEKLERDE GLAUKOMUN TANI VE TEDAVİSİ

### *Diagnosis and Treatment of Glaucoma in Dogs*

**Muhammed Yusuf ŞİRİN<sup>1</sup> & Mustafa Doğa TEMİZSOYLU<sup>2</sup>  
Harun ÇINAR<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>(Öğr. Gör.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Cerrahi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, mysirin@mehmetakif.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-7419-5774

<sup>2</sup>(Prof. Dr.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Cerrahi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, temizsoylu@mehmetakif.edu.tr  
ORCID: 0000-0003-4412-8949

<sup>3</sup>(Dr. Öğr. Üyesi), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Cerrahi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, hcinar@mehmetakif.edu.tr  
ORCID: 0000-0003-4412-8949

### Giriş

**K**öpeklerde glaukomu 1950’li yıllarda ilk olarak detaylı bir şekilde inceleyen William Magrane yazılarında glaukomu, insan veya hayvanda kendi başına bir hastalık olmasından ziyade ortak özellikleri göz içi basıncın (GİB) anormal yükselmesi olan bir bulgu olarak tanımlamıştır. William Magrane’den birkaç yıl sonra, 1974’te Peter Bedford ise glaukomu, GİB yükselmesinin oküler yapıların ve fonksiyonların tahribatına neden olduğu karmaşık bir etiyolojik hastalık süreci olarak nitelendirmiştir (1). Günümüzde ise glaukom; göz sağlığı ve görüş devamlılığını tehdit eder düzeyde GİB yüksekliği ile seyreden bir grup göz hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıkların ortaya çıkışında birçok faktörün bağımsız veya ortak etkisinden bahsetmek

mümkündür. Göz içi basıncındaki yüksekliğin nihai etkisi optik nöropatidir (Retino gangliyon hücreleri [RGH] ve bunlara ait aksonlarda ölüm) ve bu durum klinik olarak görüş alanında kısmi kayıp ya da körlük ile belirginleşir (2). Glaukom hemen hemen her zaman aköz sıvı drenajının bozulması sonucu ortaya çıkan bir rahatsızlık olarak bilinmekle beraber aslında glaukomlu hastaların aköz sıvı üretimi normalin altında seyrederken, drenaja oranlandığında bu üretim daha yüksek olmaktadır (3). Glaukom hastalığında artan aköz sıvı, retina ve kornea gibi önemli oluşumlarda baskı uygulayarak fonksiyon kaybına yol açabilir. Bu durumu fazla şişirilmiş bir balon içerisindeki havanın, çepere yaptığı basınca benzetebiliriz. Sağlıklı bir GİB 15-25 mmHg arasındadır (14).

## **1. Glaukomun Sınıflandırılması**

Köpek glaukomları; olası glaukom nedenine (primer, sekonder glaukom gibi), filtrasyon açısının gonyoskopik görünüşüne (açık/dar/kapalı iridokorneal açılı glaukom veya açık/dar/kollabe siliyar yarıklı glaukom) ve bozukluğun süresi ya da hangi aşamada olduğuna (akut, subakut ve kronik glaukom gibi) göre sınıflandırılır (2,4). Tek sınıflandırma şablonuna göre yapılan sınıflandırma yerine durumu çok daha ayrıntılı tanımlamaya olanak sağlayan üç şablonun (sebebi, filtrasyon açısının durumu ve süresi) birlikte kullanıldığı sınıflandırma tercih edilir (örneğin; primer dar açılı kronik glaukom ya da üveitise bağlı- sekonder-akut glaukom gibi). Olası nedeni temel alan glaukom sınıflandırmasına göre 3 glaukom türü vardır: primer glaukom, sekonder glaukom ve konjenital glaukom. (2).

### **1.1. Primer Glaukom**

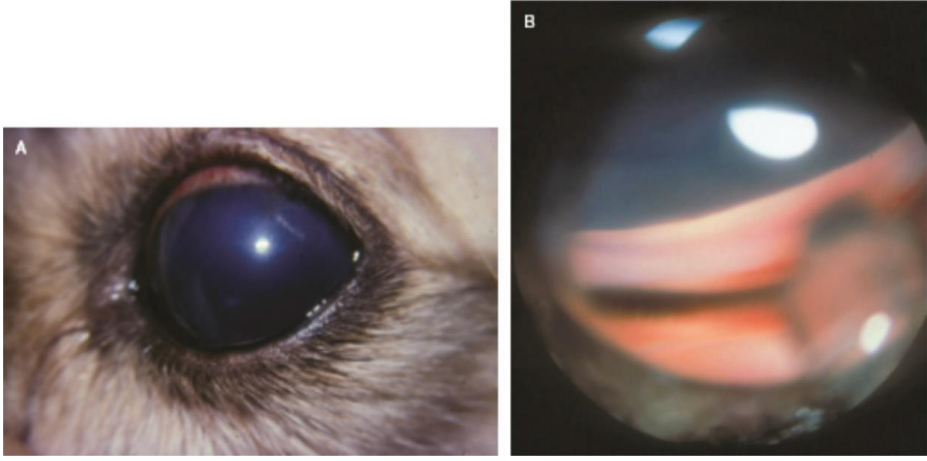
Kalıtısal olduğu düşünülen primer glaukomlar, drenaj sisteminin trabeküler hücrelerinin anormal biyokimyasal metabolizmasından ya da pupiller tıkanmanın fiziksel etkilerinden ve iridokorneal açıda ve sklerobilyer yarıқта meydana gelen değişikliklerden kaynaklanabilir (1). Primer glaukomlar köpeklerde geniş açılı ve dar ya da kapalı açılı glaukomlar olarak ikiye ayrılırlar (2).

#### **1.1.1. Primer Dar/Kapalı Açılı Glaukom(PKAG)**

PKAG; köpeklerde görülen glaukomun en yaygın şeklidir ve Amerikan Cocker Spaniel, Samoyed ve Chow Chow dahil en az 11 cinsten rapor edilmiştir. Bu durum bilateraldir, ancak genellikle asimmetrik olarak görülür (4). Veteriner literatürü incelendiğinde; köpeklerde kapalı açılı glaukomlar ile pektinat

ligament bozukluklarının (bu bozukluklar genel anlamda gonyodisgenesis olarak da isimlendirilirler) genellikle iç içe seyrettiği dikkat çekmektedir (2). Hayvan sahipleri, PKAG'ın başlangıcını, bir dizi kendi kendini sınırlayan midriyazis, kornea ödemi, episkleral tıkanıklık ve belki de göz ve kafaya dokunma konusunda artan duyarlılık atağı olarak gözlemleyebilir. Muhtemelen bu olaylar sırasında, GİB'de yükselir, ancak saatler içinde normal seviyelere geri döner (4). Kronik PKAG çoğunlukla körlük ile sonuçlanır ve hastalığın ilerlemiş durumunun işaretleri arasında görme kaybı, sabit ve dilate pupil, episkleral venöz tıkanıklık, orta ila ileri megaloglobus, kornea ödemi ve stria, lens luksasyonu, katarakt oluşumu, vitreal dejenerasyon ve sıvılaşma ile optik sinir başı ve retina dejenerasyonu bulunur. Tapetal bölgelerdeki atrofikleşmiş retina; değişken pigmentasyon ve genelleşmiş retinal damar kaybı ile hiperreflektif alanlar olarak görünür (4). Köpeklerde PKAG vakaları aniden GİB değişiklikleri ile karakterize klinik aşamalar halinde seyreder. Bu glaukom türünde başlangıçta hafif olan ve bir süre sonra kendiliğinden normale dönen ani basınç yükselmeleri, sonradan (~ 8 ay sonra) kalıcı bir hal almaktadır (2, 5). Göz tansiyonundaki bu ani yükselmelerin öncelikli nedeni, pupillanın lens tarafından bloke edilmesi (aköz sıvı anterior kamaradan posterior kamaraya geçemez) ve iris dibinin daha önce deplase olarak iridokorneal açı ve siliyar yarığı biraz daha daraltmasıdır (Şekil 2.1. ) (2, 6). Ani GİB artış seviyesi, bu glaukom türünün başlangıç dönemlerinde “+30 mmHg” düzeyinde iken; iridokorneal açıda daralmanın ilerlemesiyle “+50 mmHg” lık artışlar izlenebilmektedir. Primer dar açılı glaukom vakalarında nihai aşama, daha da önce deplase olan iris tabanının çepeçevre korneaya yapışmasıdır (periferik anterior sineşi). Bu gelişme drenaj yollarının “bir fermuarla kapatılması” anlamına gelir ve neticede göz tansiyonunun ilaçlarla düşürülemediği glaukom aşaması şekillenmiştir (2, 6). Klinik pratikte, primer kapalı açılı glaukom olgularını latent (gizli ya da başlangıç) glaukom, kesintili glaukom, akut konjestif glaukom ve kronik glaukom şeklinde aşamalandırmak mümkündür (2, 6; 7). Bu aşamaların her birisine özgü klinik belirtiler vardır. Bu belirtiler, hem olgunun hangi aşamada olduğuna karar verilmesinde hem de o aşamaya uygun tedavi yönteminin seçilmesinde rehberlik eder. Primer kapalı açılı glaukomlarda, köpeğin ilk kez hekime götürüldüğü aşama genellikle akut konjestif glaukom aşamasıdır. Hekime ilk kez getirilen vakaların yaklaşık %50'sinde ilgili gözün çoktan kör olduğu saptanmıştır. Akut konjestif glaukom aşamasında medikal tedavi şansı oldukça sınırlı ve kısa ömürlüdür (2).

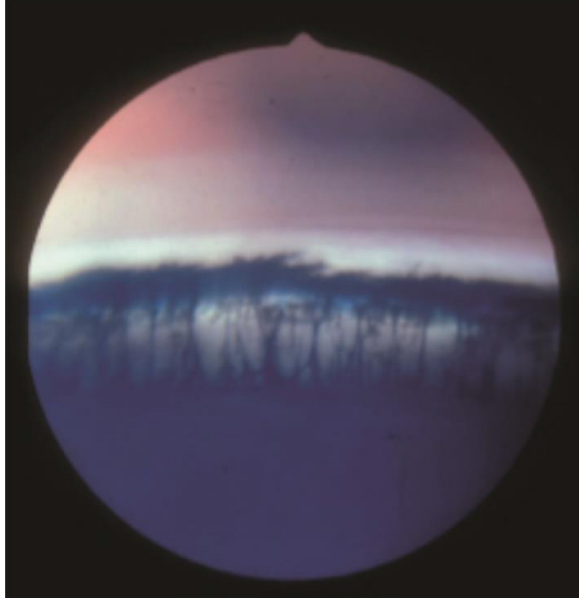




**Şekil 1.** Görüntüler bir köpekteki primer dar açılı glaukoma aittir. (A); Korneada ödem ve çizgi oluşumu (bu fotoğraf çekildiği anda GİB 55 mmHg'dir.), (B); Kapanmış iridokorneal açı ve yarığın gonyoskopik görünümü (2).

### ***1.1.2. Primer Geniş Açılı Glaukom (PGAG)***

PGAG; orta yaş grubu saf ırk köpeklerde genellikle bilateral seyreden bir bozukluk olarak bilinir. Özellikle Beagle ve Norveç Elkhound cinsi köpeklerde sık rastlanılan PGAG, GİB'nin yavaş yavaş ve sinsice yükselmesiyle karakterizedir (8). Köpeklerde PGAG'un mekanizması tam bilinmemekle beraber; büyük olasılıkla trabeküler ağ içinde sinsice seyreden bazı biyokimyasal değişimlerden ileri geldiği, bunun sonucu olarak da aköz sıvı drenaj yolunun tıkanıp GİB'nin arttığı düşünülmektedir (9). PGAG'un başlangıcında GİB'nde ciddi bir artış olmaması nedeniyle (25-35 mmHg) klinik semptomlar çok belirgin değildir. Bu dönemde pupillada midriyazis belirgin olabilirken, korneal ödem ve episkleral konjesyon çok belirgin değildir. Gonyoskopik muayenede iridokorneal açı normal gözükmektedir (Şekil 2). Semptomlar çok belirgin olmadığı için, bu dönemde hasta sahipleri bir hekime başvurmayabilirler (8, 9). Hastalığın ilerlemesiyle fossa patellaristen uzaklaşarak anteriyore doğru ilerleyen lensin, ara sıra pupilla geçişini bloke etmesine bağlı olarak aköz sıvı drenajı aniden durur (2). GİB'nin artması sonucu (50-60 mmHg) semptomlar belirginleşir. Artan GİB nedeniyle oküler hacim artar (buftalmi). Episkleral konjesyon, korneal ödem, midriyazis, lens sublüksasyonu veya lüksasyonu, optik disk ve retinal dejenerasyon gibi belirgin semptomlar olmaya başlar. Genel olarak bu tablonun gözleendiği bir köpeğe uzman bir veteriner hekim tarafından teşhis koyulabilir (8, 7, 9, 2).



**Şekil 2.** Beagle ırkı köpekte, Primer geniş açılı glaukoma erken döneminde, iridokorneal açı ve siliyar yarıkların açıklığının gonyoskopik görünüşü (2).

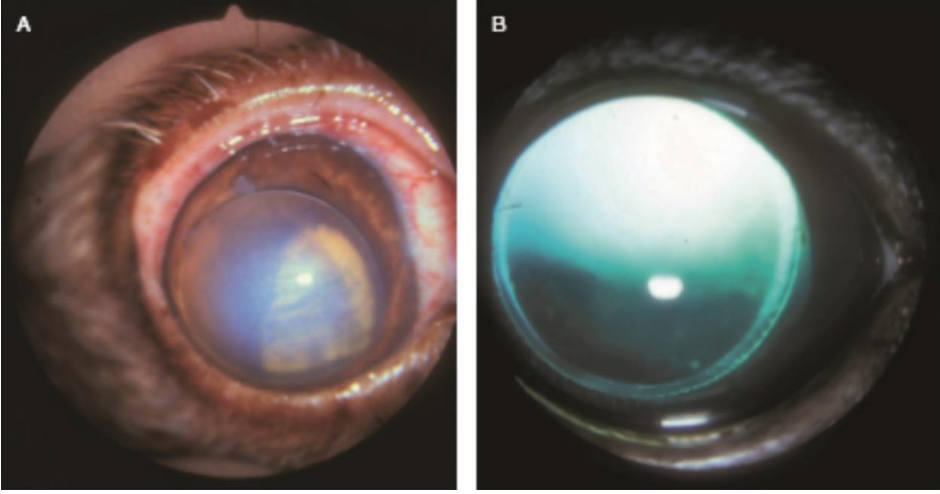
## ***1.2. Sekonder Glaukom***

Köpeklerde sekonder glaukoma GİB'deki artış, aköz sıvı drenaj yollarını fiziksel olarak engelleyen önceden oluştuğu bilinen veya eşzamanlı ilerleyen oküler hastalıklarla ilişkilidir (1).

### ***1.2.1. Lens Lukzasyonlarına (Sublukzasyonlar, Anteriyor ve Posteriyor Lens Lukzasyonları) Bağlı Glaukom***

Lens lukzasyonları, köpeklerde en yaygın sekonder glaukom nedenidir ancak lensteki konum değişikliklerinin, primer glaukoma sırasında bulbus okulideki hacim artışlarını (buftalmi) izleyerek şekillenmesi de söz konusudur (2). Lensin sublukzasyonu, oküler hacmin değişmesi sonucu zonüllerin kısmi kopmasıyla oluşurken, lukzasyonu zonüllerin tamamıyla kopması sonucu oluşmaktadır (10). Lens anteriyore doğru hafifçe lukse olursa, pupilladan aköz sıvının geçişi kısmi ya da tam olarak engellenir. Böyle bir durumun oluşması posteriyor kamarada basıncın yükselmesine ve bu basıncın irisin periferine doğru kuvvet uygulamasıyla iridokorneal açının daralmasına dolayısıyla da aköz sıvının drenajını bozarak sekonder glaukom oluşumuna sebep olur (10).

Lens anteriorine tamamen lükse olduğunda lens, korneal endotelyum tabakasına dokunabilir ki bu durumda lensin korneaya değdiği noktalarda bölgesel ödem oluşarak korneada matlaşmaya neden olur. Aynı zamanda lükse olan lensin posteriyör kapsülündeki vitröz yapılar, pupillada birikim yaparak pupillada kapanmaya bu da aköz sıvı drenajını olumsuz yönde etkileyerek sekonder glaukom oluşumuna sebep olur (11).



**Şekil 3 (A).** Köpekte lens sublüksasyonu ve (B). lüksasyonun görünümü (2).

### ***1.2.2. Fakolitik Glaukom/ İntümesent Katarakta Bağlı Glaukom;***

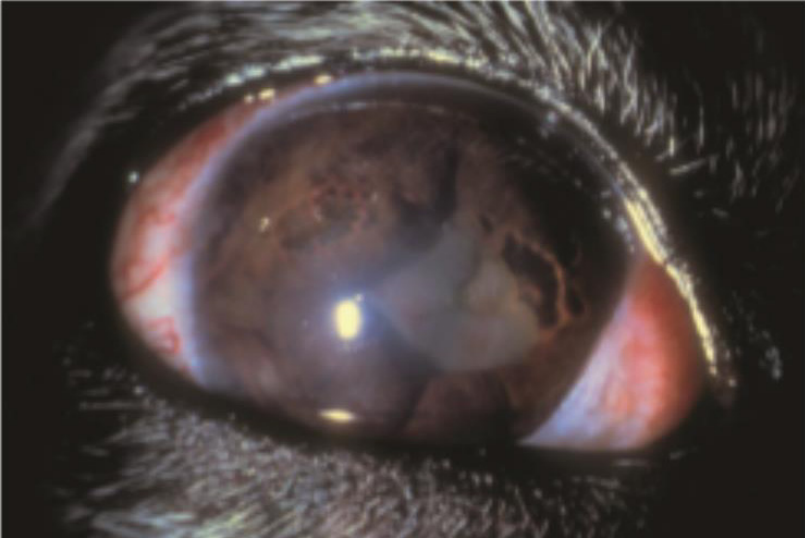
İntümesent (şişmiş ya da kabarık) kataraktın akut pupillar blokaja neden olması ile şekillenen göz tansiyonu yükselmelerine “fakomorfik glaukom” adı verilir. Bu sekonder glaukom türü, en çok diyabetik kataraktlı köpeklerde karşımıza çıkar ve bu katarakt türünde lens kapsülünde yırtıkların şekillenmesi de olasıdır (2).

### ***1.2.3. Afakik (Lens Yokluğu ile İlişkili) Glaukom;***

Köpeklerde katarakt ve lens sublüksasyonlarına yönelik operasyonların (eskrakapsüler lens ekstraksiyonu, fakoemülsifikasyon veya intrakapsüler lensektomi gibi) giderek yaygınlaşması, afakik ve yalancı afakik glaukom prevalansının artmasına yol açmıştır (2). Afakik glaukomların etiyolojisi için öne çıkan iki başlıca neden bulunmaktadır; Bunlardan ilki, lensin uzaklaştırılması sonucu yangısal membranların pupillayı tıkaması ve irisin önündeki fibrinlerin

iridokorneal açığı kapatması iken ikicisi, lensin uzaklaştırılmasından aylar sonra meydana gelen periferal anterior sineşidir. Lensin uzaklaştırılmasıyla şekillenen pupillar tıkanmaların sonucunda meydana gelen anterior sineşi, genellikle operasyonu izleyen 2-3 hafta içinde meydana gelir (Şekil 4.) (12).

Afakik glaukom olgularında, eğer vaka pupillar obstrüksiyonun akut fazında yakalanacak olursa (üzerinden 72 saatten fazla zaman geçmemiş ise) medikal tedavi mümkündür. (topikal skopolamin (%0,1'lik) fenilefrin (%10'luk) kombinasyonlarından, sistemik ve topikal kortikosteroid/nonsteroidlerden ve sistemik karbonik anhidraz inhibitörlerinden yararlanılır.) (2, 12).



Şekil 4. Köpekte afakik glaukomun görünümü (2).

#### ***1.2.4. Habis (Malign) Glaukom (Aköz Sıvının Yanlış İstikamete Yönelmesi);***

Habis glaukom, pupillar blokaj ile karakterize afakik glaukomun değişik bir şeklidir. Diğer bir ifade ile katarakt veya lens ekstraksiyon operasyonlarından sonra ortaya çıkan afakik glaukomun bir türevidir. Habis glaukom sırasında pupilla genellikle orta büyüklüktedir. Posteriyor lens kapsülü ve korpus vitreumun anterior yüzü ile kaynaşmış haldeki yangısal membranlar, pupillayı tamamen kapatmış durumdadır. Anterior kamaraya geçemeyen aköz sıvı, posteriyor kamarada basınç artışına neden olur. Habis glaukomun afakik glaukomdan farklılaşması bu noktadan itibaren ortaya çıkar. Afakik glaukomda, posteriyor kamaradan anterior kamaraya geçemeyen aköz sıvının basıncı

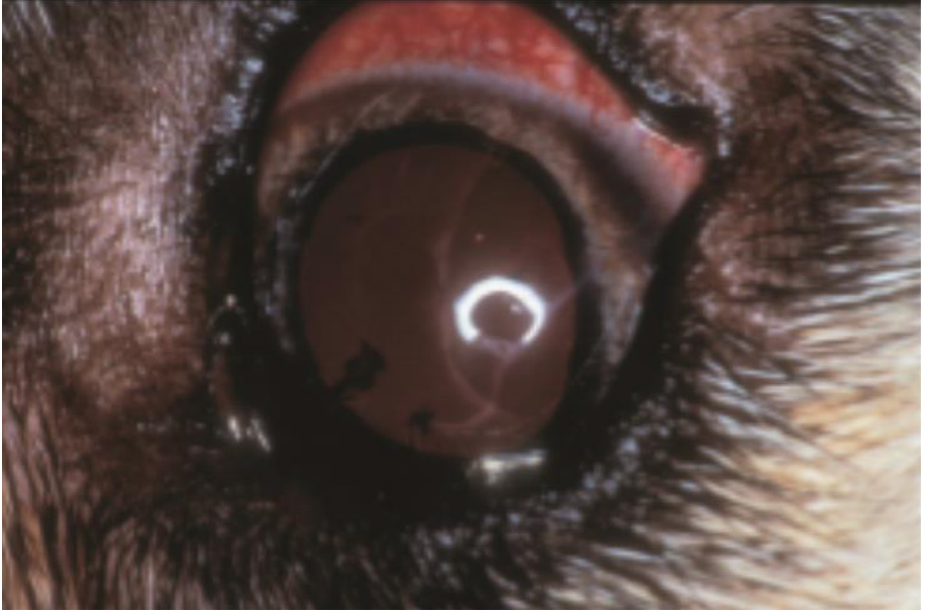
gittikçe artar ve iris bombe oluşturur. Habis glaukomda ise; basıncı artan aköz sıvı, korpus vitreuma sızdığı için iris bombe durumu meydana gelmez. Aköz sıvının korpus vitreumun içine sızması, korpus vitreumun anterior yüzündeki bir yırtıktan geçmesi sonucunda şekillenir. Aköz sıvı basıncının daha da artması, korpus vitreumun pupillaya doğru daha fazla yönelmesine ve pupillar blokajın daha da şiddetlenmesine yol açar (2).

#### ***1.2.5. Travmatik Glaukom;***

Köpeklerde travmaya bağlı oluşan glaukomun nedeni, travma sonrası şiddetli iridosklitis şekillenmektedir. Bu klinik süreçte periferik anterior sineşinin şekillenmemesi ve GİB'nin normal değerlerde tutulması için, iridosklitise karşı yüksek dozda antienflamatuar başlanması gerekir (13).

#### ***1.2.6. Üveitik Glaukom;***

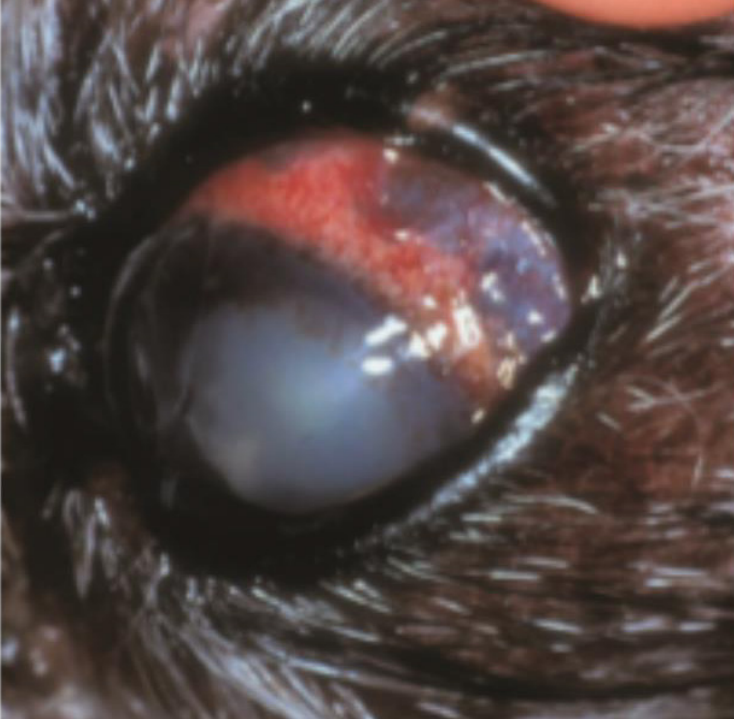
Köpeklerde çok yaygın karşılaşılan intraoküler hastalıklardan bir tanesi olan iridosklitis ya da üveitisler; seyirleri sırasında yangısal glaukomlar ile komplike oldukları için ciddiye alınması gereken bozukluklardır. Hem akut hem de kronik seyirli iridosklitisleri izleyerek yangısal glaukom şekillenebilir. Akut ve şiddetli seyreden bir iridosklitis sırasında; filtrasyon açısının yangı hücreleri, fibrin ve ölmüş hücre artıkları tarafından tıkanması ya da pupillanın kapanması neticesinde GİB yükselir (pupillar blokajla seyreden yangısal glaukomlarda iriste bombeleşme de izlenir). Kronik seyirli iridosklitis vakaları ise daha çok, şekillenen periferik anterior sineşi nedeniyle glaukoma yol açmaktadır. Nadirde olsa kronik iridosklitisler sırasında annuler posteriyör sineşi şekillenebilir. Bu durumda glaukom oluşumu ve irisin bombeleşmesi kaçınılmazdır. Yangısal glaukomlar, köpeklerde daha ziyade kronik iridosklitisleri izleyerek ortaya çıkmaktadır (Şekil 5) (2).



**Şekil 5.** Uveodermatolojik sendromlu bir köpekte; drenaj açısında kapanma, şiddetli periferik anterior sineşi ve preiridal rubeozis oluşumu neticesinde ortaya çıkan sekonder glaukom (2).

#### ***1.2.7. Melanositik Glaukom;***

Önceleri “Cairn Terrier’lerinde pigmentli glaukom” olarak isimlendirilen “melanositik glaukom”, uveal melanosit ve melanofajların aköz drenaj yollarını tıkaması ile karakterize sekonder bir glaukom türüdür (Şekil 2.7.). Boxer ve Labrador Retriever gibi köpek ırklarında da rapor edilmekle beraber en fazla Cairn Terrierlerinde gözlenir. Kuzey Amerikada yaşayan Cairn Terrier’leri arasında melanositik glaukom prevalansının, 1984-1993 yılları arasında %1.33; 1994-2002 yılları arasında ise %1.82 olduğu belirlenmiştir. Daha ziyade orta ve ileri yaşlı köpeklerde görülen bu glaukom türü, tek veya iki taraflı seyredebilmektedir (2).



**Şekil 6.** Köpekte oküler dokularda melanosit birikmesi ile karakterize melanositik glaukomun görüntüsü (2).

### ***1.2.8. İntraoküler Neoplazilere Bağlı Glaukom***

Köpeklerin en yaygın karşılaşılan primer intraoküler tümörleri iris ve korpus siliyarenin melanom, adenom ve adenokarsinomlarıdır. Anterior segmente yerleşen bu tümörler; çoğunlukla glaukom, iridosklitis veya hifema gibi klinik belirtiler ile seyrederek (bazen 3 belirti aynı anda görülebilir) (2).

### ***1.3. Konjenital Glaukom***

Konjenital glaukom; genellikle tek taraflı, hızla büyüyen bir göz küresi olarak ortaya çıkar ve yavruları etkiler. Genellikle aköz sıvının çıkış yollarında anomaliler mevcuttur ve bu nedenle her iki göz küresi de yakından değerlendirilmelidir. Gonyoskopi bu konuda oldukça yardımcı olabilir (4). Klinik olarak; megaloglobus (buftalmus vs.) mevcuttur, göz bebeği genellikle dilatedir, episkleral damarlar genişlemiştir ve sıklıkla lensin luksasyonu veya subluksasyonuna rastlanılır (Şekil 7.). Yavru köpeklerde skler son derece elastik

yapıda olmasından dolayı buftalmus olgusuna yetişkin köpeklerden daha sık rastlanılır (4). Konjenital glaukomlarda, artan GİB sıklıkla çoklu ön segment anomalileri ile ilişkilidir ve GİB'deki yükselme doğumdan hemen sonra gelişir. Açık anteriyor segment anomalili konjenital glaukomlar nadirdir (1). Göz küresinin küçülüp küçülmediğini ve görme yetisinin geri dönüşünün mümkün olup olmadığını belirlemek için kısa süreli medikal tedavi önerilmektedir. Genişlemiş bir küre ile karakterize olan ve genellikle enükleasyon gerektiren lagoftalmi ve keratit semptomları da konjenital glaukomda genellikle rastlanmaktadır. Ayrıca, diğer gözdeki GİB'nin tıbbi olarak azaltılmasıyla profilaktik tedavi önerilmektedir (4).



Şekil 7. Köpekte konjenital glaukomun görünümü (4).

## 2. Glaukomun Tanısı

Köpeklerde glaukomunun tanısı için temel olan teşhis yardımcıları arasında tonometri, gonyoskopi (ön kamarayı veya iridokorneal, açığı incelemek için) ve oftalmoskopi bulunur (4). Bunun yanında son zamanlarda kullanılmaya başlanan; 20, 35, 50 veya 60 MHz ultrasonografi ve ön segment optik koherens tomografi (ÖSOHT) gibi yüksek çözünürlüklü görüntüleme prosedürleri ile köpeğin trabeküler ağ örgüsü ve sklerosilyar yarığının noninvaziv olarak gözlemlenebilmesi de mümkün hale gelmiştir (1).



### 2.1. Tonometri

Güvenilir bir yöntem olan tonometri, glaukomun klinik muayenesi için sıklıkla kullanılan ve oldukça kritik bir yöntemdir. Üç tip tonometri olmasına rağmen (girinti [Schiotz], aplikasyon ve geri tepme tonometrileri) veteriner oftalmolojisinde sadece iki tip tonometrinin kullanımı önerilmektedir. Schiotz tonometrisi birçok dezavantajına rağmen geçmişte en çok kullanılan tonometri çeşitidir (Şekil 8.). Hayvanlar için mevcut tonometreler Mackay-Marg aplasyon prensibine, ribaund (geri tepme) manyetik etkisine veya pneumatograf ile gaz değişimine göre çalışmaktadır (1, 29). Tonometri, sadece bir anlık görüntü ya da zamanın tek bir noktasında ölçüm sağlar. GİB' deki günlük değişimler de, sabahın erken saatlerinde daha yüksek seviyelerle ve akşamın erken saatlerinde en düşük okumalarla belgelenmiştir ve bu nedenle akşam yapılan ölçümler klinik olarak çok da bilgilendirici olabilir. Normal GİB seviyesine sahip köpeklerde, bu günlük değişiklikler gözün kendi içinde ve diğer gözler arasında yaklaşık 2-4 mmHg' dir (1). GİB ölçümü hassas bir uygulamadır. Bundan dolayı ölçüm sırasında tekniğin nasıl kullanıldığı ve hayvanın pozisyonunun büyük önemi vardır. Aplasyon tekniği ile ölçüm için, göze topikal bir anestezi damlattıktan sonra köpeğin ayakta ya da yarı oturur pozisyonda durması sağlanır. Tonometri yatay tutularak ucu korneaya dik bir şekilde dokundurulur. Bu ölçüm şeklini ard arda uygulayarak ortalamasını almak daha doğru bir GİB' na ulaştırır. Köpekler için saptanan ortalama GİB, 10 ile 20 mmHg arasındadır. Schiotz tonometrisinde yapılan ölçüm bir tablo yardımıyla mmHg cinsine dönüştürülerek değerlendirilir. Tono-Pen ve TonoVet'te ise bir dönüşüm tablosuna bakmaksızın dijital ekranda basıncı mmHg cinsinden okumak mümkündür (Köpekler için normal GİB değeri tahmini olarak  $16.7 \pm 4.0$  mmHg (TonoPenXL®) ve  $15.7 \pm 4.2$  mmHg (Mackay - Marg®), büyük köpeklerde  $18.7 \pm 5.5$  mmHg (TonoPenXL®),  $18.4 \pm 4.7$  mmHg (Mackay - Marg®),  $12.9 \pm 2.7$  mmHg (TonoPenXL®) ve  $10.8 \pm 3.1$  mmHg (TonoVet®) ölçülmüştür. Manuel baskı da vücudun pozisyonu kadar tonometrik ölçümü etkilemektedir (1, 29).



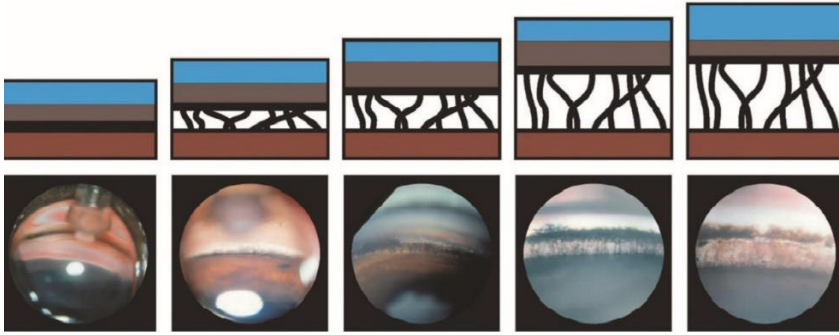
Şekil 8. Schiotz tonometrisi.

## 2.2. Gonyoskopi

Gonyoskopi, iridokorneal açının ve siliyar yarık açıklığının (yani filtrasyon açısının) tanısal muayenesidir. Uveal trabeküller, pektinat bağlarının hemen arka tarafında bulunur ve gonyoskopi sırasında doğrudan görülebilir (1). Gonyoskopik muayene sırasında kornea üzerine oturtulan lens (Şekil 2.10.) korneanın merkezinden periferine doğru hafifçe bastırılarak kaydırılırken açı kapanmasının niteliği (apozisyonel ya da periferel sineşili açı kapanması) ayırt edilmeye çalışılır. Apozisyonel açı kapanmasında iris dibinin korneaya doğru yaklaşması söz konusudur ve gonyolens korneaya doğru hafifçe bastırıldığında kapanan açının genişlediği gözlenir. Bu nedenle apozisyonel açı kapanmasına geçici ya da geri dönüşümlü açı kapanması da denir. Periferel sineşili açı kapanmasında ise; kornea üzerine basınç oluşturulması, drenaj açıklığında gonyoskopik görüntü olarak bir değişikliğe yol açmamaktadır (iris dibi korneaya çepeçevre yapışmıştır). Gonyoskopi bulguları, tonometri sonuçları ve klinik bulgular ile karşılaştırılmalıdır, çünkü gonyoskopik sonuçlar, GİB veya aköz sıvı drenajının seviyesiyle doğrudan ilişkili değildir. Gonyoskopik gözlemler; iridokorneal açının genişliği; sklerosiliyer açıklık ve yarık derinliği; pektinat bağların uzunluğu ve çapı; herhangi bir anormallik (en yaygın olarak pektinat ligament displazisi); displastik alanların büyüklüğü ve kadran veya derece cinsinden akış deliği sayısını içermelidir (1).



Şekil 9. Gonyoskopi lensi

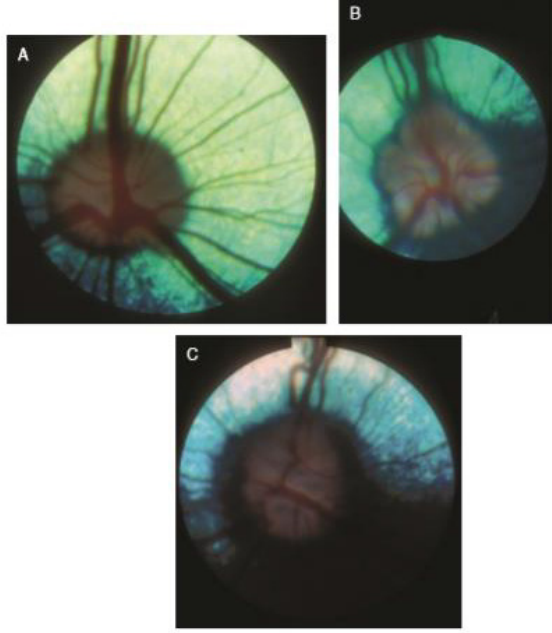


Şekil 10. İridokorneal açının gonyoskopik olarak soldan sağa kapalı, çok dar, dar, normal (açık) ve çok geniş açılı görüntüleridir. İridokorneal açının gonyoskopik olarak sınıflandırılması (alttaki resimler gonyoskopi görüntülerini; üstteki çizimler ise, bu görüntülerle uyumlu iridokorneal açı ve sklerosilyar yarık açıklığını temsil etmektedir) (2).

### 2.3. Oftalmoskopi

Oküler fundus doğrudan GİB' den etkilendiği için, glaukomlu hastanın klinik yönetimi oftalmoskopinin direkt ve indirekt bir kombinasyonunu

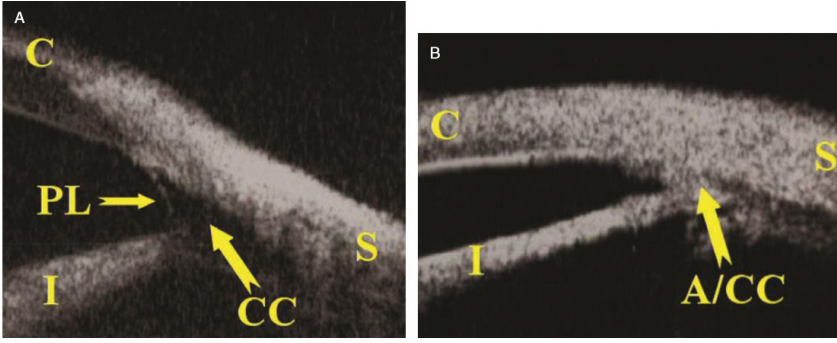
gerektirir. Direkt yöntem, indirekt yöntemden daha yüksek büyütme oranına sahiptir, bu da ayrıntılı optik sinir başı (OSB) incelemelerini desteklemektedir (Şekil 11). Ancak indirekt yöntem de daha az büyütme sağlandığı için oküler fundusun daha büyük ve geniş bir görüntüsünü verir (1). Karanlık ortamda ışık kaynağı ile muayene yapılırken, lensin saydamlığı, çapı ve formuna dikkat edilmelidir. Bu muayene midriyazis sağlandıktan sonra da tekrarlanır (14).



**Şekil 11.** Beagle ırkı 3 köpekte optik sinir başının görünüşü (A). Normal optik disk (B). Erken dönem glaukomda optik disk (C). Primer geniş açılı glaukomda optik disk (2).

#### ***2.4. Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonografi ve Ultrason Biyomikroskopisi***

Yüksek çözünürlüklü ultrason ve ultrason biyomikroskopu ile köpeklerde iridokornealaçı, pektinat ligamentler ve sklerosilyaryarık görüntülenebilmektedir. Bu yeni invaziv olmayan klinik görüntüleme prosedürleriyle, ön kamara ve drenaj yollarının incelenmesi, hastalıkların erken aşamalarında (genellikle enüklasyon durumuna gelmeden önce) veteriner oftalmolojistler tarafından yapılabilir. Hem yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (YÇU) (20 MHz) hem de ultrason biyomikroskopisi (UBM) (50-60 MHz) köpeklerde sedasyon veya genel anestezi gerektiren yöntemler olarak bildirilmiştir (2).



**Şekil 12.** (A). Sağlıklı bir köpekte iridokorneal açı (filtrasyon ya da drenaj açısı) ile siliyar yarığın ultrason biyomikroskop görüntüsü ve (B). Amerikan Cocker Spanielinde iridokorneal açı darlığı ile siliyar yarığın kollapsının ultrason biyomikroskop görüntüsü C:Kornea, S:Sklera, I:İris, PL: Pektinat ligament, A/CC: İridokorneal açı, CC:Siliyar yarığ (2).

### 3. Glaukoma Tedavisi

#### 3.1. Medikal Tedavi

*Adrenerjikler;* Göz içi basıncını düşürmesi nedeniyle glaukoma tedavisinde birçok adrenerjik ajan topikal olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte çok sık kullanılan, fakat sağlıklı hayvanlarda GİB'nin dengesiz düşmesine neden olan  $\beta$ -antagonistlerden olan Timolol ve Betaksolol çok sık kullanılır. Fakat; Beagle ırkı köpeklerde %5'lik Timolol'un günde iki kez uygulanması sonucunda, GİB'nde 5-7 mmHg düşme sağlandığı görülmüştür (15). Adrenerjik nöronlar sempatik postganglionik sinir uçlarında noradrenalin salgırlar. Adrenerjik reseptörler dört ana tiptedir; (I)  $\alpha$ -I; reseptörler arteriollerde, dilatör pupillalarda ve Müller kasında bulunur ve stimülasyon, hipertansiyon, midriyazis ve kapak retraksiyonuna yol açar. (II)  $\alpha$ -II; inhibitör reseptörleri siliyer epitelyumda bulunurlar ve stimülasyon etkisi sonucu çıkış yollarından aköz sıvı çıkışının artışına neden olurlar. (III)  $\beta$ -I; reseptörler miyokardiyumda bulunurlar ve stimülasyon sırasında taşikardiye neden olur ve kardiyak debiyi artırır. (IV)  $\beta$ -II; reseptörler bronş ve siliyer epitelyumda bulunurlar ve stimülasyona, bronkodilatasyona ve sıvı üretiminde artışa neden olurlar (16).  $\beta$ -blokörleri, katekolaminlerin  $\beta$  reseptörlerindeki etkilerini antagonize eden ilaçlardır. Seçici olmayan  $\beta$  blokörleri;  $\beta$ -I ve  $\beta$ -II reseptörlerinde dengede bulunurken, kardiyoselektif  $\beta$ -I reseptörlerinde daha etkilidir. Avantaj, en azından teoride,  $\beta$ -II blokajının bronkokonstrüksiyon

etkisinin minimize edilmiş olmasıdır. Betaksolol şu anki zamanda glaukomun tedavisinde kullanılan tek kardioselektif ajandır.  $\beta$ -blokörlerin etki mekanizması; sıvı salgılanmasını azaltmak olduğu için GİB'ı azaltabilir ve bu nedenle ne olursa olsun her türlü glaukomda ve açının durumuna bakılmaksızın faydalıdır. Bunun için farmakolojik temeli kesin olmamakla beraber vakaların yaklaşık %10'unda basınç tepkisi zamanla azalır ve bu etki tedaviye başladıktan birkaç gün sonra (kısa süreli kaçış) veya birkaç ay içinde (uzun süreli kayma) meydana gelebilir. Genel bir kural olarak, halihazırda sistemik bir  $\beta$  blokör etkisi altında bulunan bir hastada topikal bir  $\beta$  blokör kullanıldığında ek bir etki de elde edilmez. Uyku esnasında, sıvı akışı günlük normal sıvı akışının yarısından az olması nedeniyle  $\beta$  blokörlerin etkisi de azdır.  $\beta$ -blokörler, brimonidin veya bir topikal karbonik anhidraz inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanıldığında, GİB'ta %15 oranında ilave bir azalma elde edilebilir, bir prostaglandin analogu ile birleştirildiğinde ise azalma daha da büyüktür (% 20) (16). B blokörlerin yan etkileri; Oküler yan etkiler; ara sıra meydana gelen alerji, korneal punktada epitelyal erozyonlar ve gözyaşı salgılanmasında azalmadır. Sistemik yan etkiler; uygulamanın ilk haftasında ortaya çıkma eğilimindedirler ve nadir olmalarına rağmen tehlikeli olabilirler.  $\beta$ -I blokoji sonucu bradikardi ve hipotansiyon şekillenebilir ve bu nedenle bir  $\beta$  blokörü reçetelenmeden önce hastanın nabızı mutlaka palpe edilmelidir.  $\beta$ -II'nin blokajı ile bronkospazm meydana gelebilir ve bu durum halihazırda mevcut olan astım veya kronik pulmoner tıkanmalarda ölümcül olabilir (16).

$\alpha$ 2 agonistleri, hem aköz sıvı salgılanmasını azaltarak hem de uveoskleral çıkışı artırarak GİB'ı azaltırlar (16). Köpeklerde uygulanan  $\alpha$ 2-adrenerjik agonisti olan apraclonidine (%0,5), anterior segmentte uygulanan lazer cerrahisinden sonra GİB' deki akut artışı dengelemek için kullanılır. GİB'nda dengesiz düşmelere ve midriyazis oluşmasına neden olmaktadır ve bunun yanında; apraclonidine kullanılan bazı köpeklerin kalp frekansında bozulmalar meydana geldiği görülmüştür (15). Diğer bir  $\alpha$ 2-adrenerjik agonisti olan brimonidine tartarat (%0,2) ise; üveoskleral drenajı arttırıp, aköz sıvı yapımında azalma meydana getirerek GİB'nda düşmeye sebep olur. Brimonidine köpeklerde GİB'nın normalden biraz daha fazla düşmesine sebep olmakta ve bundan dolayı oküler hipotansif ilaçlarla birlikte kullanılması gerekmektedir. Bunların yanı sıra günde 3 kez uygulandığında, temel fibroblast büyüme faktörünün upregülasyonunu sağlayarak optik sinirde neuroprotektif etki gösterir (17).

*Hiperozmotik Ajanlar;* Köpeklerde, akut glaukomun kısa süreli tedavisinde ve glaukomun cerrahi operasyonlarından önce GİB' nın düşürülmesinde

sistemik olarak hiperozmotik ajanlar kullanılmaktadır (18). Sistemik yoldan kullanılan hiperozmotik ajanlara en iyi iki örnek, damar içi yoldan kullanılan mannitol ile oral yolla kullanılan gliseroldür (2). GİB'nin yüksek olduğu klinik vakalarda mannitolun (%10-20), köpeklerdeki kullanım dozu 1.0-1.5 g/kg olarak hesaplanmaktadır (2). Mannitolün etkisi çok hızlı bir şekilde kendisini belli eder ve yaklaşık 5-6 saat gibi bir süre devam eder. İhtiyaç duyulan durumlarda ilk uygulamadan 4 saat sonra tek bir uygulama daha yapılabilir. Ancak; mannitolün tüm bu etkisine rağmen uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. Çünkü; bu hiperozmotik ajanın güçlü etkisinin yanında toksik özelliği de mevcuttur. Metoksifluran ile anesteziye alınmış hastalarda, pulmoner ödeme sebep olduğu için ve bundan kaynaklı ölümler meydana getirebildiği için mannitol kullanılmamalıdır (18). Gliserolün ağız yolundan verilme dozu ise 1-2 g/kg'dır, tadı kötü olduğu için gliserol içirilen köpekler sıklıkla kusarlar (2). Emetik etkinin meydana gelmemesi için, uygulanacak doz 2-3 kat azaltılıp ve de soğuk gıdalarla verilmesi önerilmektedir. Gliserol kullanımında unutulmaması gereken en önemli şey ise, diyabetli hastalar için kontrendike olduğudur (18).

*Parasempatomimetikler;* Bu grup antiglaukomatöz ilaçlar, kolinerjik agonistler veya miyotikler olarak da adlandırılmaktadır (19). Anterior segmentin şiddetli yangıları ile ilişkili glaukom tipleri hariç, köpek glaukomlarının önemli bir bölümünün tedavisinde parasempatomimetiklerden yararlanılmaktadır (2). Karbonik anhidraz inhibitörleri ve  $\beta$ -adrenerjik antagonistleri ile kombine edildiğinde, primer glaukomların uzun süreli tedavisinde kullanılabilir. Kolinerjik miyotikler, parasempatik sinir sistemini taklit edici ve güçlendirici bir etki gösterirler ve pupilla ve siliyar kasların kasılmasını sağlarken aynı zamanda da trabeküler ağdan aköz sıvı drenajının artmasını da sağlamaktadırlar. Etki alanlarına göre iki gruba ayrılırlar; (I) Direkt Etkiler; Nöromusküler bileşkeyi direkt etkileyerek efektör kasları uyarırlar. Pilocarpin, Karbakol ve Asetilkolin bu gruba örnek olarak verilebilir. (II) İndirekt Etkiler; Bu grup ilaçlar asetilkolini yıkan kolinesterazı inhibe ederek etki gösterirler. Fizostigmin ve Ekotiofat bu gruba örneklerdir (19).

Miyotikler; konjunktiva, iris, intraskleral pleksus damarlarında ve aköz venlerde vazodilatasyona sebep olur. Ayrıca; miyotikler mevcut olan iritis tablosunu şiddetlendirebilir ve bunun yanında iyileşmiş olan iritisi tekrar nüks ettirir ve aköz sıvı içerisindeki protein yoğunluğunu artırır ve kullanımlarında bu yan etkilerin göz ardı edilmemesi gerekmektedir (20,5).

Pilocarpin, dünya genelinde miyotik etkisi nedeniyle glaukom hastalarında en çok kullanılan parasempatomimetik ajandır, pilokarpin

direkt etki ile muskarinik reseptörleri agonize eder, muskarinik reseptörlerin görevlerini şu şekilde özetleyebiliriz; pupiller sfinkter kasını kasarak miyozise neden olurlar ve böylece periferal iris trabekülünden uzaklaşır (kapalı açılı glaukomun tedavisinde bu etkiden yararlanılmaktadır.), siliyar kasın uyarılmasıyla akomodatif miyopi ortaya çıkar, siliyar cismin longitudinal kasını, bu sayede de sklera mahmuzunu gerdirerek trabeküler ağdan aköz sıvı geçişini arttırır. Kas liflerinin trabeküler ağ ve Schlemm Kanalı'nın iç duvarıyla anatomik bağlantıları vardır, bu sayede kanal çaplarında artış meydana gelir (geniş açılı glaukom tedavisinde bu etkiden yararlanır), siliyar kasın kasılmasıyla kas demetleri arasındaki boşluk silinir, aköz sıvının uvea-skleral yolu böylece tıkanmış olur. Bu yüzden muskarinik ilaçların prostaglandin analogları ile birlikte kullanımında aditif etkinlik düşük olmaktadır ve lakrimal sekresyon artmaktadır. (19). Parasempatomimetikler; I-Kolinerjik agonistlerin kullanımı ile siliyar cisim konjesyonu ve kan-aköz sıvı bariyerinin yıkımı sonucunda damar permeabilitesinde artış gözlenmektedir. Bu yüzden aşağıdaki glaukom tiplerinde parasempatomimetik ilaçların kullanılmaması gerekir (19): Üveitik glaukom, Neovasküler glaukom, Kan-aköz sıvı bariyerinin bozuk olduğu diğer durumlara eşlik eden glaukomlar, Fakomorfik glaukom, İris-lens diyaframının öne itildiği diğer durumlarda ve Malign glaukomda kullanılmamalıdır

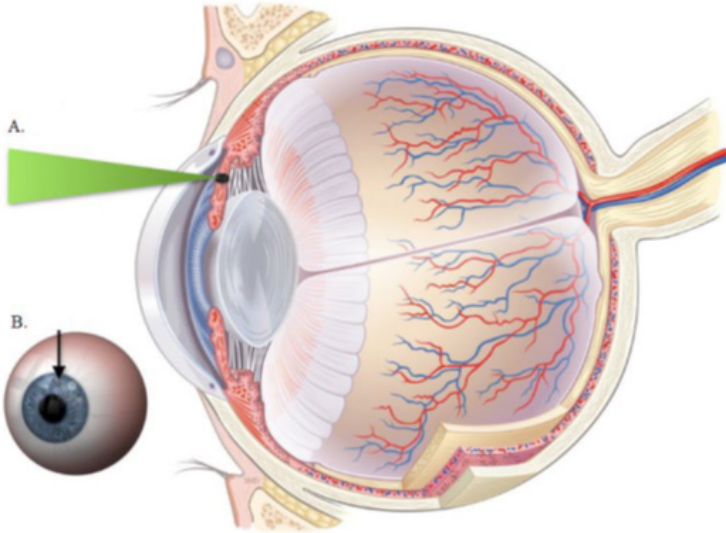
*Prostaglandinler;* Prostaglandinlerin, GİB'ı üzerindeki bu etkisini ise aköz sıvının üveoskleral drenajını %15 gibi bir oranda arttırarak sağladığı düşünülmektedir. Prostaglandin analoglarından olan “Latanoprost (%0,005)”, “Travoprost (%0,004)” ve “Bimatoprost (%0,03)” günümüzde glaukomun medikal tedavisinde kullanılan topikal ajanlardır. Ancak, prostaglandin analoglarının kullanımı bazen üveitise neden olabilmektedir. Bu nedenle prostaglandin analoglarının kullanımından önce gözün halihazırda yangılı olup olmadığı ve eğer yangılı ise bu yangının lokalizasyonu mutlaka değerlendirilmelidir (21; 22).

*Sistemik ve Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri;* Sistemik yoldan verilen karbonik anhidraz inhibitörleri, köpek glaukom türlerinin hemen hepsinde kullanımında olumlu sonuçlar vermektedir (2) ve bu nedenle karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanımı, köpek glaukomlarında yaygındır. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin yaygın olarak kullanılanları “Asetazolamid”, “Ethoksizolamid”, “Diklorfenamid” ve “Methazolamid” tir ve bunlar etkilerini aköz sıvı üretimini baskılayarak gösterirler. Aköz sıvı üzerindeki bu etkilerini ise karbonik anhidraz enziminin aktivitesini bozarak oluştururlar (23).



### 3.2. Lazer Prosedürleri

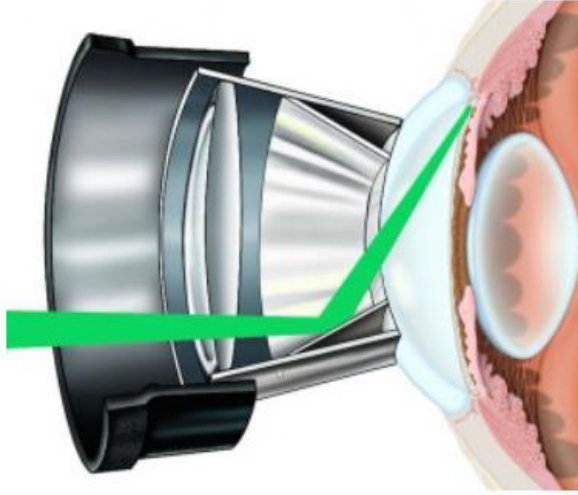
*Lazer İridotomi*; Lazer iridotomi; primer dar/kapalı açılı glaukomda pupiller bloğu olan gözlerin rahatlatılmasında, açılı kapanmasına *anatomik* predispoze olan gözlerin profilaksisinde, afak ve psödo-fak pupiller blok durumlarında, iris bombeleşmesi ile beraber seyreden pupiller seklüzyonda, kronik veya sekonder açılı kapanması vakalarında ve spesifik olarak da imperfore cerrahi iridektominin tedavisinde, invaziv işlemlerle ciddi koroidal efüzyon geliştiği nanofthalmik gözlerin tedavisinde, siliyar blok glaukomunda diğer gözün profilaktik tedavisinde (24), akut veya kronik kapalı açılı glaukomda, akut atak geçirmiş hastaların diğer gözlerine profilaktik olarak, gonyoskopide kapanabilir açılı tanımlanmışsa (plato iris), nanofthalmusta, malign glaukomda, yaygın posteriyor sineşide, fakomorfik glaukomda endikedir (19). Lazer iridotomide, Kulak zarı metodu ve yontma metodu olmak üzere iki yöntem tarif edilmektedir.



**Şekil 13.** (A). Lazer İridotomi esnasında lazer uygulanması ve (B). Lazer İridotomi sonrası oluşan görüntü (28).

*Lazer Trabeküloplasti*; Lazer trabeküloplasti, ilk veya medikal tedaviye ek tedavi olarak kullanılabilir. Sadece geniş açılı glaukomlarda endikedir. Trabeküler ağdan dış akım direncini azaltmaya yönelik bir işlemdir. Etkinliğini nasıl gösterdiği halen bilinmemesine rağmen, lazer yanıklarının yarattığı

kontraksiyonun trabeküler ağ aralarını açtığı ve/veya lazerin trabeküler ağ hücrelerini aktive ettiği düşünülmektedir (19). Etkinliği üzerinde farklı çalışmalar vardır, ilk defa uygulandığında GİB düşürücü etkisi %70-90 arasında değişmektedir, ancak zamanla etkinliğinde azalma olmaktadır (19). Lazer trabeküloplasti; medikal tedaviye uyumsuz primer geniş açılı glaukom hastalarında, psödoeksfoliasyon glaukomu ve pigmenter glaukom gibi medikal tedaviye cevap vermeyen sekonder glaukom hastalarında endikedir (24).



**Şekil 14.** Lazer trabeküloplastide, gonyoskopi lensi yerleştirilmesi ve lazer uygulanması (28)

*Lazer Gonyoplasti ve İridoplasti;* Lazer gonyoplasti veya periferal iridoplasti; lazer trabeküloplastisi için trabeküler ağın görünürlüğünü kolaylaştırmak için periferal ön kamara açısını derinleştirmekte, plato iris sendromunun tedavisinde, medikal tedaviye cevapsız açı kapanması glaukomu atağında iridotomi uygulanamadığında, primer kapalı açılı glaukomdan kaynaklanan yakın zamanda oluşmuş periferal ön sineşinin (bir yıldan daha az) yok edilmesinde endikedir (24). Gonyoskopide açının dar veya kapanabilir olduğu durumlarda açığı genişletmek amacıyla yapılır. Argon lazer ile 200-500 µm spot çapı ve 150-500 mW güçte 0.1-0.2 saniyelik 360 derece atışlar yapılır (19). Lazer iridoplasti veya pupilloplastisi; iridotominin uygulanmasının mümkün olmadığı medikal tedaviye cevapsız primer kapalı açılı glaukom atağında, kronik miyotik pupilin genişletilmesinde endikedir. (24).

*Lazer Sütür Lizisi*; trabekülektomiden sonraki erken postoperatif periyotta skleral trabekülektomi blebinin sıkı sütürasyonun neden olduğu yetersiz filtrasyon sonucu artan GİB' nda uygulanabilir (24).

*Gonyofotokoagülasyon*; ön kamara açısında sineşiyel kapanmanın olmadığı neovasküler glaukomda endikedir. Bu işlem bir ek tedavidir altta yatan neovaskularizasyon prosesini tedavi eden panterinal fotokoagülasyonun yerine konma tedavisi değildir (24).

*Siklofotokoagülasyon*; siliyar epitel hücrelerini işlevsiz bırakarak aköz sıvı üretiminin azaltılması prensibine dayanır. Transskleral ve endolazer yapılabilir. Özellikle afak glaukomda ve konjenital glaukomda etkin bir tedavi şekli olarak gösterilmektedir (24).



**Şekil 15.** Glaukomda kullanılan siklofotokoagülasyon probu (26).

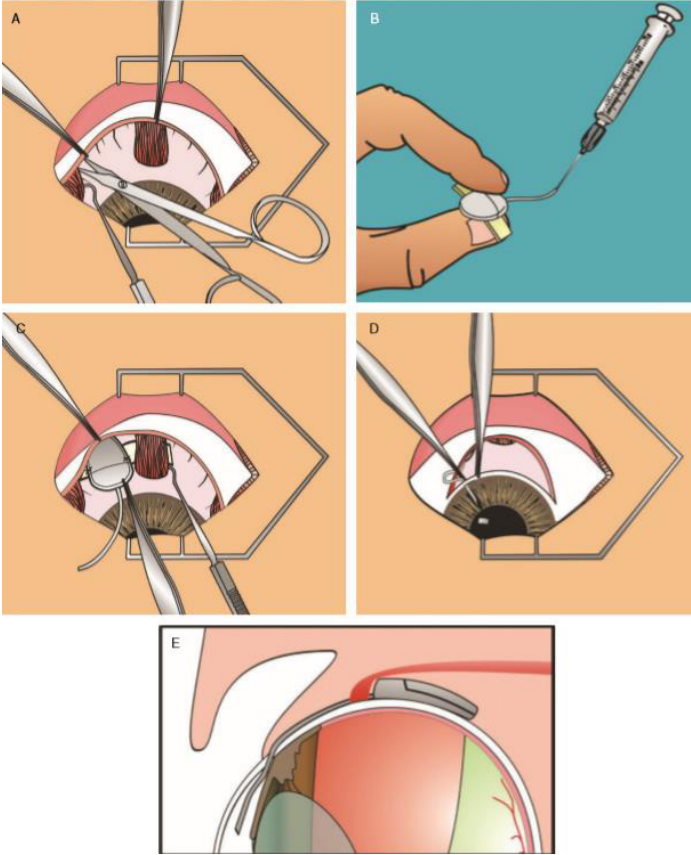
### 3.3. Operatif Tedavi

Köpeklerde primer glaukomun tedavisi için tanımlanmış cerrahi girişimleri iki başlık altında toplamak mümkündür. Bunlardan ilkinde; aköz sıvı drenajı için, göz içine ya da dışına doğru alternatif drenaj yollarının oluşturulması hedeflenir. İkinci grup altında toplanan tekniklerin ortak hedefi ise; korpus siliarede kısmi bir yıkımlanma yaratmak ve dolayısıyla aköz sıvı üretimini azaltmaktır (2).

*Anteriyör Kamaradan Yan Drenaj Yolları Oluşturulması (Anteriyör Kamara Şantları-Gonyoimplantlar)*; Krupin-Denver valfi, modifiye (valfsiz) Joseph implantı ve Ahmed valfi köpeklerde kullanılabilirliği araştırmalarla tescil edilmiş şantlardır. Mevcut gonyoimplantların daha ince ve kusursuz olarak imal edilmesi sonucunda anteriyör kamara şantlarından elde edilen başarı oranları gün geçtikçe artmaktadır. Başarı oranlarının yüksek olmasında operasyon tekniklerinde ve postoperatif bakım stratejilerinde yaşanan ilerlemeler de etkili olmuştur (2). Günümüzde en fazla Ahmed valfi kullanılmaktadır (Şekil 16). Aköz sıvının drenaj sistemindeki problemlerden kaynaklanan glaukom türlerinde kullanılabilen bir yöntemdir (25).



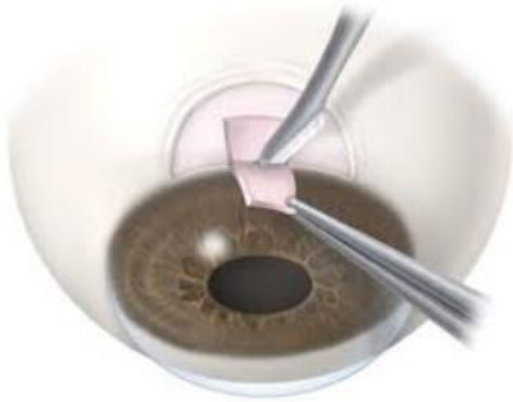
Şekil 16. Ahmed valfi (2).



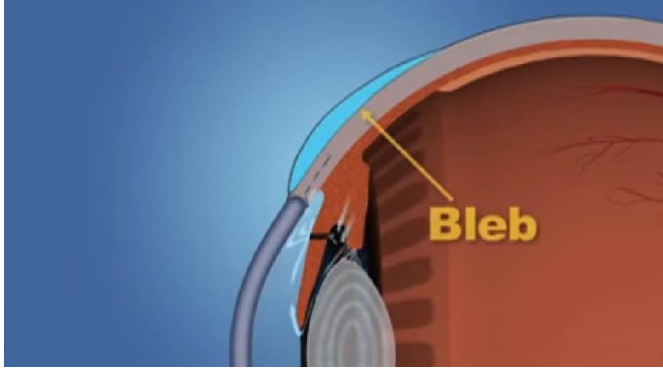
Şekil 17. Gonyoimplant yerleştirilmesi (A). Bulbar konjunktiva fornikse kadar bir kapak şeklinde kaldırıldıktan sonra, ya dorsolateral ya da dorsomedial göz çeyreği makas yardımıyla yapılan künt diseksiyon ile açığa çıkarılır. (B).

Yerleştirilmesi planlanan şant, dengeli tuzlu su ile doldurularak implantasyona hazır hale getirilir. (C). Şant gövdesi iki rektus kası arasına yerleştirilir. Eğer şantın Ahmed valfinde olduğu gibi yanal silikon uzantıları var ise, bunlar rektus kaslarının altına yerleştirilir. Şant gövdesi, bulunduğu yere 2 basit ayrı dikişle tespit edilir (emilmeyen dikiş ipi kullanılmalıdır). (D). 20-22 numara hipodermik bir iğne ile limbua punksiyon yapılarak anterior kamaraya ulaşacak uzunlukta ayarlanır (gerekirse keserek kısaltılabilir) ve bu borucuğun ucu hipodermik iğne ile açılmış olan delikten sokularak anterior kamaraya kadar ilerletilir. Silikon borucuğun sklera üzerinde kalan kısmı, tam üzerine gelecek bulbar konjunktivada hasar oluşturmaması için, otojen ya da homojen bir sklera parçası ile sarılır. (E). Postoperatif yandan görüntü, anterior kamarada uygun şekilde yerleştirilmiş şant borucuğunun konumunu göstermektedir (2)

*Trabekülektomi/Posteriyör Dudak Sklerektomi;* Trabekülektomi, glaukomda günümüzde en sık uygulanan cerrahi işlemdir. Modern trabekülektomi, yüksek başarı oranıyla güvenli ve etkin bir yöntemdir. Trabekülektomide temel amaç, trabeküler ağı bypass ederek aköz sıvının subkonjunktival alana geçişini sağlamak ve hedef GİB'na ulaşmaktır. Glaukomda trabekülektominin başarı oranı glaukomun türüne göre değişmekle birlikte genellikle %75' in üzerindedir (19). Endikasyonları; Maksimum medikal tedaviye cevap vermeyen ve lazer trabeküloplasti ile kontrol edilemeyen glaukomlarda endikedir (24).



**Şekil 18.** Trabekülektomide korneal flap oluşturulması (27).



**Şekil 19.** Konjunktival bleb oluşumu (27).

### ***3.4. Son Aşamaya Ulaşmış Primer Glaukom Vakalarının Tedavisi***

Son aşamaya gelmiş primer glaukomlu gözlerde medikal ve cerrahi tedavilerden çok sınırlı bir başarı elde edileceği için; artık görmeyen gözün estetik açıdan makul ölçülerde yerinde bırakılmasına yönelik girişimler ön plana çıkar. Bu girişimlerin oküler ağrıyı önlemesi ve bulbus okulunun normal hacmine dönmesine yardımcı olması gerekir. Bu amaçla başvurulabilecek birkaç uygulama vardır. Bunlardan birisi intravitreal gentamisin enjeksiyonu ile korpus siliarenin farmakolojik olarak yıkılmasındır. Eviserasyonu takiben intraskleral ya da intrabulbar protez (silikon küreler) yerleştirilmesi diğer bir tekniktir. Bulbus okulunun tamamen uzaklaştırılması (enüklasyon) ise uygulanabilecek son cerrahi işlemdir (2).

### **Kaynaklar**

1. Gelatt KN. Essentials of Veterinary Ophthalmology. 3rd Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2014: 249-276.
2. Gelatt KN. Essentials of Veterinary Ophthalmology (Temel Veteriner Oftalmoloji). Çev: Avki S, Sancak İG, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., 2008;s:211-256.
3. Walde I. Klassifikation des glaucomas beim hund. Tierärztliche Praxis.,1994;12:65-78.
4. Gelatt KN, Plummer CE. Color Atlas of Veterinary Ophthalmology. 2nd Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons, Inc.,2017:143-163.
5. Gelatt KN, Brooks DE, Kallberg ME. The canine glaucomas. Ed(s): Gelatt KN. Veterinary ophthalmology, vol 2, 4th edition, Blacwell, Australia.,2007:753-811.

6. Miller PE. Angle-closure glaucoma. Proc Nordic Vet Ophthalmol Meet., 2005;September:1-14.

7. Peiffer RLJ, Wilcock BP, Dubielzig RR, Whiteley HE. Fundamentals of Veterinary ophthalmic pathology. Ed(s): Gelatt KN,. Veterinary ophthalmology. 3rd edition., Williams & Wilkins, St. Louis: Lippincott;. 1999:355-425.

8. Bjerkas E, Ekesten B, Farstad W. Pectinate ligament dysplasia and narrowing of the iridokorneal angle associated with glaucoma in the English Springer Spaniel. Vet. Ophthalmol., 2002;5:49-54.

9. Shields MB, Ritch R, Krupin T. The Glaucomas: Clinical Science Ed(s): Rich R, Shields MB, Krupin T, Classifications of Glaucomas, 2nd ed., St. Louis: Mosby.1996:717-725.

10. Curtis R. Lens luxation in the dog and cat. Vet Clin N Am Sm Anim Pract., 1990;20:755-773.

11. Morris RA, Dubielzig RR. Light microscopy evaluation of zonular fiber morphology in dogs with glaucoma secondary to lens displacement. Vet. Ophthalmology.,2005;8(2):81-4.

12. Tomey KF, Traverso CE. The glaucomas in aphakia and pseudophakia. Surv Ophthalmolog.,1991;39:79-111.

13. Martin C, Kaswan R, Gratzek A, Champagne E, Salisbury MA, Ward D. Ocular use of tissue plasminogen activator in companion animals. Prog Vet Comp Ophthalmol.,1993;3:29-36.

14. Şaroğlu M. Veteriner Oftalmoloji Kedi ve Köpeklerde Göz Hastalıkları. İstanbul., Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.,2013:243-244.

15. Wilkie DA, Latimer CA (1991). Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs. Am J Vet Res.,1991;52(3):432-435.

16. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology a Systematic Approach. 6th Edition, Philadelphia: Elsevier Limited., 2007:421-430.

17. Gelatt KN, Mackay EO. Effect of single and multiple doses of % 0,2 brimonidine tertrate in glaucomatous Beagle. Vet Ophthalmos., 2002;5:253-262.

18. Lorimer DW, Hakanson NE, Pion PD, Merideth RE. The effect of intravenous mannitol or oral glycerol on intraocular pressure. Cornell Vet., 1989;79:249-258.

19. O'Dwyer P, Akova Y. Temel Göz Hastalıkları. In: O'Dwyer P, Akova Y, 3. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.,2015:566-567,611-623.

20. Carrier M, Gum GG. Effect of % 4 pilokarpine gel on normotavsi ve and glaucomatous canine eyes. Am J Vet Res., 1989;50(2):239-44.

21. Toris CB, Camras CB. Prostaglandins: A new class of aqueous outflow agents. *Ophthalmol Clin N Am.*,1997;10:335-356.
22. Ward DA. Effect of latanoprost on aqueous humor flow rate in normal dogs. *Proceeding of the 36th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists.* 2004.
23. Skorobohach BJ, Ward DA, Hendrix DVH. Effect of oral administration of methazolamide on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.*,2003; 64:183-187.
24. Hersh PS, Zigelbaum BM, Cremers SL. *Ophthalmic Surgical Procedures (Oftalmolojide Cerrahi İlkeler).* Çev: Gürelik G., Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., 2009:155-180.
25. Stubble DT, Gelatt KN, Mackay EO. In vitro flow characteristics of Ahmed and self-constructed anterior chamber shunts. *Am J Vet Res.*, 1997;58:1332-1337.
26. Spiess BM. The use of lasers in veterinary ophthalmology: Recommendations based on the literature. *Photon Lasers Med.*,2012;1:95-102.
27. Triana MI, Jones R. Trabeculectomy (Glucoma Filtration Surgery). San Antonio Eye & Face Institute. <https://sanantonioeyeinstitute.com/trabeculectomy-glaucoma-filtration-surgery/>.2020: Erişim Tarihi: 05.05.2020.
28. Butler MR, Emanuel ME, Fellman RL, Godfrey DG, Grover DS, Kornmann HL, Smith OU. Laser Iridotomy for Glaucoma. Glaucoma Associates of Texas. <http://glaucomaassociates.com/laser-treatment-for-glaucoma/laser-iridotomy-for-glaucoma/>.2014:Erişim Tarihi: 05.05.2020.
29. Leiva M, Peña T, Naranjo C. Comparison of the rebound tonometer (ICareR) to the applanation tonometer (Tonopen XLR) in normotensive dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 2006; 9(1):17-21.





# BÖLÜM X

## ***IN-OVO BESLEME***

### ***In-Ovo Feeding***

**Murat GENÇ**

*(Doç. Dr.), Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
Zootekni Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye  
e-mail: muratgenc@atauni.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-9565-0887*

#### **1. Giriş**

**K**anatlı sektörü, bilhassa başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada hayvansal protein açığının kapatılması açısından büyük öneme sahip olan ve en hızlı büyüyen tarım alt sektörüdür. Kendi içinde son derece komplike bir endüstri olan bu sektör; kuluçkahaneler, yem fabrikaları, yetiştirme çiftlikleri ve işleme tesisleri gibi birçok farklı üretim seviyesinden oluşmaktadır. Aynı şekilde türler bakımından da tavuk, hindi, ördek, bıldırcın ve kaz gibi alt birimleri bulunmaktadır. (1-4)

Kanatlı endüstrisinde hem et, hem de yumurta amaçlı üretimde istenilen verim seviyesine ulaşmak, günlük civciv üretimine yani damızlıkçı işletmelerin başarısına bağlıdır. Kanatlı sektörünün en önemli birimi olan bu işletmelerin başarı analizinde, kuluçka sonuçlarına dair göstergeler oldukça büyük önem taşımaktadır. (1,5)

Günümüzde kuluçka teknolojisinde modern yöntemler kullanılmasına rağmen, kuluçka randımanında belirli oranlarda kayıplar halen devam etmektedir. Bu kayıplara yol açan temel nedenler genetik yapı; sürüdeki erkek dişi oranı; damızlık hayvanların yaşı, canlı ağırlığı, beslenme şartları ve sağlık koşulları; yumurta kalitesi ve depolama şartları; makineye bağlı hatalar ve mikroorganizma kontaminasyonudur. (6-12)

Kuluçka performansında etkili olan ve civciv çıkım başarısını düşüren bir diğer faktör de embriyoların besin madde ihtiyaçlarının karşılanamamasıdır.

Yüksek büyüme hızına sahip kanatlıların gerek kuluçka döneminde, gerekse çıkış sonrası dönemde besin madde gereksinimleri oldukça fazladır. Bu nedenle hem embriyonal gelişim döneminde, hem de çıkış sonrası yaşamlarının erken dönemlerinde besin madde ihtiyaçlarının dengeli ve eksiksiz şekilde karşılanması gerekmektedir. (13,14)

Kanatlılarda kuluçka döneminde embriyoların tek besin kaynağı, yumurta içerisinde bulunan besin maddeleridir. Ticari kanatlı işletmelerinde hayvanlara uygulanan yoğun seleksiyon sonucunda embriyoların metabolik hızı yükselmiş ve bu yükselişle paralel olarak besin madde gereksinimleri de artmıştır. Yumurtalar yapılarının gereği dış çevreden ilave besin maddesi alamamaktadır. Bu nedenlerle embriyonun gelişmesi için gerekli olan protein ve enerji gibi besin maddelerinin yumurtanın oluşum aşamasında yumurtaya geçmesi ve birikmesi gerekmektedir. Besin madde ihtiyacının karşılanamaması embriyonik gelişim, çıkış gücü ve çıkış sonrası performans gibi parametreler üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. (15) Bu durum hem kuluçka randımanının artırılması, hem de çıkış sonrası hastalık ve ölüm oranlarının azaltılması için yapılan araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. (16) Yürütülen bu araştırmalar sonucunda inkübasyon dönemlerinde yumurtaların farklı bölgelerine çeşitli maddelerin solüsyon şeklinde verildiği “*in-ovo*” besleme konusu gündeme gelmiştir. Yumurta içi besleme olarak da bilinen bu teknik, 1970’li yıllarda başlamış olup, Uni ve Ferket (17,18) tarafından geliştirilmiş ve patenti alınmıştır. (12,14,19,20)

*In-ovo* yöntemi, temel olarak kuluçka döneminin herhangi bir zamanında dömlü yumurtalara protein, karbonhidrat, vitamin, mineral, hormon, antikor ve bazı besin katkı maddeleri (propolis, arı sütü, probiyotik, prebiyotik vb.) içeriklerine sahip solüsyonların enjekte edilmesi esasına dayanmaktadır. (12,15,21,22) *In-ovo* besleme alanındaki çalışmalar sonucunda özellikle son 10 yılda pratiğe aktarılabilecek başarılar sağlanmıştır. Nitekim günümüzde etlik piliçlerin çok büyük bir kısmı (yaklaşık %95’i) *in-ovo* enjeksiyon yöntemi ile aşılanmaktadır. Ayrıca saatte  $\geq 70.000$  yumurta başlıklı *in-ovo* cihazlar kullanılarak, başta Marek (MD) aşısı olmak üzere çeşitli aşılamalarda alternatifi olmayan bir uygulama olduğu görülmektedir. (12)

## 2. *In-Ovo* Besleme Tekniğinin Amacı

Embriyo gelişimi, döllenme işleminden civcivin yumurta kabuğunu delerek dışarıya çıkıncaya kadar geçirdiği tüm dönemleri kapsar.

Embriyonik sağlık, kanatlıların büyüme ve gelişmesinde kritik bir rol oynar ve inkübasyon döneminin sonlarına doğru besin maddelerinin eksikliklerine bağlı olarak embriyolarda yaklaşık %5'lik bir kayıp (embriyo ölümleri) gerçekleşir. (4,23)

Civciv embriyoları, inkübasyon esnasında ihtiyaçları olan tüm besin maddelerini içinde buldukları yumurtanın ak ve sarısından karşılamaktadır. Anaç tarafından tüketilen makro (hormon, antikor ve protein gibi) ve mikro (karotenler) besin maddeleri ilk olarak yumurta sarısında birikmekte ve inkübasyon esnasında döllu yumurtada gelişen embriyonun dokularına transfer olmaktadır. (24) Yapılan bir çalışma sonucunda embriyo dokularındaki mevcut birikimin, çıkıştan sonra en az 2-4 hafta daha civcivi etkilediği tespit edilmiştir. (25)

Kuluçka sırasında besinler yumurta sarısından, yumurta sarısı zarı ve onu çevreleyen damarlar aracılığıyla embriyoya geçmektedir. (26) Embriyo, yumurta sarı kalıntısını inkübasyonun son günlerinde karın boşluğuna doğru çekmektedir. Karın boşluğuna alınan yumurta sarı kalıntısı, civcivler yem tüketinceye kadar yedek besin deposu olarak kullanılmaktadır. (27)

Yumurtadan yeni çıkmış civcivler embriyonal dönemin sonlarına doğru almış oldukları yumurta sarı kalıntısı miktarına bağlı olarak, ilk 24-48 saat boyunca yem tüketmeseler bile idare edebilirler. Ancak genellikle birkaç saat içerisinde yem tüketme alışkanlığını kazanacak düzeye gelirler. Bu hayvanlar kuluçkadan çıktıktan sonra tamamen kurumaları, aşılınmaları, karton kutulara yerleştirilmeleri ve üretim çiftliklerine taşınmaları nedeniyle saatlerce yeme ulaşamamakta ve bu dönem zarfında yalnızca embriyonal dönemde aldıkları besin maddelerini kullanmaktadır. Bu süreçte ilk beslemenin gecikmesi civcivlerin genel gelişimlerini ve bağışıklık yeterliliklerini de olumsuz olarak etkilemektedir. Bu etkinin düşürülmesi için erken dönemde (kuluçka sırasında) iyi bir beslemeye ihtiyaç vardır. (4,23)

Başarılı bir kuluçka faaliyeti, yüksek kalitede civcivler elde etmek ve çıkış sonrası maksimum verim performansına ulaşabilmek için embriyonun hem kuluçka döneminde, hem de çıkış sonrası ilk günlerde sarı kesesinden başarılı bir şekilde istifade etmesi büyük önem arz etmektedir. Yumurta sarısının besin madde içeriği, damızlık sürünün yaşının artmasına bağlı olarak olumsuz olarak etkilenmektedir. Besinmadde içeriğindeki bu değişim embriyonal gelişim, kuluçka sonuçları, civciv kalitesi ve çıkış sonrası performansları düşürme potansiyeline sahiptir. Diğer taraftan, sarı kesesinin embriyo tarafından kullanımı da damızlık sürünün yaşı ve kuluçka koşulları gibi bazı faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu

noktada sarı kesesinin besin madde içeriğinde ve kullanımındaki değişimlere bağlı olarak kuluçka ve çıkış sonrası performanslardaki aksaklıkların ortadan kaldırılabilmesi için *in-ovo* besleme uygulamaları büyük önem kazanmaktadır. (4,28)

### 3. *In-Ovo* Enjeksiyon Bölgeleri

Bu teknikte, genellikle yumurtanın hava boşluğuna enjeksiyon yapılmasına rağmen; albümin, amniyotik sıvı/kese ve yumurta sarısı gibi farklı bölgeler de kullanılmaktadır. (18,29-31) Yapılan çalışmalar sonucunda enjeksiyon için en uygun yerin neresi olduğu hakkında farklı önerilerde bulunulmuştur. Örneğin Ohta ve Kidd (2001), en uygun enjeksiyon yerinin sarı kesesi (32); Uni ve Ferket (2004) amniyotik sıvı (18), Bozbay ve ark. (2016) hava boşluğu (31) olduğu sonuçlarına varmışlardır. Bazı yazarlar ise embriyonik gelişimin başlangıcında amniyotik kesenin, ilerleyen dönemlerinde ise sarı kesesinin daha uygun olacağını belirterek, uygulanma zamanına göre yumurtaların farklı bölgelerinin kullanılmasının gerekli olduğunu savunmuşlardır. (33) Benzer şekilde Abdulqader ve ark. (2017), besin maddelerinin yüksek sindirilme derecesine sahip olması nedeniyle sarı kesesinin *in-ovo* besleme için uygun bir yer olduğunu fakat kuluçkanın çıkış döneminde (son 3 gününde) yumurta sarısının civciv tarafından abdomene çekilmeye başlamasından dolayı hava boşluğu ve amniyotik kese gibi farklı bölgelere uygulanmasının daha doğru bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. (15)

### 4. *In-Ovo* Enjeksiyon Zamanı

Kanatlılarda üreme, kuluçkalık yumurta üretimi ve bu yumurtalardan kuluçka işlemi ile civciv çıkarılmasını kapsamaktadır. Bu hayvanlarda memelilerden farklı olarak embriyo gelişiminin büyük bir çoğunluğu yumurtalamadan sonra dış ortamda gerçekleşmektedir. Kuluçka olarak isimlendirilen bu yöntem, yumurtlayan hayvanın türüne bağlı olarak değişik sürelerde tamamlanır. Kuluçka faaliyeti doğal ve makine ile olmak üzere iki farklı şekilde incelenir. Doğal kuluçka, yumurtlayan dişinin civciv çıkımı için gerekli olan sıcaklık, nem, havalandırma ve çevirme işlemlerini yumurta üzerine yatarak içgüdüsel olarak sağlamasına denir. Makineli kuluçka ise sıcaklık, nem, havalandırma ve yumurta çevirme işlemlerinin elektrikli dijital paneller kullanılarak üretilen tam otomatik makinelerle sağlanarak civciv çıkarılmasına denir. Günümüzde profesyonel kanatlı işletmelerinde oda tipi

kuluçka makineleri kullanılarak, aynı anda binlerce dömlü yumurtadan yüksek randımanda verim elde edilebilmektedir.

**Tablo 1:** Yetiştiriciliği Yapılan Bazı Kanatlı Türlerinde Kuluçka Süreleri (4)

<b>Kanatlı Türü</b>	<b>Kuluçka Süresi (gün)</b>
Tavuk	21
Hindi	28
Ördek (Pekin ve Mallard)	28
Ördek (Muskovy)	35-37
Kaz	28-34
Sülün	28
Bobwhite bıldırcını	23-24
Japon Bıldırcını	17-18
Keklik	23-24
Güvercin	17 gün
Deve kuşu	42

Literatür taramaları sonucunda etlik piliç (broiler), yumurtacı tavuk, bıldırcın, ördek, kaz, sülün, hindi ve keklik gibi farklı tür kanatlı yumurtaları ile yapılan *in-ovo* çalışmalarında enjeksiyon uygulamalarının ön gelişim döneminden önce (inkübasyondan önce), ön gelişim döneminin ortasında (inkübasyonun ortasında) ve ön gelişim döneminden sonra (çıkış döneminden önce) olmak üzere farklı zamanlarda yapıldığı tespit edilmiştir.

**Tablo 2:** Farklı Kanatlı Türleri ile Yürütülen Bazı *In-Ovo* Çalışmalarında Enjeksiyon Uygulanma Zamanı

Yazar(lar)	Yayın Yılı	Kanatlı Türü	<i>In-Ovo</i> Enjeksiyon Uygulanma Zamanı
Al-Daraji ve ark. (34)	2012	Bıldırcın	İnkübasyondan önce
Genç ve ark. (35)	2019	Bıldırcın	İnkübasyondan önce
Vadiei (36)	2017	Etlik Piliç	İnkübasyonun 18. günü
Bozbay ve ark. (31)	2016	Etlik Piliç	İnkübasyonun 18. günü
Zhai ve ark. (37)	2011	Etlik Piliç	İnkübasyonun 18. günü
Sobolewska ve ark. (38)	2017	Yumurtacı Tavuk	İnkübasyonun 12. günü
Huang ve ark. (39)	2021	Yumurtacı Tavuk	İnkübasyonun 11. günü
Asa ve ark. (40)	2022	Yumurtacı Tavuk	İnkübasyonun 17½. günü
Chen ve ark. (41)	2009	Ördek	İnkübasyonun 23. günü
Nowaczewski ve ark. (42)	2012	Ördek	İnkübasyonun 12, 13, 15, 17 ve 20. günleri
Gaafar ve ark. (43)	2013	Ördek	İnkübasyonun 12. günü
Tangara ve ark. (44)	2010	Ördek	İnkübasyonun 12. günü
Baykalir ve ark. (45)	2021	Kaz	İnkübasyonun 11, 18 ve 25. günleri
Li ve ark. (46)	2023	Kaz	İnkübasyonun 24. günü
Yu ve ark. (47)	2018	Kaz	İnkübasyonun 15. günü
Barnhouse ve ark. (48)	2011	Sülün	İnkübasyondan önce
Foye ve ark. (49)	2006	Hindi	İnkübasyonun 19. günü
Enzmann ve ark. (50)	2013	Hindi	İnkübasyonun 24. günü
Stasiak ve ark. (51)	2021	Keklik	İnkübasyonun 12. günü

## 5. *In-Ovo* Besleme Uygulamasının Sağladığı Avantajlar

### 5.1. Çıkış Gücü ve Cıvciv Büyümesi

Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında, *in-ovo* beslemenin embriyonal dönem ölümlerini azaltarak cıvciv çıkış gücünü artırdığı ve yumurtadan çıkan cıvcivlerin büyümesini hızlandırdığı sonuçlarına varılmıştır. Örneğin Tangara ve ark. (2010), dömlü ördek yumurtalarına inkübasyonun 23. gününde *in-ovo* karbonhidrat ve argininin takviyesinin glikojen rezervlerini artırarak perinatal büyüme için gerekli enerjiyi sağladığı ve bu durumun kuluçka performansını yükselttiğini belirlemişlerdir. (44) Nowaczewski ve ark. (2012) kuluçkalık yumurtalara *in-ovo* C vitamini enjeksiyonunun ölü ve yumurtadan çıkmamış

embriyo oranlarını azaltarak kuluçka kabiliyetini iyileştirdiğini saptamışlardır. (42) Baykalir ve ark. (2021) ise *in-ovo* dekstroz + C vitamini beslemesinin civciv çıkım gücünü istatistiksel olarak artırdığını tespit etmişlerdir. (45) Singh ve ark. (2016) yaptıkları *in-ovo* çalışmada inkübasyonun 12. gününde raffinoz enjeksiyonunun kuluçka randımanını artırdığına dair bulgular elde etmişlerdir (52). Gaafar ve ark. (2013) Muscovy ördeklerinin yumurtalarına *in-ovo* amino asit verilmesinin perinatal büyümeyi hızlandığı ve civciv çıkım ağırlıklarını artırdığını tespit etmişlerdir. (43) Karageçili ve Karadaş, (2017), maternal ve *in-ovo* antioksidan besleme ile embriyonun ihtiyaç duyduğu antioksidan miktarının artırılmasının, embriyo dokularındaki antioksidan miktarını yükselterek yaşama gücünü ve civciv çıkış ağırlığını olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir. (12) Al-Daraji ve ark. (2012), bıldırcın yumurtalarına inkübasyondan önce *in-ovo* L-arginin enjeksiyonunun, hem civciv çıkım oranını, hem de çıkan civcivlerin canlı ağırlığını pozitif yönde etkilediğini saptamışlardır. (34) Tako ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada damızlık etlik piliçlerden elde edilen döller yumurtalara *in-ovo* karbonhidrat ilavesi yapılmış ve bu yumurtalardan çıkan civcivlerin canlı ağırlıkları, kontrol grubundan (*in-ovo* yapılmamış) önemli derecede fazla bulunmuştur. (53) Kadam ve ark. (2008) broyler döller yumurtalarının sarı kesesine *in-ovo* olarak % 2.5, % 5, % 7.5 ve % 10 oranlarında threonin amino asidi uygulamışlardır. Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre *in-ovo* amino asit takviyesi yapılan tüm gruplarda civciv/yumurta ağırlığı oranı, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu oranın % 7.5 threonin grubunda, diğer *in-ovo* gruplarından (%2.5, % 5, % 10) daha yüksek olduğu belirlenmiştir (54).

### **5.2. Pazarlama & Kesim Ağırlığı ve Karkas Kalitesi**

Li ve ark. (2023) kuluçkalık kaz yumurtalarına *in-ovo* maltoz ve sükröz enjeksiyonunun günlük canlı ağırlık artışı (GCCA) ve yemden yararlanma oranını (YYO) pozitif yönde etkilediğini ve bu yumurtalardan çıkan civcivlerin daha iyi bir büyüme performansı göstererek pazarlama ağırlıklarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. (46) Al-Daraji ve ark. (2012) *in-ovo* L-arginin ile beslemenin ilk canlı ağırlık (7 günlük), yemden yararlanma oranı (YYO), son canlı ağırlık (42 günlük) ve karkas ağırlığını olumlu yönde etkilediğini tespit etmişlerdir. Ayrıca bu yöntemin karın iç yağ miktarında azalma ve göğüs, but, kanat ağırlıklarında artış sağladığı da belirtilmiştir. (34) Başka bir çalışmada broiler yumurtalarına antioksidan ve karbonhidrat ilavesinin büyüme



performansını iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. (40) Foye ve ark. (2006) *in-ovo* beslenen civcivlerin kuluçka sonrasında daha fazla enerji rezervleri ve dolaşımdaki büyüme faktörlerine sahip olduğunu ve bunun da kuluçka sonrası büyümeyi hızlandırdığını belirtmişlerdir. (49) Gaafar ve ark. (2013) Muscovy ördek yumurtalarına *in-ovo* amino asit karışımı enjeksiyonunun kuluçka sonrası performansı artırabileceği ve hızlandırabileceği sonucuna varmışlardır. (43) Zhai ve ark. (2011) kuluçkalık broyler yumurtalarına ticari bir seyreltici ile ve uygun hacimde *in-ovo* karbonhidrat enjeksiyonu takviyesinin büyümeyi ve besin kullanımını desteklemek için kullanılabileceğini belirlemişlerdir. (37) Vadiiei (2017), etlik piliçlerde *in-ovo* karbonhidrat beslemesinin büyüme performansı ve göğüs eti üzerinde önemli etkilerinin olduğunu tespit etmiştir. (36) Chen ve ark. (2009) kuluçkalık ördek yumurtalarına *in-ovo* glutamin ve karbonhidrat enjeksiyonunun, pektoralis kütlelerini (göğüs bölgesini) artırarak karkas kalitesini iyileştirdiğini saptamışlardır. (41) Stasiak ve ark. (2021) *in-ovo* prebiyotik ve sinbiyotik beslemesinin göğüs kaslarındaki liflerin sayısı, yoğunluğu ve çapı üzerinde olumlu etkiler sağladığını tespit etmişlerdir. (51)

### 5.3. Organ Gelişimi

Vadiiei (2017), etlik piliçlerde *in-ovo* karbonhidrat uygulamasının, sindirim sistemi ve organlarının morfolojik, fiziksel, hücrel ve enzimatik gelişimi üzerinde önemli etkilerinin olduğunu belirlemişlerdir. (36) Benzer şekilde Chen ve ark. (2009) *in-ovo* glutamin ve karbonhidrat enjeksiyonunun bağırsak gelişimi ve sindirim kapasitesini iyileştirdiğini tespit etmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre ince bağırsak ve bezli mide ağırlıkları *in-ovo* yapılan gruplarda, kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artış göstermiştir. (41) Sobolewska ve ark. (2017) *in-ovo* prebiyotik beslemesinin duodenal villus genişliğini ve sindirilebilirliği artırdığını belirtmişlerdir. (38) Smirnov ve ark. (2006), embriyonun son dönem gelişiminde enerji kaynağı olarak *in-ovo* karbonhidrat kullanılmasının ince bağırsak üzerine besleyici etkiye sahip olan goblet hücrelerinin gelişimine katkı sağladığını bildirmişlerdir. (55) Al-Daraji ve ark. (2012) *in-ovo* L-arginin enjeksiyonunun karaciğer, kalp ve taşlığın oransal ağırlıklarını artırdığını saptamışlardır. (34) Gaafar ve ark. (2013) *in-ovo* amino asit enjekte edilen gruplardaki ördeklerin karaciğer ağırlığı/canlı ağırlık oranının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca 0.50 ml amino asit enjekte edilen erkek grubunun ve 0.75 ml amino asit enjekte edilen dişi grubunun lenfoid organlarının, enjekte edilmeyen kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha ağır olduğunu da saptamışlardır. (43)

#### 5.4. Davranış ve Stres

Huang ve ark. (2021) yumurtacı tavuklara *in-ovo* serotonin hormonu takviyesinin hem adrenerjik, hem de serotonerjik sistemleri değiştirebileceğini ve böylelikle tüy yolma gibi davranış bozukluklarının azaltılarak kontrol altına alınabileceğini tespit etmişlerdir. (39) Asa ve ark. (2022) antioksidan enjekte edilen broiler yumurtalarından çıkan civcivlerin karaciğer dokularındaki antioksidan aktivitesinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada depolanan kuluçkalık yumurtalara karbonhidrat+antioksidan enjeksiyonunun ise hem glikojen depolarının azalmasını önleyerek, hem de doymamış lipidlerin korunmasını artırarak antioksidan kapasiteyi yükselttiği ve kuluçka dönemindeki stresin azaltılmasını sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. (40) Genç ve ark. (35) dömlü Japon bıldırcını yumurtalarına *in-ovo* rutin enjeksiyonunun çıkan civcivlerin antioksidan bileşenleri üzerinde etkili olduğu ve kuluçkanın yol açtığı oksidatif stresinin zararlı etkilerini azaltarak sağlıklı bir bağışıklık sistemi için fayda sağladığını belirtmişlerdir. (35) Singh ve ark. (2016) broiler yumurtalarına inkübasyonun 12. gününde rafinoz enjeksiyonunun, çıkan civcivlerde bağışıklık sistemlerini güçlendirdiğini tespit etmişlerdir. (52)

#### 6. Sonuç

Erken dönem besleme uygulamalarında temel amaç, embriyo ve civciv gelişimini destekleyerek performansı yükseltmektir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre *in-ovo* beslemenin kuluçka performansının yanı sıra civcivlerin kalitesi, yaşama gücü ve ileriki yaşlardaki performanslarını olumlu yönde etkilediği ve böylelikle kanatlı sektörde kârlılığın artırılmasına yönelik olumlu sonuçlar sağlayabileceği belirlenmiştir. Ayrıca embriyonal dönemde yapılan besin maddeleri takviyesi, özellikle damızlık hayvanların hatalı beslenmesine bağlı olarak kuluçka randımanı ve civciv kalitesindeki düşüşlerin önlenmesi açısından daha da önem kazanmaktadır.

#### Kaynaklar

1. King' Ori A: Review of the factors that influence egg fertility and hatchability in poultry. Int J Poult Sci. 2011; 10(6):483-492.
2. Lauková A, Strompfová V, Plachá I, Čobanová K, Faix S, Simonová MP. Beneficial effect of enterocin M-producing, probiotic strain *Enterococcus faecium* AL41 in model experiment with hens. GJASR. 2015;3(1):206-213.

3. Yadav AS, Kolluri G, Gopi M, Kumaragurubaran K, Malik SY, Dhama K. Exploring alternatives to antibiotics as health promoting agents in poultry- a review. *J Exp Biol Agr Res.* 2016;4(3S):368-383.

4. Türkoğlu M, Sarıca M. *Tavukçuluk Bilimi (Yetiştirme, Besleme, Hastalıklar)*. Bey Ofset Matbaacılık, Ankara. 5. Basım (2018).

5. Ogbu OC, Oguike MA. Hatchability of fertile eggs in poultry industry. *J Sustain Agric.* 2018;12(1):107-123.

6. Narushin VG, Romanov MN. Egg physical characteristics and hatchability. *J Wrld's Poult Sci.* 2002;58:297-302.

7. Petek M, Baspınar H, Ogan M. Effects of egg weight and length of storage on hatchability and subsequent growth performance of quail. *S Afr J Anim Sci.* 2003;33:242-247.

8. Abiola SS, Meshioye OO, Oyerinde BO, Bamgbose MA. Effect of egg size on hatchability of broiler chicks. *Arch Zootech.* 2008;57:83-86.

9. Erensayın C, Başer E, Aktan S, Küçükyılmaz K. Japon bildircinlarında erkek dişi oranının üreme performansı üzerine etkisi. *Hay Araş Derg.* 2002;12(1):51-54.

10. Narahari D, Mujeer KA, Rajini RA. Pre-oviposition factors influencing the fertility and hatchability in Japanese quail. *Indian J Anim Sci.* 2002;72(9):756-761.

11. Wilson HR. Crak your hatchability problems. *Int Hatch Pract.* 1996; 29-39.

12. Karageçili MR, Karadaş F. Anaçların (maternal) ve/veya yumurta içi (in ovo) antioksidan beslemenin kanatlılarda gen ekspresyonu ve performans için önemi. *YYÜ Tar Bil Derg.* 2017; 27(2):276-284.

13. Yair R, Shahar R, Uni Z. In ovo feeding with minerals and vitamin D3 improves bone properties in hatchlings and mature broilers. *Poult Sci.* 2015;94(11):2695-2707.

14. Açıköz Z, Kırkpınar F. Etlik piliç üretiminde erken dönem besleme uygulamaları. *J Anim Prod.* 2017;58(1):66-73.

15. Abdulqader AFA, Olgun O, Yıldız AÖ. In ovo besleme. *J Anim Prod.* 2017;58(2):58-65.

16. Bhanja S, Mandal A, Goswami T. Effect of in ovo injection of amino acids on growth, immune response, development of digestive organs and carcass yields of broiler. *Indian J Poult Sci.* 2004;39(3):212-218.

17. Uni Z, Ferket RP. Enhancement of development of oviparous species by in ovo feeding. US patent number 6,592,878. Issued: Jul 15, 2003.

18. Uni Z, Ferket RP. Methods for early nutrition and their potential. *World's Poult Sci J.* 2004;60(1):101-111.
19. Oliveira TFB, Bertechini AG, Bricka RM, Kim EJ, Gerard PD, Peebles ED. Effects of in ovo injection of organic zinc, manganese, and copper on the hatchability and bone parameters of broiler hatchlings. *Poult Sci.* 2015;94(10):2488-2494.
20. Jha R, Singh AK, Yadav S, Berrocoso JFD, Mishra B. Early nutrition programming (in ovo and post-hatch feeding) as a strategy to modulate gut health of poultry. *Front Vet Sci.* 2019;6:82.
21. Alsultan OM, Al-Khafaji FRA, Gmash HN. Effects of combining in ovo injection by nutritive solutions and early post-hatch nutrition on productive performance of broiler. *Plant Arch.* 2020;20(2):1584-1591.
22. Chaves de Paula KL, Kaique Valentim J, Freitas Pinheiro SR ve ark. Egg inoculation of conjugated linoleic acid and lauric acid in meat quails. *Rev Bras Ciênc Agrár.* 2021;16(4):1-6.
23. Goel A, Bhanja SK, Mehra M, Mandal A, Pande V. In ovo trace element supplementation enhances expression of growth genes in embryo and immune genes in post-hatch broiler chickens. *J Sci Food Agric.* 2016;96(8):2737-2745.
24. Parolini M, Possenti CD, Karadas F ve ark. Yolk vitamin E positively affects prenatal growth but not oxidative status in yellow-legged gull embryos. *Curr Zool.* 2018;64(3):285-292.
25. Hasselquist D, Nilsson JÅ. Maternal transfer of antibodies in vertebrates: trans-generational effects on offspring immunity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364(1513):51-60.
26. Noble RC, Cocchi M. Lipid metabolism and the neonatal chicken. *Prog Lipid Res.* 1990;29(2):107-140.
27. Noy Y, Sklan D. Yolk and exogenous feed utilization in the posthatch chick. *Poult Sci.* 2001;80(10):1490-1495.
28. Sözcü A, Curabay B. Kuluçkada yumurta içi (in ovo) besleme uygulamaları. *J Anim Prod.* 2014;55(1):46-50.
29. Beck I, Hotowy A, Sawosz E, ve ark. Effect of silver nanoparticles and hydroxyproline, administered in ovo, on the development of blood vessels and cartilage collagen structure in chicken embryos. *Arch Anim Nutr.* 2015;69:57-68.
30. Goel A, Bhanja SK, Panda V, Mehra M, Mandal A. Effects of in ovo administration of vitamins on post hatch-growth, immunocompetence and blood biochemical profiles of broiler chickens. *Indian J Anim Sci.* 2013;83:916-921.

31. Bozbay CK, Konanç K, Ocak N, Öztürk E. The effects of In ovo injection of propolis and injection site on hatchability, hatching weight and survival of chicks. *Türkiye Tarım Araştır Derg.* 2016;3(1):48-54.

32. Ohta Y, Kidd MT. Optimum site for in ovo amino acid injection in broiler breeder eggs. *Poult Sci.* 2001;80:1425-1429.

33. Ebrahimi MR, Jafari Ahangari Y, Zamiri MJ, Akhlaghi A, Atashi H. Does pre-incubational in ovo injection of buffers or antioxidants improve the quality and hatchability in long-term stored eggs? *Poult Sci.* 2012;91:2970-2976.

34. Al-Daraji HJ, Al-Mashadani AA, Al-Mashadani WK, Al-Hassani AS, Mirza HA. Effect of in ovo injection with L-arginine on productive and physiological traits of Japanese quail. *S Afr J Anim Sci.* 2012;42(2):139-145.

35. Genc M, Kandemir FM, Coban O. Effects of in-ovo rutin injection to fertile Japanese quail (*Coturnix Coturnix Japonica*) egg on hatchability, embryonic death, hatchling weight, and hatchling liver oxidative and nitrosative stress. *Braz J Poult Sci.* 2019;21(01):1-8.

36. Vadieli M. Etlik civcivlerde in ovo besleme uygulamaları ve çıkış sonrası erken dönem beslemede farklı karbonhidrat kaynakları kullanımının farklı yeme geçiş sürelerinde etkileri. Ankara Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Zootečni Ana Bilim Dalı Doktora Tezi, 2017.

37. Zhai W, Rowe DE, Peebles ED. Effects of commercial in ovo injection of carbohydrates on broiler embryogenesis. *Poult Sci.* 2011;90(6):1295-1301.

38. Sobolewska A, Elminowska-Wenda G, Bogucka J, ve ark. The influence of in ovo injection with the prebiotic DiNovo® on the development of histomorphological parameters of the duodenum, body mass and productivity in large-scale poultry production conditions. *J Anim Sci Biotechnol.* 2017;8(1):1-8.

39. Huang C, Chen Y, Yue Q, ve ark. Effect of in ovo injection of serotonin on the behavior and hormone level in laying hens. *Gen Comp Endocrinol.* 2021;310,113824.

40. Asa NM, Chamani M, Mousavi SN, Sadeghi AA, Foroudi F. The effect of the in ovo injection of some carbohydrates and antioxidants on incubating parameters, blood and immunological parameters, intestinal morphometry and post-hatching production performance in broiler chickens. *Ital J Anim Sci.* 2022;21(1):749-763.

41. Chen W, Wang R, Wan HF, Xiong XL, Peng P, Peng J. Influence of in ovo injection of glutamine and carbohydrates on digestive organs and pectoralis muscle mass in the duck. *Br Poult Sci.* 2009;50(4):436-442.

42. Nowaczewski S, Kontecka H, Krystianiak S. Effect of in ovo injection of vitamin C during incubation on hatchability of chickens and ducks. *Folia Biol (Kraków)*. 2012;60(1-2):93-97.
43. Gaafar KM, Selim SA, El-ballal SS. Effect of in-ovo administration with two levels of amino acids mixture on the performance of Muscovy ducks. *Emir J Food Agric*. 2013;58-65.
44. Tangara M, Chen W, Xu J, Huang FR, Peng J. Effects of in ovo feeding of carbohydrates and arginine on hatchability, body weight, energy metabolism and perinatal growth in duck embryos and neonates. *Br Poult Sci*. 2010;51(5):602-608.
45. Baykalir Y, Mutlu SI, Erisir Z. The effects of in-ovo injected D-glucose monohydrate and ascorbic acid on hatchability, body weight and early post-hatch performance of geese. *EJ-VETMED*. 2021;1(1):1-6.
46. Li D, Dang DX, Xu H, ve ark. Growth performance, jejunal morphology, disaccharidase activities, and sugar transporter gene expression in Langde geese as affected by the in ovo injection of maltose plus sucrose. *Front Vet Sci*. 2023;10: 1061998.
47. Yu J, Yan L, Chen Z, ve ark. Corticosterone induces growth hormone expression in pituitary somatotrophs during goose embryonic development. *J Reprod Dev*. 2018;64(4):343-350.
48. Barnhouse, AMC, Zwiernik MJ, Link JE ve ark. Sensitivity of Japanese quail (*Coturnix japonica*), common pheasant (*Phasianus colchicus*), and white leghorn chicken (*Gallus gallus domesticus*) embryos to in ovo exposure to TCDD, PeCDF, and TCDF. *Toxicol Sci*. 2011;119(1):93-103.
49. Foye OT, Uni Z, McMurtry JP, Ferket PR. The effects of amniotic nutrient administration, “in-ovo feeding” of arginine and/or  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methyl butyrate (HMB) on insulin-like growth factors, energy metabolism and growth in turkey poults. *Int J Poult Sci*. 2006;5(4):309-317.
50. Enzmann H, Brunnemann K, Iatropoulos M ve ark. Inter-laboratory comparison of turkey in ovo carcinogenicity assessment (IOCA) of hepatocarcinogens. *Exp Toxicol Pathol*. 2013;65(6):729-735.
51. Stasiak K, Slawinska A, Bogucka J. Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics Injected in Ovo on the Microstructure of the Breast Muscle in Different Chicken Genotypes. *Animals*. 2021; 11(10): 2944.
52. Singh AK, Berrococo JD, Kida R, Kim YS, Jha R. In ovo inoculation of raffinose improves hatchability, vitalizes gut mucosa, and enhances immune response in broiler chickens. *Poult Sci*. 2016;95(E-Suppl. 1):4.

53. Tako E, Ferket PR, Uni Z. Effects of in ovo feeding of carbohydrates and  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate on the development of chicken intestine. *Poult Sci.* 2004;83:2023-2028.

54. Kadam MM, Bhanja SK, Mandal AB, Thakur R, Bhattacharyya A, Tyagi JS. Effect of in ovo threonine supplementation on early growth immunological responses and digestive enzyme activities in broiler chickens. *Br Poult Sci.* 2008;49:736-741.

55. Smirnov A, Tako E, Ferket PR, Uni Z. Mucin gene expression and mucin content in the chicken intestinal goblet cells are affected by in ovo feeding of carbohydrates. *Poult Sci.* 2006;85:669-673.

## BÖLÜM XI

# KEDİ VE KÖPEKLERDE BEYİN OMURİLİK SIVISI: KOLEKSİYON TEKNİKLERİ

### *Cerebrospinal Fluid in Dogs and Cats: Collection Procedures*

**Mümin Gökhan ŞENOCAK**

*(Dr. Öğr. Üyesi), Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye e-mail: mgsenocak@atauni.edu.tr*

*ORCID: 0000-0002-8855-8847*

### 1. Giriş

**B**eyin omurilik sıvısı (BOS), kanın ultrafiltrasyonu ile şekillenen, çok az hücre, az miktarda protein ve kana kıyasla daha az glukoz barındıran şeffaf bir merkezi sinir sistemi (MSS) sıvısıdır. Beyin omurilik sıvısı, beyin içerisinde rostralden kaudale doğru akış gösterir. Bu akış, lateral ventriküllerden foramina aracılığıyla üçüncü ventriküle ulaşır ve mezensefalik akıtıcı kanal aracılığıyla dördüncü ventriküle geçer. Dördüncü ventrikülün lateral çıkış kanallarından da subarahnoid boşluğa geçerek spinal kordun sarı piyamat tabakasının üzerinde, subarahnoid boşluk içerisinde vücudun kaudaline doğru hareket eder. (1,2)

Beyin omurilik sıvısı, köpek ve kedilerde, MSS'deki değişikliklerin önemli bir belirteçidir ve BOS koleksiyonu yapılarak MSS'deki değişikliklerin izlenmesi klinik sahada kabul gören rutin bir uygulamadır. (3,4) Çeşitli dejeneratif, enfeksiyöz, travmatik, neoplastik ve enflamatuvar olgularda BOS koleksiyonuna ihtiyaç duyulur. Elde edilen sıvının analiziyle MSS patolojileri yorumlanır ve böylece sağaltım seçenekleri belirlenir. (5-9)

### 2. BOS Koleksiyonunun Potansiyel Komplikasyonları

Beyin omurilik sıvısı her ne kadar tanı ve tedavide önemli bir araç olsa da önemli derecede riskler barındıran bir uygulamadır. Bu nedenle BOS



koleksiyonunun endikasyonlarından önce muhtemel komplikasyonlarını ele almak önemlidir.

Beyin omurilik sıvısı koleksiyonu, intrakraniyal basınca bağlı olarak solunum arresti ve beyin kökü hasarının yanı sıra ölümlü sonuçlanabilecek derecede serebral ve serebellar hasarlara neden olabilir. Koleksiyon esnasında spinal iğnenin travmasına bağlı olarak beyin sapı ve omurilik hasarı, MSS hemorajisi, iyatrojenik enfeksiyon, BOS koleksiyonunda karşılaşılması muhtemel komplikasyonlardır. Bunların yanı sıra, özellikle, serebellomedüller sistem (SMS) punksiyon tekniğinde pozisyona ya da endotrakeal tüp katlanmasına bağlı olarak hastada hipoksi gelişmesi de potansiyel komplikasyondur. (4)

Köpeklerde yapılan bir retrospektif klinik çalışmada BOS alımına bağlı olarak apne, pupiller fotomotor refleks kaybı, bilinç değişikliği ve ensefalik herniyasyon gibi önemli komplikasyonların geliştiği ve komplikasyon gelişme oranının %17 olduğu bildirilmektedir. (10)

### 3. BOS Koleksiyonunun Endikasyonları

Menenjit şüpheli olgular, enfeksiyöz ya da enflamatuvar MSS hastalıkları, MSS lenfoması şüpheli olgular, intrakraniyal lezyonlar, multifokal nörolojik hastalıklar, radikülönörit olguları, epileptik hastaların diyagnostik değerlendirilmesi ve spinal kord hastalıklarında çoğunlukla miyelografiye yardımcı tanı aracı olarak BOS koleksiyonu yapılmaktadır. Koleksiyonun, şüphelenilen lezyonun kaudalinden alınması tanı için önemlidir. (3,10,11)

### 4. BOS Koleksiyonunun Kontrendikasyonları

Beyin omurilik sıvısı koleksiyonunun kontrendike olduğu durumlar mevcutsa BOS alımından kaçınılmalı ve koleksiyon ertelenmelidir. Özellikle büyük intrakraniyal kitleli hastaların yanı sıra değişik derecelerde bilinç kaybı, başlangıçta pupilde myosisi takip eden mydriasis, ekstensör rijidite, opistotonus ve düzensiz solunum gibi intrakraniyal basıncın arttığını işaret eden olgularda BOS koleksiyonu kontrendikedir. (10)

Atlantoaksiyel instabilitesi ya da subluzasyonu bulunan hastalar, koleksiyonun yapılacağı alanda travması bulunan hastalar ve genel anestezinin mümkün olmadığı hastalar BOS koleksiyonu için uygun adaylar değildir. (3,4)

Punksiyon yapılacak bölgedeki yumuşak dokuları içine alan enfeksiyon, intrakraniyal hemoraji ve hemorajik diyatez olgularında BOS koleksiyonundan kaçınılmalıdır. Beyin omurilik sıvısı koleksiyonu eğer tanı için tek seçenek ise intrakraniyal kitle, hidrosefali olguları, atlantoaksiyel lüzasyonu ya da

servikal vertebralarda görülen instabilite durumlarında punksiyon için Lomber sistern (LS) tercih edilmeli, SMS'nin punksiyonundan kaçınılmalıdır. (3,4,12) Kaudal lomber vertebraların instabilitesi, spinal epidural apse ya da empiyem olgularında LS'nin punksiyonu tercih edilmemelidir. (4)

Özellikle Cavalier King Charles türlerinde Chiari benzeri malformasyon eğilimi fazla olduğundan ve SMS yoluyla BOS alınması iğnenin serebellum ve beyin köküne zarar verme potansiyeli taşıdığından bu türlerde LS tercih edilmeli ancak yine de manyetik rezonans görüntüleme ile serebellumun kaudale yer değiştirmedeği doğrulanmalı, yer değiştiren olgularda BOS alımından kaçınılmalıdır. (4)

## 5. Anestezi

Beyin omurilik sıvısı koleksiyonun genel anestezi altında gerçekleştirilmesinin temel sebebi, hayvanın immobilizasyonunu sağlayarak girişimi güvenli hale getirmek ve ağrı duyumunu ortadan kaldırmaktır. Koleksiyon, herhangi bir genel anestezi yöntemiyle gerçekleştirilebileceği gibi, immobilizasyona eşlik eden ve ağrı duyumsama yokluğu doğuran derin sedasyon yöntemleriyle de gerçekleştirilebilir. Ancak, yalnızca sedatiflerin kullanılmasıyla punksiyon yapmak yeterli immobilizasyona izin vermediği için tercih edilmemelidir.

Anestezi planlanırken, operatörün girişimi tamamlama süresi dikkate alınmalıdır. Girişim öncesi bölgenin tıraşı, asepsi ve antisepsisi dışında, iğnenin deriyi ilk penetre ettiği süre ile koleksiyonun ardından iğnenin deriden çıkarıldığı süre uygulayıcılar arasında farklılık göstermekle birlikte yaklaşık 3-5 dakikadır. Punksiyon alanının aranmasına bağlı gecikmelerin, ihtiyaç duyulan anestezi süresini artıracak göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle hayvanda yaklaşık 15-20 dakika duyumsama yokluğu ve immobilizasyon sağlayacak bir anestezi protokolü tercih edilmesi çalışma güvenliğini artırır. Anestezi, solunum ve dolaşım sistemi için riskler barındırdığından, anesteziye ihtiyaç duyulan sürenin aşılmamasına özen gösterilmelidir.

Beyin omurilik sıvısı koleksiyonu gerçekleştirmeye izin veren en ideal genel anestezi yöntemi inhalasyon anestezisidir. İnhalasyon anestezikleriyle yapılan anestezide indüksiyon ve derlenme hızlı olduğundan BOS koleksiyonu esnasında inhalasyon anesteziklerinin tercih edilmesi, enjektabl anesteziklere kıyasla anesteziyi daha fazla kontrol edilebilir hale getirir. Ancak, inhalasyon anesteziklerinin sahada temini her zaman mümkün olmayabilir ve maliyetleri enjektabl anesteziklere kıyasla yüksektir. Bu nedenle inhalasyon anestezisinin temin edilemediği durumlarda enjektabl anestezikler tercih edilebilir. Beyin

omurilik sıvısı punksiyonu için kullanılabilir örnek anestezi protokolleri Tablo 1’de gösterilmektedir. (13–16)

Beynin omurilik sıvısı koleksiyonu hayati önem arz etmiyorsa, ASA (Amerikan Anestezi Derneği) fiziksel durum sınıfı 3, 4 ya da 5 olan hastalarda anestezi risk barındırdığından, genel durum düzeltilene kadar anesteziden kaçınılmalı ve BOS koleksiyonu ertelenmelidir. Koleksiyon hayati değer taşıyorsa nöroleptanaljezi prosedürleri kullanılmalı ancak nöroleptanaljezi derinliğinin hastadan hastaya farklılık gösterebileceği ve bazı hastalarda nadiren de olsa yeterli immobilizasyona neden olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (4,14)

Nöromüsküler blokerler her ne kadar immobilizasyon sağlasa da anestezi ve analjezik özellikleri olmadığından tek başlarına immobilizasyon amacıyla kullanılmamalıdır. Atraküryum, sisatraküryum, panküronyum, roküronyum, suksametonyum, veküronyum ve süksinilkolin gibi nöromüsküler blokerlerin kullanımı kaslarda geçici bir felç oluşturarak immobilizasyona neden olsa da genel anestezideki gibi bilincin kapanmasına ve ağrı duyumsama yokluğuna neden olmazlar. Uygulandıklarında diyafram felcine neden olduklarından, hastada hızla hipoksi ve ileri aşamalarda solunum arresti gelişebilir. (17)

**Tablo 1.** Beyin Omurilik Sıvısı Koleksiyonu İçin Anestezi Protokolleri

Protokol	Doz	Açıklama
Sevofluran	İndüksiyon: %4-5	İdame: %2-3.5
İzofluran	İndüksiyon: %2-6	İdame: %1-3
Propofol premedikasyonsuz	Köpek: 4-7 mg/kg, IV Kedi: 8 mg/ kg, IV	Apne, hipotansiyon ve miyokard kontraktilesinde azalma görülebilir.
Propofol premedikasyonlu	Köpek: 1-4 mg/kg, IV Kedi: 2-5 mg/kg, IV	Hesaplanan dozun infüzyonu 90-120 saniyede tamamlanmalıdır.
Propofol sabit oranlı infüzyon	0.1-0.4 mg/kg/dakika, IV	Başlangıçta propofol yükleme dozu yapılır.
Etomidat premedikasyonsuz	1.5-2.2 mg/kg, IV	Hızlı enjeksiyon apne ve siyanoza neden olur.
Etomidat premedikasyonlu	0.5-1.1 mg/kg, IV	
Etomidat sabit oranlı infüzyon	50-100 µg/kg/dakika, IV	
Asepromazin + Ketamin	0.05-0.1 mg/kg, IM + 2.5-7.5 mg/kg, IM	Kardiyopulmoner depresyon riski azdır.
Midazolam + Ketamin	0.3 mg/kg IM + 2.5-7.5 mg/kg IM	Kan basıncını artırabilir.

**Tablo 1. Devamı**

Protokol	Doz	Açıklama
Midazolam + Ketamin	0.2-0.3 mg/kg, IV + 2.5 mg/kg, IV	Kan basıncını artırabilir.
Diazepam + Ketamin	0.2-0.3 mg/kg, IV + 2.5 mg/kg, IV	
Zolazepam Tiletamin kombinasyonu (100 mg/ml)	Köpek: 5-10 mg/kg, IV; 7-25 mg/kg IM Kedi: 5-7.5 mg/kg, IV; 10-15 mg/kg, IM	20-60 dakika süren anestezi sağlar. Kardiyopulmoner şüpheli ve hipotermili hastalarda risklidir.
Medetomidin + Ketamin	10-40 µg/kg, IM + 5 mg/kg, IM	Kedilerde derin sedasyona neden olma potansiyeli vardır.
Medetomidin + Butorfanol	5-10 µg/kg, IM-IV + 0.1-0.4 mg/kg, IM-IV	ASA fiziksel durum sınıfı 3-4 olan hastalarda nöroleptanaljezi amacıyla kullanılabilir.
Deksmedetomidin + Butorfanol	2.5-5 µg/kg, IM-IV + 0.1-0.4 mg/kg, IM-IV	
Diazepam + Butorfanol	0.2-0.3 mg/kg, IV + 0.1-0.4 mg/kg, IM-IV	
Midazolam + Butorfanol	0.2-0.3 mg/kg, IV + 0.1-0.4 mg/kg, IM-IV	

## 6. Koleksiyon Hazırlığı

Beyin omurilik sıvısının koleksiyonu için büyük köpeklerde 20G, küçük köpek ve kedilerde 22G spinal iğne genellikle yeterlidir. Ancak hayvanın büyüklüğüne ve geçilecek yumuşak doku kalınlığına uygun hipodermik iğneler de bu amaçla kullanılabilir. Uygun iğne seçimi yapıldıktan sonra numunenin toplanması için steril EDTA'lı tüp ve tüpün yerleştirileceği stand koleksiyon yapılacak alanda kolay erişilebilecek bir yerde hazırda bekletilmelidir. (4)

Beyin omurilik sıvısı koleksiyonunda aseptik tekniklerin kullanılması vazgeçilmezdir ve aseptik teknikler olmaksızın BOS punksiyonundan kaçınılmalıdır. Aseptik tekniklerin kullanım amacı iyatrojenik kontaminasyon riskini ortadan kaldırarak vücut içerisine etkenlerin girişini engellemektir. Bu amaçla öncelikle bölgenin tüy ve kılları elektrikli tıraş makinası ile kesilir. Tıraş yapılacak alan, operatörün çalışmasına izin verecek ve çalışma esnasında steril eldiven ve ekipmanların tüy ve kıllara temasını engelleyecek büyüklükte yapılmalıdır. Kesilen tüy ve kıllar ve bölgedeki kaba kirler bir elektrik süpürgesiyle çektilerik bölgeden uzaklaştırılır. Derinin antisepsisinden önce

hayvan genel anesteziye alınmalı ve punksiyon esnasında hareket etmeyecek şekilde sabitlenmelidir. (4)

Derinin antiseptisi, %4'lük klorheksidin glukonat ya da %10'luk povidon iyotun %70'lik etil alkol ile birlikte kullanılmasıyla sağlanabilir. Önce klorheksidin ya da povidon bir pamuk yardımıyla bölgeye taşınır ve en az 3 dakika temas etmesi sağlanmalıdır. Pamuk, bölgede temas edilmedik bir alan bırakmayacak şekilde merkezden periferine doğru pasif hareketlerle kaydırılmalı, her defasında temiz pamuk kullanılmalı ve son olarak bölgeye etil alkol uygulanmalı ve punksiyona hazır hale getirilmelidir. (4)

Eğer punksiyon alanı yeterince büyük seçilmiş ve yeterli antiseptik uygulanmışsa alanın örtülmesine gerek yoktur. Ancak, kontaminasyon riskinin muhtemel olduğu durumlarda operatör, punksiyon alanını steril örtülerle sınırlandırmalıdır. (4)

Operatör punksiyon öncesinde skrabanarak steril eldivenlerini giymeli, spinal iğne paketi bir yardımcı tarafından cerrahi tekniklere uygun bir şekilde açılmalı ve operatör tarafından alınarak tek seferde kullanılmalıdır. (4)

## 7. Koleksiyon Yeri Seçimi

Beyin omurilik sıvısı koleksiyonu kedi ve köpeklerde çoğunlukla SMS ve LS kullanılarak gerçekleştirilir. (18)

Merkezi sinir sistemi hastalıklarında, BOS genellikle lezyonun daha kaudalinde farklılaşma eğilimi gösterdiğinden spinal kord ve spinal kanalı içeren hastalıklarda LS'nin tercih edilmesinin daha karakteristik sonuçlar verebileceği değerlendirilmelidir. (4)

### 7.1. Serebellomedüller Sistern

Serebellomedüller sistern, BOS koleksiyonu için en ideal punksiyon yeridir. Bu bölgeden BOS koleksiyonu yapılması LS'ye kıyasla kolaydır ve yüksek miktarların elde edilmesi mümkündür. Bunun yanı sıra, SMS'den alınan BOS'un kanla kontamine olma potansiyeli LS'den alınana kıyasla daha azdır. Ancak SMS'den koleksiyon yapmak nispeten risklidir ve bölgedeki sinir hattının iyatrojenik travması kalıcı hasarlar ve ölümcül sonuçlar doğurabilir. (4)

Serebellomedüller sisternin kaudalinde kalan lezyonlar için SMS uygun bir punksiyon yeri değildir ve bu lezyonlarda punksiyon için LS tercih edilmelidir. (1)

### 7.1.1. Hastanın Hazırlanması ve Pozisyon

Genel anesteziyle sağlanan immobilizasyonun ardından hayvan lateral yatış pozisyonuna getirilerek, dorsumu masa kenarına yaklaştırılır. Baş, bir yardımcı tarafından 90 derecelik fleksiyon pozisyonuna getirilerek tutulur, ancak başın fleksiyonu solunumu riske atmamalıdır. Bu nedenle anestezideki hastalarda BOS koleksiyonu esnasında entübasyon önemlidir. Entübasyonun ardından tüpün kafi şişirilmez ise fleksiyon maksimum seviyeye getirilebilir. Burun ve çene kavranır ve baş hareket ettirilerek ensenin masa kenarına gelmesi sağlanır. (19)

### 7.1.2. Yöntem

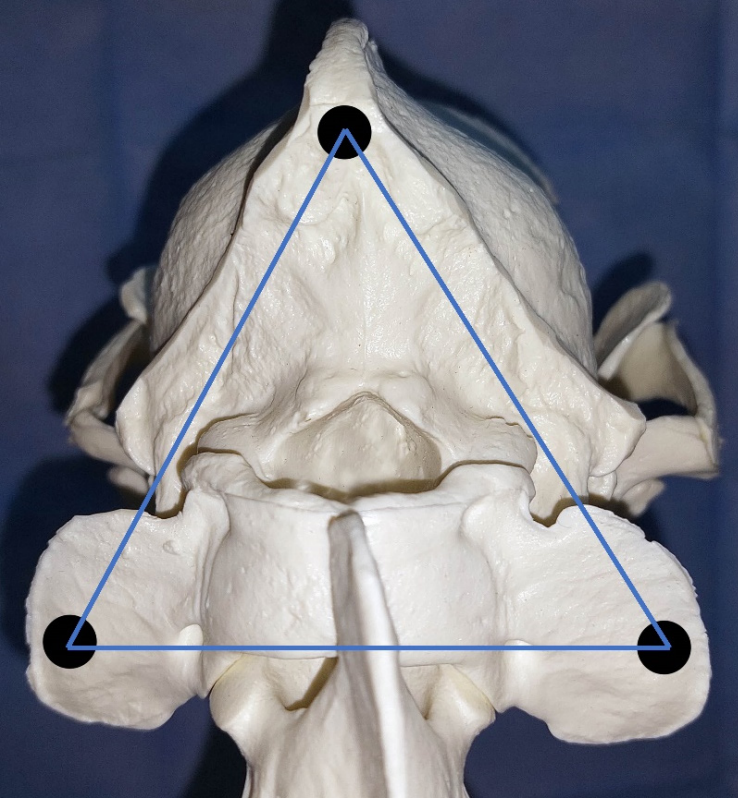
Oksipital kemik çıkıntısından başlayan, axis kemiğinin dorsal spinası ve atlas kemiğinin kanatlarını da içine alan bölge aseptik çalışma alanı olarak belirlenir. Oksipital kemik çıkıntısı, orta hattın belirlenmesi için referans olarak kullanılır. Atlas kemiğinin kanat uçları ve oksipital kemik çıkıntısı palpe edilerek bu üç nokta arasında oluşturulan hayali üçgenin orta noktası punksiyon noktası olarak belirlenir. (4,12) Atlas kemiğinin kanatları ve oksipital kemik çıkıntısı arasında oluşan hayali üçgene ait görüntü Şekil 1’de gösterilmektedir.

Spinal iğne ile deri delindikten sonra iğnenin stilesi çıkarılır ve iğne atlantookspital aralığa doğru ilerletilir. Bu aşamada, iğne içeride yavaşça ilerletilmelidir. İğnenin plastik kısmında BOS sıvısı görülene kadar iğne ilerletilmeli, plastiğe BOS dolmaya başladığında ilerleme sonlandırılmalıdır. (12) Serebellomedüller sisternin punksiyonunun plastine model üzerindeki demonstrasyonu Şekil 2’de gösterilmektedir.

İğnenin içeride kontrolsüz bir şekilde ilerletilmesi omurilik hasarlarına neden olma potansiyeli taşıdığı için risklidir. Eğer iğne kemiğe dayanırsa daha fazla ilerleyemez ve bu durumda bir iki milimetre geriye doğru çekilerek iğne ucu öne veya arkaya doğru yönlendirilir ve atlantookspital boşluk aranır. Birkaç deneme ile atlantookspital ya da subarahnoid boşluğa girilemiyorsa iğne tamamen geri çekilerek prosedür baştan tekrarlanmalıdır. (4,19) Yavaş manevralarla yapılan punksiyonda iğne atlantookspital aralıktan geçerken farklı bir alana girildiği karakteristik olarak hissedilir. Subarahnoid boşluğa girildiğinin karakteristik bulgusu plastik kısmın BOS ile dolmaya başlamasıdır. Eğer plastik kısımda BOS yerine kan mevcutsa bölgeden geçen bir damarın perfore edildiği düşünülmeli ve kanlı örneklerin sitolojik muayene için uygun olmadığı göz önünde bulundurularak yeni bir iğne ile prosedür tekrarlanmalıdır. (1,4)

Beyin omurilik sıvısı koleksiyonu için bir iğnenin geçmesi gereken katmanlar; deri, derialtı bağ doku, kas grupları, atlantookspital ligament (SMS yönteminde), ligamentum flavum (LS yönteminde), epidural boşluk, duramater, subdural boşluk, arachnoid ve subarachnoid boşluk (3) olarak sıralanabilir (Şekil 3).

İğnenin subarachnoid boşluğa girmesiyle damlamaya başlayan BOS, enjektörle aspire edilmemeli, pasif olarak akan damlalar tüp içerisinde biriktirilmeli ve alınması planlanan miktar tamamlandığında tek bir hareketle spinal iğne yerinden çıkarılarak işlem sonlandırılmalıdır. (4)



Şekil 1. Fleksiyonda atlantookspital aralığın belirlenmesi

## 7.2. Lumbar Sistern

Lumbar sisternden BOS koleksiyonu SMS'ye kıyasla kısmen zordur ve bu bölgeden elde edilecek BOS'un kanla kontamine olma potansiyeli SMS'ye kıyasla daha fazladır. (3)



**Şekil 2.** Serebellomedüller sistem punksiyonu

### **7.2.1. Hastanın Hazırlanması ve Pozisyon**

Hayvan lateral yatış pozisyonuna getirildikten sonra dorsum masa kenarına yaklaştırılır. Arka bacakları öne doğru çekilerek bel omurlarının fleksiyonu sağlanır ve bir yardımcı tarafından işlem süresince hayvan bu pozisyonda tutulur. (4) Uygun alan, iri ırk köpeklerde L4-L5, küçük ırk köpek ve kedilerde L5-L6 intervertebral aralıktır. (20) Bölgenin belirlenebilmesi için öncelikle ilyak krest palpe edilir, iki ilyak krest arasında kalan processus spinosusu küçük ve bulunması zor olan vertebra L7 olarak belirlenir. İlyak krestin orta noktasının biraz önünde ve L7'ye kıyasla biraz daha büyük processus spinosusa sahip vertebra ise L6 olarak belirlenir. (4) Kedilerde tekal kese sakruma kadar uzadığı için L6-L7 intervertebral aralıktan da koleksiyon gerçekleştirilebilir. (3) Lumbar sistemden BOS koleksiyonuna ait çizim Şekil 3'de gösterilmektedir.

Lumbar sistem kullanılarak yapılan BOS koleksiyonunda girişimin yaklaşık 5 cm<sup>2</sup> bir kare alan içerisinde gerçekleştirileceği planlanır ve bölgenin asepsi ve antisepsisi sağlanarak punksiyona hazırlanır. (4)

### **7.2.2 Yöntem**

İğne orta hat üzerinde belirlenen giriş noktasının önündeki processus spinosusunun hemen arkasına düşecek şekilde deriye 45 derecelik açıyla sokulur. Deri geçildikten sonra iğne dorsal laminaya temas edinceye kadar yavaşça



ilerletilir ve bu süreçte stile çıkarılmamalıdır. İğne ilerletilirken interarkuat ligament hafif bir dirence neden olur ve iğne daha fazla ilerletilerek interarkuat ligament delinerek geçilir. (1,4)

Kauda equina ya da kaudal spinal kord geçildiğinde çoğunlukla bir bacak seğirmesi gözlenir. Bu alana gelindiğinde, BOS akışı gözlenene kadar, iğne yavaşça ilerletilir. (21)

Lumbar susternden BOS alınacağı zaman floroskopi ya da radyografinin rehber olarak kullanılması işlemi kolaylaştırabilir. (3,4,12) İğne uygun alana yerleştirildiği halde BOS akmaya başlamadıysa bir enjektör yardımıyla pasif emiş hareketi uygulanarak BOS alınmaya çalışılır. Ancak enjektörün yaptığı emiş gücü ve iğne ucunun içeride yaptığı hareketler numunenin kanla kontamine olma potansiyelini artıracaktır. (3)

### **7.3. Koleksiyon Miktarı**

Köpek ve kedilerde her 5 kilogram vücut ağırlığı için en fazla 1 ml BOS koleksiyonu yapılmalı, daha fazlası tercih edilmemelidir. (19) Hücre ve protein muayenesi için genellikle 0.75-2 ml BOS yeterlidir. (22)

### **7.4. Numunelerin Sevk ve İdaresi**

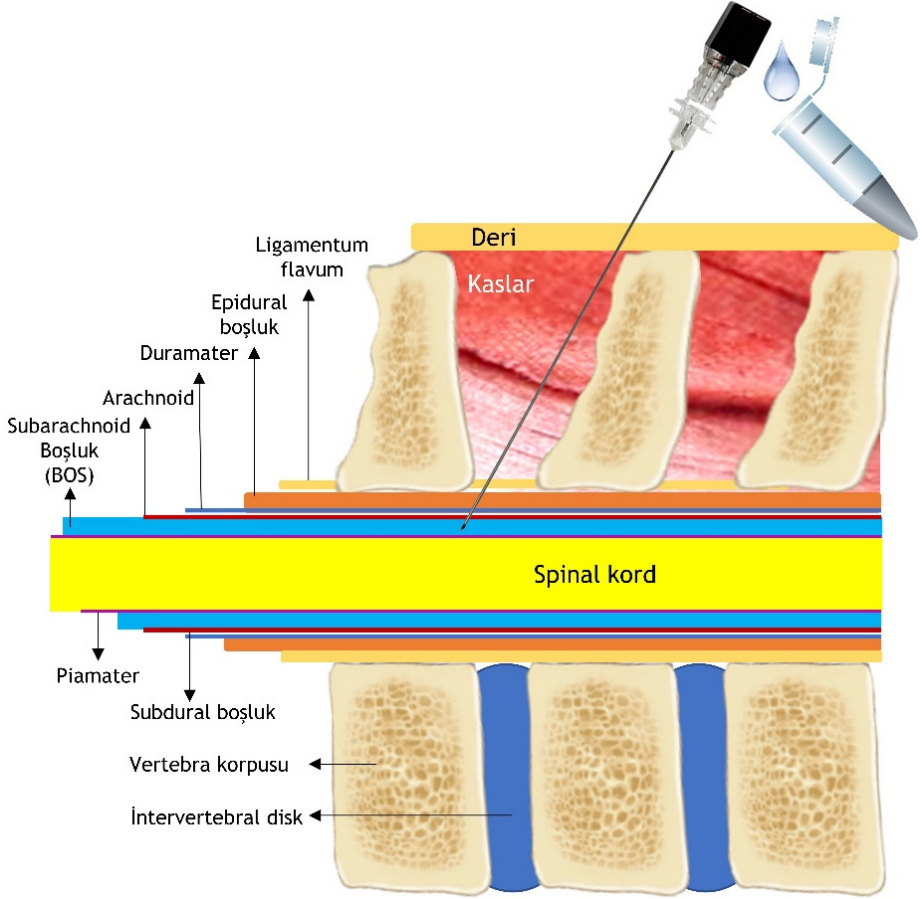
Beyin omurilik sıvısı seruma kıyasla hipotonik olduğundan koleksiyonun hemen ardından içerisindeki hücreler hızla şişer ve osmotik basınca bağlı olarak parçalanırlar. Bu nedenle numune alındıktan sonraki ilk 30-60 dakika içerisinde analiz gerçekleştirilmelidir. (4)

Beyin omurilik sıvısı EDTA'lı (etilen diamin tetra asetik asit) ya da steril cam tüplere toplanarak; sitolojik muayene, total protein ve total çekirdekli hücre sayımı, enfeksiyöz hastalıklarda PCR testi için kullanılabilir. (4) Bazı kaynaklar BOS koleksiyonunda EDTA'lı tüp kullanımının analiz sonucunu etkilemediğini bildirirse de (23), küçük hacimli numunelerde EDTA'nın bakterisidal yapısının protein seviyelerini ve hücre konsantrasyonlarını etkileyerek yanlış sonuç verme potansiyeli barındırdığı, diğer taraftan EDTA'nın hücre morfolojisini koruma özelliğine sahip olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. (12)

Beyin omurilik sıvısının serolojik, bakteriyolojik ve fungal kültürler için kullanılacağı durumlarda koleksiyon tüpleri steril olmalıdır (4).

Beyin omurilik sıvısı içerisinde fazla sayıda hücre bulunmadığından, analiz için hücrelerin bir araya toplanması gereklidir. Bu amaçla, muayene ve analiz öncesinde sedimantasyon önerilir. Alınan BOS numunesi içerisindeki

hücrelerin ömrünü uzatmak için hayvanın kendi kanından 0.5 ml serum çıkarılarak 1 ml BOS ile karıştırılabilir. Bu uygulama ile hücrelerin ömrü yaklaşık 48 saate kadar uzatılabilir. Ancak bu işlem yapılırken BOS'un tamamı harcanmamalı ve serum eklenmemiş bir miktar BOS total protein ve diğer analizler için elde tutulmalıdır. (4)



Şekil 3. Lumbar sistemden BOS koleksiyonu

### Kaynaklar

1. Johnston S, Tobias K. Veterinary surgery Small animal : Neurosurgery. Canada:Elsevier; 2018:347–579.
2. Brocklehurst G. The development of the human cerebrospinal fluid pathway with particular reference to the roof of the fourth ventricle. J Anat. 1969;105(Pt 3):467–75.

3. Rusbridge C. Collection and interpretation of cerebrospinal fluid in cats and dogs. In *Pract.* 1997;19(6):322–31.

4. Bexfield N, Lee K. *BSAVA Guide to procedures in small animal practice: procedures A to Z, Cerebrospinal fluid sampling.* 2nd ed. England:BSAVA; 2014. 109–115.

5. Mayor C, Verdés J, Alomar J, Novellas R, Pumarola M, Anor S. Intracranial Granular Cell Tumours in Three Dogs: Atypical Magnetic Resonance Imaging Features and Immunohistochemical Study. *Vet Sci.* 2023;10(2):134.

6. Prümmer JK, Stein VM, Marti E, Lutterotti A, Jelcic I, Schüpbach-Regula G, et al. Assessment of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and serum of dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *PLoS One.* 2023 Jan 25;18(1):e0280864.

7. Wachowiak IJ, Patterson JS, Winger KM, Smiler KL, Cole R, Moon R, et al. Thoracolumbar myelopathies in pug dogs. *J Vet Intern Med.* 2023 Feb 6;1–8.

8. Quattrini C, Scalco R, Vernau W, Dini P, Aleman M. Effect of time and autologous serum addition on the analysis of cerebrospinal fluid in horses. *J Vet Intern Med.* 2023 Jan 24;1–5.

9. Pease A, Behan A, Bohart G. Ultrasound-guided cervical centesis to obtain cerebrospinal fluid in the standing horse. *Vet Radiol Ultrasound.* 2012 Jan;53(1):92–5.

10. Wrzesinski MR, Ripplinger A, Ferrarin DA, Schwab ML, Rauber JS, Santos J, et al. Complications after cerebrospinal fluid collection in dogs with brain neoplasm. *Pesqui Vet Bras.* 2022;42:1–6.

11. Thomson CE, Kornegay JN, Stevens JB. Analysis of cerebrospinal fluid from the cerebellomedullary and lumbar cisterns of dogs with focal neurologic disease: 145 cases (1985-1987). *J Am Vet Med Assoc.* 1990;196(11):1841–4.

12. Dewey CW, Fossum T. *Small Animal Surgery: Neurosurgery.* USA:Elsevier; 2018. 1313–1322.

13. Allerton F. *BSAVA Small Animal Formulary Part A: Canine and Feline.* British Small Animal Veterinary Association. England:BSAVA; 2020. 476.

14. Ko JC. *A Color Handbook Small Animal Anesthesia and Pain Management.* USA:CRC Press; 2019. 52–105.

15. Muir W, Hubbell J. *Handbook of veterinary anesthesia: injectable anesthetic drugs.* USA:Elsevier; 2013. 139–162.

16. Muir W, Hubbell J. *Handbook of veterinary anesthesia: inhalant anesthesia and inhalant anesthetics.* USA:Elsevier; 2013. 163–187.

17. Keegan RD. Muscle Relaxants and Neuromuscular Blockade. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*. USA:Blackwell; 2017. 260–76.
18. Nelson NC. Imaging of the Spine. In: *Atlas of Small Animal Diagnostic Imaging*. USA:Wiley; 2023.213–52.
19. Di Terlizzi R, Platt SR. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part II - Analysis. Vol. 180, *Veterinary Journal*. 2009. 15–32.
20. Fossum T, Hedlund C, Hulse D. Surgery of the reproductive and genital systems. In: *Small animal surgery*. USA:Elsevier; 2007. 702–40.
21. Elias A, Brown C. Cerebellomedullary cerebrospinal fluid collection in the dog. *Lab Anim (NY)*. 2008;37(10):457–8.
22. Cook J, James R, Denicola DB. Cerebrospinal fluid. *Vet Clin north Am small Anim Pract*. 1988;18(3):475–99.
23. Koch BC, Daniels LO, Thomsen LT, Nielsen MBM, Berendt M, Gredal H. Collection of cerebrospinal fluid into EDTA versus plain tubes does not affect the standard analysis in dogs. *Acta Vet Scand*. 2019 May 6;61(1), 1-7.

