

ARALIK 2025

Veteriner Hekimlik

Alanında Uluslararası Derleme, Araştırma ve Çalışmalar

EDİTÖR **PROF. DR. KEZBAN ŞAHNA**



 **SERÜVEN**
YAYINEVİ

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2025

ISBN • 978-625-8559-92-7

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

VETERİNER HEKİMLİK ALANINDA ULUSLARARASI DERLEME, ARAŞTIRMA VE ÇALIŞMALAR

- ARALIK 2025 -

EDİTÖR **PROF. DR. KEZBAN ŞAHNA**

İÇİNDEKİLER

KÖPEKLERDE DİYABETES MELLİTUS'UN TANI VE YÖNETİMİ	1
---	---

Gizem AKBULUT, Mehmet GÜLTEKİN

ETLERDE KESİM SONRASI OLUŞAN POSTMORTEM DEĞİŞİKLİKLER	21
---	----

Mehmet Nuri GİRAZ, Ali ARSLAN

DİŞİ KÖPEKLERDE ÖSTRUS SIKLUSU VE SUNİ TOHURLAMA	35
--	----

Niyazi KÜÇÜK

KEDİ VE KÖPEKLERDE PEMFİGUS FOLİASEUS: KLİNİK, PATOGENEZ, GÜNCEL VE ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	45
---	----

Kemal AKSOY

HOROZ, ERKEK ÖRDEK VE GÜVERCİNDE TRUNCUS BRACHIOCEPHALICUS'UN DALLARI, SEYRİ VE DALLANMASI*	65
---	----

Mevlüt AYKUT, Özcan ÖZGEL

AMFİBİ ANATOMİSİ HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	91
--	----

Saime Betül BAYGELDİ

“NEOSPOROSİS ENFEKSİYONLARINDA KONAK-PARAZİT İLİŞKİSİ, TEŞHİS VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ”	109
---	-----

Bünyamin İREHAN, Adem ŞAHAN

HİPOMAGNEZEMİ (ÇAYIR TETANİSİ)	137
--------------------------------------	-----

Şemistan KIZILTEPE, Gizem ESER,

Kadir BOZUKLUHAN, Oğuz MERHAN

ANTİBİYOTİK DİRENÇ ÇAĞINDA ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLER: VETERİNER MİKROBİYOLOJİDE KANATLI ODAKLI ALTERNATİF VE TAMAMLAYICI YAKLAŞIMLAR.....	147
--	-----

Burcu KARAGÜLLE

BOVINE EPHEMERAL FEVER	165
(ÜÇ GÜN HASTALIĞI)	165

Müge FIRAT

ATLARDA E VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR.....	181
--	-----

Doğa Feray ALTUNSOY , Mehmet GÜLTEKİN

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF): VASKÜLER PERMEABİLİTE VE PATOLOJİK ANJİYOGENEZ.....	195
---	-----

Ömer ARDA, M. Özgür Özyiğit

SİĞİRLARDA KALP HASTALIKLARININ TANISINDA EKOKARDİYOĞRAFI VE BAZI GÜNCEL TANI PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	203
---	-----

Handan Hilal ARSLAN YAVUZ, Ozan YALÇIN

ET VE ET ÜRÜNLERİNDE SALMONELLA VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	219
--	-----

Hasan Enver BİLGİR, Gürkan UÇAR

AQUAPORİNLER: KEŞİFLERİNDEN TERAPÖTİK HEDEFLERE UZANAN YAPISAL VE FONKSİYONEL BİR BAKIŞ	245
--	-----

Deniz TEKİNER, Semin GEDİKLİ



KÖPEKLERDE DİYABETES MELLİTUS'UN TANI VE YÖNETİMİ

“ ”

Gizem AKBULUT¹
Mehmet GÜLTEKİN²

1 0009-0002-3043-3790, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları ABD, Aydın, gizemakblt00@gmail.com

2 0000-0002-5197-2403, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Aydın, mgultekin@adu.edu.tr

Giriş

Köpeklerde diyabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisinde azalma sonucunda gelişen kronik hiperglisemi ile karakterize, klinik pratikte sık görülen bir endokrin hastalıktır. Hastalık; poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi tipik bulguların yanı sıra katarakt, tekrarlayan enfeksiyonlar ve pankreatitis ile ilişkili tablolara eşlik ederek yaşam kalitesini belirgin biçimde etkileyebilir. Bu nedenle diyabetes mellitus, yalnızca tanı konulan bir durum değil; hasta, hasta sahibi ve klinik ekip iş birliğiyle uzun süreli ve dinamik biçimde yönetilmesi gereken bir süreçtir.

Başarılı yönetim; kalıcı hiperglisemi ve glikozürinin uygun biçimde değerlendirilmesi, stres hiperglisemisi ve ikincil nedenlerin dışlanması, hastaya özgü insülin protokolünün planlanması ve düzenli izlem stratejisinin kurulmasına dayanır. Tedavinin hedefi, kan glukozunu belirli bir aralığa çekmenin ötesinde; klinik semptom kontrolünü sağlamak, hipoglisemi riskini en aza indirmek, eşlik eden hastalıkları yönetmek ve sürdürülebilir bir ev içi bakım planı oluşturmaktır. Bu bölümde köpeklerde diyabetes mellitusun klinik bulguları, tanısal yaklaşımı, tedavi ilkeleri, izlem parametreleri ve diyabetik ketoasidoz gibi komplikasyonların yönetimi, klinikte uygulanabilir bir çerçeve içinde ele alınmaktadır.

1. Diyabetes Mellitus'un Klinik Bulguları

Diyabetes Mellitus ve sonucunda hiperglisemi gelişen anormal karbonhidrat metabolizması ile alakalı birçok semptom gözlenir. Diyabetik hastalardaki bireysel metabolik lezyonlar bazen insüline karşı çeşitli derecelerde gelişen periferik rezistansla birlikte relatif olarak insülin sekresyonunun baskılanmasına neden olur, bunun sonucunda da poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi karakteristik klinik bulgular gelişir (Vurkaç ve Şahinduran, 2018).

1.1. Poliüri ve Polidipsi

Diyabetteki nispi veya mutlak insülin eksikliği, karaciğer, kas ve yağ dokularında azalmış glukoz alımına ve karaciğerde kontrolsüz glukoz üretimine neden olarak hiperglisemiye yol açar. Böbreğin glomerülünde, kan glukozunun neredeyse tamamı pasif olarak ultrafiltrata filtre edilir. Böbreğin proksimal tübülünde, reseptörler ultrafiltrattan sadece sabit bir miktarda glukoz geri emebilir. Bu sabit miktara renal eşik denir ve köpeklerde yaklaşık 200 mg/dL, kedilerde ise 250–290 mg/dL civarındadır. Kan glukozu miktarı bu renal eşiği aştığında, glukoz ultrafiltratta kalır, osmotik bir diüretik olarak hareket eder ve poliüriye (aşırı idrara çıkma) ve buna bağlı olarak polidipsiye (aşırı susama) neden olur. Daha ağır olgularda, dehidrasyonun derecesinin çok artması sonucu hiperozmolar koma gelişebilir (Rand, 2020).

1.2. Polifaji

Bu durum, merkezi mekanizmalar tarafından yönetilir. Besin kaybı (ağırlıklı olarak glikoz) ve doyma merkezindeki hücrelere insülin aracılığıyla glikoz alımının eksikliği, açlığı baskılayan bu merkezi mekanizmaları etkiler ve artan açlık hissini tetikler (Rand, 2020). Glikoz kullanımında azalma ve kalori kaybıyla beraber, aşırı yeme (polifaji) ve canlı ağırlıkta azalma gözlenir (Greco, 1995).

1.3. Canlı Ağırlık Değişimi

Obezite, orta yaşlı ve yaşlı diyabetik köpeklerde bir ek hastalıktır. Obezite, insülin duyarlılığını azaltır ve herhangi bir sebepten ötürü beta hücre kaybı ile bir araya geldiğinde, hiperglisemi ve klinik belirtilerin başlangıcını hızlandırır. Ancak, tedavi edilmemiş diyabetes mellitus, bağırsaktan emilen besinlerin malabsorpsiyonu ve idrarla glikoz ve amino asit kaybı nedeniyle kilo kaybına yol açar. Pankreatitin diyabetin bir nedeni ya da ek bir komplikasyonu olduğu köpeklerde, hastalık daha sonra ekzokrin pankreas yetmezliğine (EPI) ilerleyebilir. Bu durum, kilo kaybını şiddetlendirebilir ve ilk olarak artan dışkılama sıklığıyla kendini gösterebilir (Rand, 2020).

İnsülin yetersizliğinden protein metabolizması da etkilenir. Bu nedenle noksanlığında proteinlerin katabolizması hızlanır, sonuçta kas atrofisi ve canlı ağırlığında azalma şekillenir (Greco, 1995). Diyabette lipid metabolizmasında da değişimler meydana gelir. İnsülin yetersizliğinde, normalde insülin tarafından baskılanan hormon duyarlı lipaz sistemi aktive olur. Lipaz aktivitesindeki artışla beraber adipoz dokuda yıkımlanma olur ve sterleşmemiş yağ asitlerine dönüşür. Yağ oranı fazla ve kilolu hayvanlarda ilk bulgu olarak ağırlık kaybı gözlenir (Feldman, 1980).

1.4. Hepatomegali

İnsülin, yağ dokusunda lipid depolanmasını teşvik eder. İnsülinin göreceli veya mutlak eksikliği, yağ asitlerine parçalanmış lipid katabolizmasını destekler ve bu yağ asitleri karaciğere taşınır. Karaciğer, bu fazla yağ asitlerini trigliserid (lipid) üretimi ve depolaması için kullanır, bu da hepatik lipidozise ve hepatomegaliye yol açar. Diyabetik karaciğerde, fazla yağ asitleri ayrıca glukoneogenez için kullanılır ve bu durum hiperglisemiyi kötüleştirir, ayrıca keton cisimlerine dönüştürülerek ketoasidoza neden olur (Rand ve diğerleri, 2020). Karaciğerde hasar büyükse veya pankreatitis varsa sarılıkla beraber abdominal sancı gözlenebilir (Marks, 2003).

1.5. Katarakt

Diyabetiklerde katarakt patogenezi çok faktörlüdür ve tam olarak anlaşılamamıştır. Aldoz redüktaz enzimi, glukozun sorbitole dönüşümünü katalize eder ve sorbitol dehidrogenaz enzimi de sorbitolün fruktoza dönüşümü-

nü katalize eder. Gözde, sorbitolün oluşumu, fruktoza dönüşümünden daha hızlı gerçekleşir. Diyabetik gözde, büyük miktarda sorbitol üretilir ve bu, lens lifleri içinde osmotik bir ajan olarak hareket eder, suyun lense çekilmesine, lensin şişmesine, lens liflerinin çökmesine ve nihayetinde katarakt oluşumuna yol açar. Diyabetik köpeklerde kataraktların hızlı başlangıcından dolayı lens kaynaklı üveit yaygındır. Lens kaynaklı üveit, lensin şişmesi ve gerilmiş lens kapsülünün katarakt lens proteinlerinin ön ve arka odalara sızmasına izin vermesiyle meydana gelir. Bu durum, iris ve siliyer cisimcikte vaskülit nedeniyle, serum proteinlerinin sulu hüme sızmasına ve iristen prostaglandin salınımına neden olur, bu da üveitin devam etmesine yol açar (Rand ve diğerleri, 2020)

Diyabetik kataraktlar, 16 ay içinde diyabetik köpeklerin %80'inde görülür. Diyabetik kedilerde kataraktlar nadiren klinik bir sorun oluşturur, ancak son çalışmalar, diyabete bağlı hafif lens opaklığının önceden düşünülenenden daha yaygın olduğunu göstermektedir. Aldoz redüktaz inhibitörlerinin topikal olarak günde üç kez uygulanması, oküler değişikliklerin ilerlemesini yavaşlatır (Rand ve diğerleri, 2020). Diyabete sahip köpeklerde katarakta bağlı körlük gözlenebilir (Greco, 1995).

1.6. Diyabetik Nöropati

Diyabetik köpeklerin, kedilerin ve insanların çoğunda demiyelinizasyon, yeniden miyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonu içeren mikroskobik sinir hasarı kanıtı bulunmaktadır. Bununla birlikte, diyabetes mellituslu kedilerin %50'sinden azında arka bacak paraparesi, bitkisel duruş, zıplama yeteneğinde azalma, reflekslerde azalma ve proprioseptif bozukluklar ile karakterize klinik nöropati görülür. Diyabetik kedilerin %50'sinde güçsüzlük ve kas erimesi mevcuttur. Klinik diyabetik nöropati köpeklerde nadiren tanınır (Rand ve diğerleri, 2020).

1.7. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati nadir görülen bir klinik komplikasyondur. Diyabetik retinopati ile suboptimal glisemik kontrol arasında yakın bir ilişki vardır. Oftalmoskop ile mikroanevrizmalar, kanamalar, variköz ve şant kapillerleri gözlemlenebilir. Histolojik değişiklikler arasında kapiller bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı, kapiller şantlar ve mikroanevrizmalar bulunur. Bu histolojik değişikliklerin retinal iskemi sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. Retinada azalmış kan akışına yol açan faktörler arasında artan kan viskozitesi, kırmızı kan hücrelerinin birikmesi ve agregasyonu, fibrinojen seviyelerinde artış ve azalmış fibrinoliz bulunur (Unger ve Foster, 1998).

1.8. Diyabetik Nefropati

Diyabetik Nefropati köpeklerde nadiren rapor edilmiş olsa da klinik olarak tanınma oranı düşüktür. Diyabetik nefropatiye bağlı histopatolojik

bulgular, köpek veya kedinin değerlendirilmeden önceki hastalık süresine ve glisemik kontrol derecesine bağlıdır. Diyabetik nefropati ile uyumlu histolojik bulgular arasında ayakçık füzyonlu membranöz glomerülonefropati, glomerüler ve tübüler bazal membran kalınlaşması, mezangial matris materiyalinde artış, subendotelyal birikintiler, glomerüler fibrozis ve glomerüloskleroz bulunmaktadır (Steffes ve diğerleri, 1982). Diyabetik nefropatinin patojenik mekanizması bilinmemektedir ancak muhtemelen çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. Başlangıçtaki anormallik, kronik hiperglisemi kaynaklı kronik intraglomerüler hipertansiyon ve böbrek hiperperfüzyonundan kaynaklanabilir (Clark ve Lee, 1995).

Artan glomerüler basınç, mezangiumda protein birikimine yol açar. Glomerüler bazal membran kalınlaşmasının hızlı membran üretiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mezangial genişleme, nihayetinde subendotelyal alanı ve glomerüler kapiller lümeni işgal ederek glomerüler kan akışında ve filtrasyonda azalmaya yol açar, bu da glomerüloskleroz ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanır (Foster ve Unger, 1998). Diyabetik nefropati başlangıçta, glomerüler disfonksiyon nedeniyle albüminüri ağırlıklı olarak proteinüri şeklinde kendini gösterir. Glomerüler değişiklikler ilerledikçe, glomerüler filtrasyon giderek bozulur, bu da azotemi ve nihayetinde üremi gelişimine yol açar. Glomerüllerin ciddi fibrozisi ile oligurik ve ardından anurik böbrek yetmezliği gelişir (Nyberg ve diğerleri, 1987; Wiseman ve diğerleri, 1985).

1.9. Diğer Klinik Bulgular

Diyabette bakteriyel ve fungal ajanlara karşı direnç azalır (Fraser, 1986). Diyabetik köpeklerde deri, üriner sistem ve solunum sistemi problemleri görülebilir. Üriner sistem olgularına sık karşılaşılr. Diyare gibi barsak motilitesi problemleri oluşabilir. Diyabetik köpeklerde hayati risk taşıyan ve ölüme sebebiyet veren en önemli komplikasyon ketoasidozdur. Diyabetik ketoasidoza sahip köpeklerde dehidrasyon, depresyon, kusma, taşipnea ve respirasyonla beraber aseton kokusu diğer klinik bulgulardır (Nelson, 1995).

İlerleyen safhalarda ketoasidoz ve keton cisimciklerinin birikimiyle metabolik asidozis nedeniyle anoreksi, kusma, süratli dehidrasyon, depresyon, şiddetli hipovolemi, dolaşım kollapsı sonucu, koma ve ölüm olabilir. Glikozlu bileşiklerin endotelyumda birikmesiyle hipertansiyon gözlemlenebilir. Diyabetik nefropati, proteinüri, glomerulasklerozis, renal failure, diyabetik retinopati, retinal hemoraji gibi klinik bulgular da köpeklerde görülebilir (Aytuğ, 2011).

Tablo 1. Köpeklerde diyabette görülen klinik bulguların yüzde oranı (Çelik ve Bal, 2002).

Klinik Bulgu	Etkilenen/Bildirilen	%
Polidipsi	299/323	93
Poliüri	250/323	77
Ağırlık Kaybı	143/323	44
İştahsızlık	82/323	25
Depresyon	62/124	37
Kusma	124/323	38
Polifaji	60/323	19
Yürüyüş bozukluğu	5 vaka	-
Uyuşukluk/Depresyon	62/164	38
Dehidrasyon	27/59	48
Kas güçsüzlüğü	143/323	44

2. Diyabetes Mellitus'ta Tanı

Diyabette tanı koyarken anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları beraber değerlendirilerek tanı koyulmalıdır. Diyabetes mellitus tanısı, kalıcı olarak artmış kan glukoz konsantrasyonlarının gösterilmesine dayanır. Glikozüri, hiperglisemi, klinik ve laboratuvar bulgularıyla kesin tanı koyulmaktadır (Lutz ve Rand, 1995).

2.1. Anamnez

Hemen hemen tüm diyabetik köpeklerin geçmişinde polidipsi (aşırı susama), poliüri (aşırı idrar yapma), polifaji (aşırı yeme) ve kilo kaybı gibi klasik belirtiler yer alır. Poliüri ve polidipsi, hiperglisemi glukozüriye neden olana kadar gelişmez. Köpekler katarakt oluşumu nedeniyle ani körlükle kliniğe getirilebilir. Diyabetik bir köpek, ilerleyici ketonemi ve metabolik asidoz geliştikçe sistemik hastalık belirtileri geliştirme riski altındadır. “Diyabetik olduğu bariz” bir köpekte bile ayrıntılı bir geçmiş, diyabet mellitus tanısı konduğunda neredeyse her zaman mevcut olan eşzamanlı rahatsızlıkları araştırmak açısından son derece önemlidir. Eşzamanlı rahatsızlıkların belirlenmesi ve tedavisi, diyabetik köpeğin başarılı yönetiminde önemli bir rol oynar ve bu rahatsızlıkların belirlenmesine yönelik ilk adım kapsamlı bir geçmiş almaktır (Feldman ve Nelson, 2014).

2.2. Fiziksel Muayene

Diyabetes mellitus şüphesi olan herhangi bir köpekte kapsamlı bir fiziksel muayene yapılması zorunludur. Nonketotik diyabetik köpekte klasik fiziksel muayene bulguları yoktur. Birçok diyabetik köpek obezdir, ancak fiziksel olarak genellikle iyi durumdadır. Uzun süre tedavi edilmemiş diyabeti olan köpekler kilo kaybetmiş olabilir, ancak eşzamanlı bir hastalık (örneğin,

pankreas ekzokrin yetersizliği) mevcut olmadıkça nadiren aşırı zayıf olurlar. Letarji belirgin olabilir; tüyler seyrek, kuru, kırılkan ve cansız olabilir ve hiperkeratozdan kaynaklanan pullanmalar mevcut olabilir. Diyabetin neden olduğu hepatik lipidoz, hepatomegaliye yol açabilir. Katarakt oluşumuyla tutarlı lentiküler değişiklikler, diyabetik köpeklerde diğer yaygın klinik bulgulardır (Feldman ve Nelson, 2014).

2.3. Serum Fruktozamin Düzeyi

Fruktozamin, özellikle tekrarlanan kan glukoz eğrilerinin pratik olmadığı hastalarda glisemik kontrolü değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçümdür. Serum fruktozaminini serum proteinlerinin glikolizasyonu ile meydana gelir. Plazma glukoz konsantrasyonuna orantılıdır. Bu, son bir ila iki hafta boyunca ortalama kan glukozu hakkında bilgi sağlar, ancak bazı sınırlamaları vardır. Hiperglisemi ve glukozüri olan semptomatik evcil hayvanlarda plazma fruktozaminin (yaklaşık $>400 \mu\text{mol/L}$) veya glikozile hemoglobinin (HbA1C) (referans aralık kullanılan test yöntemine bağlıdır) yüksek olması, diyabetes mellitus tanısını doğrulamaya yardımcı olur. Kedilerde fruktozamin, kan glukozu yaklaşık $>300 \text{ mg/dL}$ ($>17 \text{ mmol/L}$) olmadıkça referans aralığın üzerine düzenli olarak çıkmaz, bu da kan glukozunun 300 mg/dL (17 mmol/L) veya daha düşük olduğu durumlarda stres hiperglisemisi ile diyabeti ayırt etmek için uygun olmadığı anlamına gelmektedir (Feldman ve Nelson, 2014).

Fruktozamin, kan glukozu plazma proteinlerine (esas olarak albümin) geri dönüşümsüz olarak bağlandığında oluşur. Fruktozamin konsantrasyonu, albüminin yarı ömrü olan son 7-14 gün içindeki ortalama kan glukozu konsantrasyonu ile yaklaşık olarak orantılıdır. Bu nedenle, tek bir kan glukoz ölçümü, o andaki kan glukozunu yansıtırken, fruktozamin daha uzun bir süre boyunca kan glukozunun bir göstergesi olarak kullanılır ve kalıcı hiperglisemiyi belgelemek için kullanılır (Feldman ve Nelson, 2014).

2.4. Glikozile Hemoglobin Düzeyi

Glikozile hemoglobin, kan glukozu hemoglobine (özellikle hemoglobin A1) geri dönüşümsüz olarak bağlandığında oluşur ve konsantrasyonu, yaklaşık 70 günlük bir süre boyunca (eritrositlerin ömrü) ortalama kan glukoz konsantrasyonunu yansıtır (Feldman ve Nelson, 2014).

2.5. İdrar Analizi

Köpeklerde diyabetik hastalarda günün belirli noktalarında ölçülebilir glikozüri görülmesi yaygındır, çünkü böbrek eşiği $10\text{-}12 \text{ mmol/L}$ arasındadır. Diğer klinik belirtilere ve glikozüri zamanlamasına bağlı olarak, bu durum her zaman daha fazla insülin gereksinimini işaret etmez. İdrar analizi, ketozise eğilimli hastalarda yararlı olabilir, çünkü hem glikoz hem de ketonları ölçen test şeritleri, bu durumu erken bir şekilde tespit edebilir. Hipoglisemi

riski taşıyan hastalarda, idrarda glikozun tamamen yokluğu da ek araştırma gerektirebilir. Düzenli idrar analizi yapılacaksa, idrar benzer bir saatte toplanmalı ve test edilmelidir ve doz ayarlamaları yapılmadan önce diğer klinik belirtiler de dikkate alınmalıdır (Davison, 2018).

2.6. Diyabetes Mellitus'ta Ayırıcı Tanı

Diyabetin ayırıcı tanısında stres, hiperadrenokortisizm, primer renal glikozüri, pankreatitis, ekzokrin pankreatik neoplazi, diöstrus, renal yetmezlik, feokromasitoma ve postprandial hiperglisemi gibi hastalıklar bulunmaktadır. Hiperglisemi, primer renal glikozüride görülmektedir. Glikozüri, diyabetes mellitus'u hiperglisemiye neden olan renal yetmezlik, ekzokrin pankreatik neoplazi, feokromasitoma, diöstrus, ve postprandial hiperglisemi gibi hastalıklardan ayırmaktadır (Schaer, 2003).

3. Diyabetes Mellitus'ta Tedavi

3.1. Diyet

Diyabetik köpeklerin başarılı bir şekilde yönetiminde diyet tedavisi önemli bir rol oynar. Diyet ve beslenme uygulamalarındaki düzenlemeler, obezitenin düzeltilmesi veya önlenmesi, öğünlerin zamanlamasında ve kalorik içeriğinde tutarlılığın sağlanması ve yemek sonrası kan şekeri artışını en aza indirmeye yardımcı olacak bir diyetin sağlanmasına odaklanmalıdır. Obezitenin düzeltilmesi ve diyetin lif içeriğinin artırılması, glisemi kontrolünü iyileştirmek için atılabilecek en yararlı iki adımdır (Nelson, 2014).

3.1.1. Diyetle Lif

Artırılmış lif içeriğine sahip diyetler, obezite tedavisinde ve diyabetiklerde glisemi kontrolünün iyileştirilmesinde faydalıdır (Nelson ve diğerleri, 1991; Nelson ve diğerleri, 1998). Lifin, bağırsak glikoz emilimini yavaşlatması ve buna bağlı olarak diyabetik köpekte glisemi kontrolünün iyileştirilmesi için önerilen birkaç mekanizma vardır. Bunlar arasında besinlerin mide boşalmasının gecikmesi; besinlerin bağırsakta emiliminin gecikmesi (büyük olasılıkla glikozun bağırsak fırça kenarına yayılmasına olan etkisi sonucu); ve lifin, düzenleyici gastrointestinal sistem hormonlarının dolaşıma salınmasına etkisi yer alır (Anderson ve diğerleri, 1991; Meyer ve diğerleri, 1988; Nuttall, 1993). Lifin, viskoz bir jel oluşturarak glikoz ve suyun bağırsaktaki emici yüzeye taşınmasını engelleme yeteneği en önemli faktör olarak görülmektedir (Nuttall, 1993).

Köpeğin yüksek lifli diyetlerin komplikasyonlarına karşı hassasiyeti, vücut ağırlığı ve durumu ile diyetin tedavinin önemli bir parçası olduğu eşzamanlı bir hastalığın (örneğin, pankreatit, böbrek yetmezliği) varlığı, hangi lif diyetinin uygulanacağını belirler. Yüksek çözünmeyen lifli diyetlerin yaygın klinik komplikasyonları arasında aşırı sıklıkta dışkılama; kabızlık ve tıka-

nıklık, diyetin lif içeriğinin artmasından 1 ila 2 hafta sonra hipoglisemi ve diyeti yemeyi reddetme yer alır. Çözünür lif içeren diyetlerin komplikasyonları arasında yumuşak ila sulu dışkı; aşırı gaz, diyetin lif içeriğinin artmasından 1 ila 2 hafta sonra hipoglisemi ve diyeti yemeyi reddetme yer alır (Nelson ve diğerleri, 1991).

Artan miktarlarda lif içeren diyetler, zayıf veya aşırı zayıf diyabetik köpeklere verilmemelidir, çünkü yüksek lifli diyetler düşük kalorili bir yoğunluğa sahiptir ve bu, kilo alımını engelleyebilir ve daha fazla kilo kaybına yol açabilir. Zayıf diyabetik köpeklerin kilo alabilmesi için, genellikle glisemi kontrolünün yeniden sağlanması ve daha yüksek kalorili, düşük lifli bir diyetle beslenmesi gerekir. Normal bir vücut ağırlığı elde edildikten sonra, daha fazla lif içeren bir diyet kademeli olarak önceki diyetin yerine geçebilir (Nelson ve diğerleri, 1991).

3.1.2. Diyetle Protein

Köpekler ve kedilerde serbest protein tüketiminin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi tartışmalı olsa da böbrek yetersizliği tespit edildiğinde diyet protein kısıtlaması önerilir (Devaux ve diğerleri, 1996; Harte ve diğerleri, 1994). Diyabet mellitus ve böbrek yetersizliği genellikle bir arada görüldüğü için, günlük gereksinimleri karşılayan ancak aşırı olmayan bir diyet protein alımı (yani, köpeklerde metabolize edilebilir enerji bazında %30'dan az protein) önerilmesi mantıklı görünmektedir. Böbrek yetersizliği belirtileri mevcut olduğunda daha düşük protein alımı önerilir (Feldman ve Nelson, 2014).

3.1.3. Diyet Yağı

Yağ metabolizmasındaki bozukluklar, diyabetik köpeklerde yaygındır ve kolesterol, trigliseritler, lipoproteinler, şilomikronlar ve serbest yağ asitlerinin artmış serum konsantrasyonları, hepatik lipidoz, ateroskleroz ve pankreatit gelişimi için yatkınlık gibi durumları içerir (DeBowes ve diğerleri, 1987; Hess ve diğerleri, 2002). Yüksek yağ içeren diyetler beslemek, insülin direncine neden olabilir, karaciğer glikoz üretimini artırabilir ve sağlıklı köpeklerde β -hücre fonksiyonunu baskılayabilir (Kaiyala ve diğerleri, 1999; Massillon ve diğerleri, 1997). Bu bulgular, yağ içeriği nispeten düşük olan diyetlerin beslenmesini kuvvetle destekler, yani metabolize edilebilir enerji bazında %30'dan az yağ içeren diyetler tercih edilmelidir (Feldman ve Nelson, 2014).

Daha düşük yağlı diyetlerle beslemek, pankreatit riskini en aza indirmeye, hiperlipideminin bazı yönlerini kontrol etmeye ve genel kalori alımını azaltarak kilo kaybını veya kilo korunmasını teşvik etmeye yardımcı olacaktır (Remillard, 1999). Zayıf veya aşırı zayıf diyabetik köpeklerde kilo alımı için daha yüksek yağ içeriği gerekebilir (Feldman ve Nelson, 2014).

3.2. Beslenme Programı

Diyabetik köpeklerin beslenme programı, insülin tedavisinin etkinliğini en üst düzeye çıkarmak ve kan şekeri düzeylerini stabilize etmek için büyük önem taşır. Genellikle, köpeklerin öğünleri insülin enjeksiyonları ile yakından ilişkilendirilir (Feldman ve Nelson, 2014). Köpeklerin çoğu, insülin enjeksiyonlarından bir saat içinde olmak üzere günde iki kez beslenir.

Bu yaklaşım hem yemek hem de insülinin etkisinin aynı zaman diliminde olmasını sağlayarak hipoglisemi riskini azaltır. Bazı köpek sahipleri, özellikle köpeklerinin iştahı zayıfsa, insülin dozunu köpeğin yeme alışkanlığına göre ayarlayabilmek için önce beslemeyi tercih ederler. Bu durumda, köpek yemezse insülin dozu azaltılabilir. Diğer sahipler ise köpeklerinin enjeksiyonundan yaklaşık 30 dakika ila bir saat sonra daha iyi yemek yediğini gözlemleyebilirler. Bu süre, insülinin etkisini göstermeye başlaması için yeterlidir (Feldman ve Nelson, 2014).

İdeal olarak, köpeğe verilen yemek miktarı, türü ve beslenme zamanlaması her gün aynı olmalıdır. Ayrıca, köpeğin düzenli bir egzersiz programı olması, yeme ve insülin kullanımının öngörülebilirliğini artırır. Sahiplerin, ani hipoglisemi durumlarına karşı yürüyüşlerde yanlarında glikoz şurubu bulundurmaları önerilir. Bu tutarlılık, diyabetin yönetiminde kilit bir rol oynar ve insülin tedavisinin etkinliğini artırır (Feldman ve Nelson, 2014).

3.3. Egzersiz

Egzersiz, diyabetik köpeklerde glisemik kontrolü sağlamada önemli bir rol oynar, çünkü kilo kaybını teşvik eder ve obezitenin neden olduğu insülin direncini ortadan kaldırır. Egzersiz ayrıca insülinin enjeksiyon bölgesinden mobilizasyonunu artırarak, muhtemelen artan kan ve lenf akışıyla, egzersiz yapan kaslara kan akışını (dolayısıyla insülin dağıtımını) artırarak, kas hücrelerinde glukoz taşıyıcılarının (özellikle GLUT-4) yukarı regülasyonunu teşvik ederek ve glukoz etkinliğini artırarak (yani, bazal insülin konsantrasyonlarında hipergliseminin glukoz atılımını teşvik etme yeteneği) glukoz düşürücü bir etkiye sahiptir (Feldman ve Nelson, 2014).

Diyabetik köpekler için günlük rutin, tercihen her gün aynı saatte egzersizi içermelidir. Aşırı ve düzensiz egzersiz ciddi hipoglisemiye neden olabilir ve bu nedenle kaçınılmalıdır. Köpeklerin, özellikle düzensiz yoğun egzersize (örneğin, av sezonunda av köpekleri) maruz kaldığı günlerde insülin dozunun azaltılması önerilir (Feldman ve Nelson, 2014). Beklenmedik bir hipoglisemi durumunda sahiplerin yanlarında glukoz şurubu bulundurmaları önerilir (Davison, 2018).

3.4. İnsülin Terapisi

3.4.1. İnsülin Karışımları

3.4.1.1. NPH (İzofan)

NPH köpeklerde kullanılan orta etkili bir insülinidir. Görev Gücü, bu insülinin kısa etki süresi nedeniyle kedilerde kullanımını önermemektedir. NPH'nin köpeklerdeki etki süresi genellikle 12 saatin altındadır. Bu insülinle tedavi edilen bazı köpeklerde postprandiyal hiperglisemi görülebilir (Boston ve diğerleri, 2009).

Kısa ve uzun etkili insülin karışımları, yemek sırasında ve hemen sonrasında portal insülin konsantrasyonlarındaki artışı taklit etmek ve böylece postprandiyal hiperglisemiyi (yemek sonrası kan şekeri yüksekliği) en aza indirmek amacıyla geliştirilmiştir. NPH (izofan) insülin, düzenli kristalin insülin ile karıştırılabilir ve eğer hemen enjekte edilirse, düzenli insülin hızlı etkili olarak kalır. Stabil önceden karıştırılmış %70 NPH/%30 düzenli ve %50 NPH/%50 düzenli insülin preparatları mevcuttur (Feldman ve Nelson, 2014).

Bu önceden karıştırılmış preparatlar oldukça güçlüdür ve subkutan uygulamadan sonraki 60 ila 90 dakika içinde kan glukoz konsantrasyonunda hızlı bir düşüşe neden olur. Ayrıca, bu preparatların etkisi genellikle kısa süreli olmuştur (<8 saat). Bu insülin karışımlarını genellikle, daha geleneksel insülin preparatlarının glisemi kontrolünde etkisiz olduğu durumlarda son çare olarak kullanılır (Feldman ve Nelson, 2014).

3.4.1.2. Detemir

Detemir hem köpekler hem de kediler için kullanılabilir uzun etkili bir insülinidir. Subkutan ve damar içi alanlarda albüminle yüksek afinite ile bağlanabilmesi için modifiye edilmiş bir insan analogu olan detemir, insülinin emilimini uzatarak uzun ve sabit bir etki süresi sağlar ve biyolojik aktivitedeki değişkenliği azaltır (Bjornvad ve diğerleri, 2015). Köpekler bu insülinin yüksek gücüne çok duyarlıdır ve daha düşük başlangıç dozları gerektirir (0.1 U/kg). Özellikle küçük köpeklerde hipoglisemik ataklar daha sık görülebileceğinden dikkatli olunmalıdır (Fracassi ve diğerleri, 2015).

İnsülin dozajları, hastanın tahmini ideal vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Diyet değişikliklerinin besin alımını değiştirebileceği ve insülin tedavisi yanıtını etkileyebileceği göz önüne alınarak tedbirli bir başlangıç dozu önerilmektedir. İnsülin dozajları her 1-2 haftada bir artıştan daha sık artırılmamalıdır (Behrend ve diğerleri, 2018).

3.4.1.3. PZI (Protamin Çinko İnsülin)

Veteriner hekimler tarafından uzun etkili bir insülin olarak kabul edilir ve kedilerde kullanımı için FDA onaylıdır. Bu insülin hem kediler hem de köpeklerde kullanılabilir de köpeklerde daha az yaygındır. Protamin çinko

insülinin köpeklerde uzun bir etki süresi olabilir ve klinik olarak önemli hipoglisemi riskini en aza indirmek amacıyla günde bir kez uygulama denemesi yapılabilir (Nelson ve diğerleri, 2009).

3.4.1.4. Lente İnsülin

Lente köpeklerde yaygın olarak kullanılan orta etkili bir insülinidir. Köpekler ve kediler için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. Çoğu köpekte yaklaşık 12 saatlik bir etki süresi sunar ve postprandiyal hiperglisemiyi en aza indirmede faydalıdır (Behrend ve diğerleri, 2018).

3.4.2. İnsülin Analogları

Hızlı etkili insülin analogları arasında insülin lispro ve insülin aspart bulunur. İnsülin lispro, B28 pozisyonundaki (prolin) ve B29 pozisyonundaki (lizin) amino asitlerin sırasının ters çevrilmesiyle üretilir, insülin aspart ise B28 pozisyonundaki prolinin yerine aspartik asit geçmesiyle üretilir. İnsülin lispro, B28 pozisyonundaki (prolin) ve B29 pozisyonundaki (lizin) amino asitlerin sırasının ters çevrilmesiyle üretilir, insülin aspart ise B28 pozisyonundaki prolinin yerine aspartik asit geçmesiyle üretilir. Çok kısa etkili olduklarından, insülin lispro ve insülin aspart'ın glisemi kontrolünü sağlamak için daha uzun etkili bir insülin preparatı ile kullanılması gerekebilir. (Lindholm ve diğerleri, 2002).

3.4.2.1. Glargin

İnsülin glargin, insan insülininden farklı olarak, A21 pozisyonundaki asparajinin glisin ile değiştirilmesi ve insülin molekülünün B-zincirinin C-terminaline iki arginin eklenmesiyle üretilen uzun etkili bir insülin analogudur (Pieber ve diğerleri, 2000). İnsülin glarginin glukoz düşürücü etkisi, insan insülini ile benzerdir; subkutan uygulamadan sonra etki başlangıcı NPH insülininden daha yavaş olup, etki süresi ise NPH insülinine göre uzundur (Owens ve diğerleri, 2000).

Bu insülin, farklı pH'larda değişken çözünürlük sağlayacak şekilde modifiye edilmiş insan analog bir insülinidir. Glargin, 4.0 pH'ta çözünürdür; bu, tedarik edildiği ve saklandığı pH'tır, ancak vücudun kanının veya subkutan dokularının nötr pH'ında mikroçökelti oluşturarak enjeksiyon sonrası yavaş emilimi kolaylaştırır. Bu durum hızlı bir başlangıç ve uzun bir etki süresi sağlar (Hess, 2013).

İnsülin glargin, şu anda bazal insülin (yani, karaciğer glukoz üretimini inhibe etmek için kullanılan sürekli uzun etkili insülin) olarak önerilmekte olup, insan diyabetiklerde hızlı etkili insülin analogları veya oral hipoglisemik ilaçlarla birlikte genellikle yatmadan önce günde bir kez uygulanmaktadır (Rosenstock ve diğerleri, 2000; Rosenstock ve diğerleri, 2001).

3.5. Oral Hipoglisemik İlaçlar

3.5.1. Alfa-glukozidaz inhibitörleri

Akarboz mikrobiyal kökenli karmaşık oligosakkaritlerdir ve ince bağırsak mukozasının fırçamsı kenarında bulunan alfa-glukozidazları (glukoamilaz, sukraz, maltaz ve izomaltaz) rekabetçi bir şekilde inhibe ederler (Balfour ve McTavish, 1993; Lembcke ve diğerleri, 1985). Bu enzimlerin inhibisyonu, kompleks karbonhidratların ve disakkaritlerin monosakkaritlere sindirilmesini geciktirir. Bu, karbonhidrat sindirimini ileumda ve daha az oranda kolonda artırır. En önemlisi, glukozun bağırsaktan emilimini geciktirir ve yemek sonrası kan glukozu ve insülin konsantrasyonlarını azaltır (Hillebrand ve diğerleri, 1979).

Yakın zamanda tamamlanan klinik çalışmalar, sağlıklı köpeklere akarboz uygulandığında plaseboya kıyasla yemek sonrası toplam glukoz emiliminde ve toplam insülin salgısında azalma olduğunu belgelemiştir. Diyabetik köpeklere uygulandığında ise günlük insülin dozunda, sekiz saatlik kan örneklemme süresindeki ortalama kan şekeri konsantrasyonunda ve glikozillenmiş protein seviyelerinde plaseboya kıyasla azalma gözlenmiştir (Nelson ve diğerleri, 2000).

Karbonhidratların kötü emilimi sonucu ishal ve kilo kaybı gibi yan etkiler yaygındır. İshal, daha yüksek akarboz dozlarında (örneğin, 100 ve 200 mg/ köpek) daha yaygın olup, genellikle ilaç kesildikten iki ila üç gün sonra düzelmiştir. Başlangıçtaki akarboz dozu düşüktür (örneğin, her öğünde 12.5 ila 25 mg) ve köpeğin vücut ağırlığından bağımsızdır. Bu ilacın yararı, öğünle etkileşimine bağlıdır; bu nedenle yalnızca beslenme sırasında verilmelidir. Eğer 12.5 ila 25 mg/öğün dozaj rejiminden sonra iki hafta içinde glisemik kontrolde iyileşme görülmezse, 50 mg/ köpeğe ve büyük köpeklerde (> 25 kg) 100 mg/ köpeğe kadar kademeli bir artış düşünülebilir. Ancak, bu daha yüksek dozlarda yan etkiler (özellikle ishal) daha olasıdır (Nelson ve diğerleri, 2000).

3.5.2. Krom

Krom yaygın bir iz elementtir ve in vitro ortamda insülin benzeri etkiler gösterir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kromun genel etkisi insülin duyarlılığını artırmak olup, muhtemelen bu etki bir post-reseptör mekanizmasıyla gerçekleşmektedir (Anderson, 1992; Striffler ve diğerleri, 1995). Krom, serum insülin konsantrasyonlarını artırmaz. Krom, insülin fonksiyonu için gerekli bir kofaktördür ve krom eksikliği insülin direncine yol açar. Bir çalışmada, sağlıklı köpeklere diyetle krom pikolinat desteği sağlandığında, tedavi edilmeyen sağlıklı köpeklere kıyasla intravenöz glukoz tolerans testi sonuçlarının iyileştiği görülmüştür (Spears ve diğerleri, 1998). Ancak, obez köpeklerde kilo kaybı sırasında krom pikolinat desteğinin glukoz

toleransı üzerinde etkisi olmadığı belirlenmiştir (Gross ve diğerleri, 2000).

3.5.3. İnkretinler

GLP-1 (glukagon benzeri peptid 1) gibi inkretinler, köpekler ve kedilerde kullanılabilen metabolik ya da gastrointestinal hormonlardır. İnkretinler, kediler ve köpeklerde diyabet kontrolünü iyileştirmeye katkı sağlayabilir. Sağlıklı hayvanlarda ve potansiyel olarak diyabetik kedilerde GLP-1, insülin salgısını artırır (kedilerde ayrıca beta hücrelerini oksidatif ve toksik hasarlardan korur ve beta hücre popülasyonunun genişlemesini teşvik eder) ve mide boşalmasını geciktirip tokluk hissini artırarak işlev gösterir. Köpekler ve kedilerde diyabet kontrolünün iyileştirilmesi, glukagon baskılanması yoluyla sağlanmaktadır (Gilor ve diğerleri, 2016; Oda ve diğerleri, 2009).

3.6. Diyabetik Hayvanların İzlenmesi

Her yeni insülin dozu, etkisini değerlendirmek için, genellikle üç ila beş gün, dengeye ulaşması için verilmelidir. İnsülinin etkisini değerlendirmek ve doz değişikliklerine karar vermek için genellikle bir saatten iki saate kadar kan glukozu eğrisi yapılır. Bu işlem ilk birkaç kez genellikle klinikte gerçekleştirilirken, birkaç hafta sonra evde, sahibi tarafından, kulak memesi veya durdurucu pad gibi yerlerde kulak delme lancet cihazları kullanılarak yapılabilmektedir. Bu amaçla, köpek kanı için kalibre edilmiş bir glukometre önerilmektedir. Sahibi evde glukoz takibi yapmaya karar verirse, bu işlemin hayvanın refahını etkileyecek kadar sık yapılması önerilmez ve herhangi bir insülin doz ayarlaması, vakadan sorumlu veteriner hekim ile danışılmadan yapılmamalıdır. İlk değerlendirmeden sonra, insülin doz ayarlamaları, ideal olarak, her seferinde dozu bir birim veya yüzde 10'dan fazla artırmadan 12-24 saatlik kan glukozu eğrisinin değerlendirilmesi temelinde yapılmalıdır; yine de doz değişiklikleri arasında dengeye ulaşmak için zaman tanınmalıdır (Davison, 2018).

Bu eğrilerin klinik bulgular, iştah, davranış ve kilo değişiklikleri gibi diğer faktörlerle birlikte yorumlanması çok önemlidir. Birçok durumda, bu son faktörlerin dikkate alınması, tamamen bir glukoz eğrisine ihtiyaç duyulmasını önleyebilmektedir. Örneğin, önceki doz artışı klinik bulguların iyileşmesine neden olduysa, bir glukoz eğrisi yapılmadan insülin dozunun artırılması bazen mümkün olabilmektedir. Bu durumlarda, klinisyenin yeni dozun hipoglisemiye yol açma olasılığının düşük olduğundan emin olması önemlidir (Davison, 2018).

Son yıllarda, birkaç gün boyunca interstisyel sıvı glukozunu ölçen tek kullanımlık bir sensör kullanan sürekli glukoz monitörleri de veteriner hastalarda bazı başarılarla kullanılmaya başlanmıştır (Corradini ve diğerleri, 2016; Davison ve diğerleri, 2003).

3.7. Diyabetik Ketoasidoz'un Tedavisi

DKA (Diyabetik Ketoasidoz) tedavisi önem sırasına göre şu adımları içerir: (1) şok dozlarında %0.9 salin kullanılarak yapılan sıvı tedavisi; (2) kısa etkili insülin tedavisi (düşük doz intramüsküler veya intravenöz uygulama); (3) elektrolit desteği (potasyum klorür ve/veya potasyum fosfat); ve (4) metabolik asidozun düzeltilmesi. Sıvı tedavisi, insülin tedavisi başlatıldığında potasyumla desteklenmiş %0.9 NaCl çözeltisi içermelidir. Başlangıçta normal salin tercih edilir ve kan şekeri 250 mg/dL'nin altına düştüğünde sıvı tedavisi, kan şekeri 250 mg/dL'nin altına düştüğünde %5 veya %2.5 dekstroz ve %0.45 salin ile değiştirilir (Rand, 2001). DKA'daki hayvanlar ciddi şekilde dehidrate olduğundan, hızlı sıvı verilmesi için geniş bir santral venöz kateter kullanılmalıdır. Hipotonik çözeltilerin kullanımı ise tartışmalıdır, çünkü hiperozmolalite, beyinde "hapsolan" idiyojenik ozmol maddelerinin oluşumuna neden olabilir ve serum ozmolalitesi hızlıca azaldığında bu durum serebral ödemle sonuçlanabilmektedir (Greco ve Peterson, 1995).

İnsülin, köpeklerde vücut ağırlığı kilogram başına 2.2 ünite, kedilerde ise 1.1 ünite dozunda, 250 mL'lik bir salin torbasında karıştırılır. Plastik tüp insülini bağladığı için yaklaşık 50 mL'lik sıvı ve insülin, intravenöz damla setinden geçirilir ve atılır. İnsülinin türü (sığır, domuz veya insan) yanıtı etkilemez; ancak verilen insülin tipi çok önemlidir. Düzenli insülin kullanılmalı; lente, ultralente ve NPH kesinlikle intravenöz olarak verilmemelidir. Seyreltik düzenli insülin başlangıçta infüzyon pompasıyla saatte 10mL hızında verilir ve serum glikozunun düşüşüne göre hız azaltılır. Serum glikozu düştükçe insülin sıvısı saatte 10'dan 7'ye, ardından 5mL/h'ye düşürülür ve kan şekeri normal aralığa (100 mg/dL) yaklaştığında durdurulur. Serum glikozundaki azalmayla birlikte sıvı tedavisi de normal salinden salin dekstroz karışımlarına değiştirilir. Kan şekeri 250 mg/dL'nin altına düştüğünde sıvı, %2.5 dekstroz ve %0.45 NaCl ile değiştirilir; kan şekeri 150 mg/dL'nin altına düştüğünde ise %5 dekstroz ve %0.45 NaCl verilir. Bu yöntemle köpeklerde kan şekeri yaklaşık 10 saatte, kedilerde ise yaklaşık 16 saatte 250 mg/dL'nin altına düşer. Hayvan ketoz çözüldüğünde veya yemeye başladığında 4-6 saat boyunca cilt altına düzenli insülin (0.1U/kg) uygulanır (Fleeman ve Rand, 2001).

Başka bir protokol ise düşük doz intramüsküler insülin kullanarak ilk olarak 0.2U/kg dozunda uygulama, ardından kan şekeri <250mg/dL olana kadar saatte bir 0.1U/kg dozunda intramüsküler enjeksiyon yapılmasıdır. Kan şekeri <250 mg/dL'ye düştükten sonra düzenli insülin her 6-8 saatte bir cilt altına uygulanır. Bu protokolün dezavantajı, daha önce düşük perfüzyona sahip kas dokularından emilen insülin depolarının kan glikozunu hızlı bir şekilde düşürebilmesidir (Greco, 2018).

DKA krizinde potasyum dengesi yönetimi zor olabilir ve insülin tedavi-

si başlatılır başlanmaz potasyum takviyesi yapılmalıdır. Metabolik asidozun düzeltilmesi, hidrojen iyonlarıyla değişim içinde potasyumun hücre içine taşınmasını tetikler. İnsülin bu değişimi kolaylaştırır ve serum potasyumunda belirgin bir düşüşe neden olur; bu da sıvılara uygun miktarda potasyum eklenmesiyle dengelenmelidir. Son olarak, sıvı, insülin ve potasyum uygulamasının ardından serum pH'si ele alınmalıdır. Çoğu zaman, bu üç aşama serum asit-baz dengesini normalleştirir; ancak bazı hastalarda bikarbonat tedavisi gerekebilir (Greco, 2018).

4. Sonuç

Sonuç olarak, köpeklerde diyabetes mellitus, doğru tanısal yaklaşım ve düzenli izlem ile başarılı biçimde yönetilebilen, ancak kontrol dışına çıktığında ciddi komplikasyonlara yol açabilen kronik bir hastalıktır. Klinik başarı; yalnızca kan glukoz değerlerine odaklanmak yerine, klinik semptomların düzelmesini, hipoglisemi riskinin azaltılmasını, eşlik eden hastalıkların kontrolünü ve hasta sahibinin sürdürülebilir bakım kapasitesini birlikte gözetken bütüncül bir planlamaya dayanır. Bu çerçevede insülin protokolünün hastaya özgü seçilmesi, beslenme düzeninin tutarlı biçimde uygulanması ve düzenli klinik kontrollerle tedavinin dinamik olarak ayarlanması temel öneme sahiptir.

Diyabetes mellitusun uzun dönem prognozu, erken tanı ve etkili izlemle belirgin biçimde iyileştirilebilir; ancak diyabetik ketoasidoz gibi acil tablolar hızlı tanı ve yoğun bakım yaklaşımı gerektirir ve mortalite riskini artırır. Bu nedenle olguların yönetiminde standart bir klinik yaklaşımın oluşturulması, komplikasyonların erken fark edilmesi ve hasta sahibinin eğitimine sistematik olarak yer verilmesi, hem klinik sonuçları hem de yaşam kalitesini doğrudan etkiler. Sonuç olarak, kanıta dayalı bilgi ile pratik uygulamayı birleştiren, hasta odaklı ve ekip temelli bir izlem stratejisi, köpeklerde diyabetes mellitus yönetiminin en kritik bileşenidir.

KAYNAKLAR

- Anderson JW, et al: Metabolic effects of high carbohydrate, high fiber diets for insulin dependent diabetic individuals. *Am J Clin Nutr* 54:930, 1991.
- Aytuğ N. 2011. Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları, 1. Baskı, F. Özsan Matbaacılık, Bursa, 370-378.
- Behrend, Ellen, et al. "2018 AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats." *Journal of the American Animal Hospital Association* 54.1 (2018): 1-21.
- Bjørnvad, C. (2015). Lifestyle and diabetes mellitus in cats and dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57(Suppl 1), K4.
- Clark Jr, C. M., & Lee, D. A. (1995). Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *New England journal of medicine*, 332(18), 1210-1217.
- Corradini, Sara, et al. "Accuracy of a flash glucose monitoring system in diabetic dogs." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30.4 (2016): 983-988.
- Davison, Lucy. "Diabetes mellitus in dogs." *In Practice* 40.3 (2018): 82-92.
- DeBowes LJ: Lipid metabolism and hyperlipoproteinemia in dogs. *Comp Cont Ed* 9:727, 1987
- Devaux C, et al: What role does dietary protein restriction play in the management of chronic renal failure in dogs? *Vet Clin North Am* 26:1247, 1996.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., & Scott-Moncrieff, J. C. (2014). *Canine and feline endocrinology-e-book*. Elsevier health sciences.
- Fleeman, L. M., & Rand, J. S. (2001). Management of canine diabetes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 855-880.
- Fracassi F, Corradini S, Hafner M, et al. Detemir insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2015;247(1):73-8
- Gilor C, Rudinsky AJ, Hall MJ. New approaches to feline diabetes mellitus: Glucagon-like peptide-1 analogs. *J Feline Med Surg* 2016; 18(9):733-43.
- Greco, Deborah S. "Diabetes mellitus in animals: diagnosis and treatment of diabetes mellitus in dogs and cats." *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome*. Academic Press, 2018. 507-517.
- Gross KL, et al: Dietary chromium and carnitine supplementation does not affect glucose tolerance in obese dogs. *JVIM* 14:345, 2000 (abstr).
- Harte J, et al: Dietary management of naturally occurring chronic renal failure in cats. *J Nutr* 124:2660S, 1994.
- Hess RS, et al: Association between hypothyroidism, diabetes mellitus, and hyperadrenocorticism and development of atherosclerosis in dogs (abstr). *J Vet Intern Med* 16:360, 2002.
- Hess RS, et al: Association between hypothyroidism, diabetes mellitus, and hyperadrenocorticism and development of atherosclerosis in dogs (abstr). *J Vet Intern*

Med 16:360, 2002.

- Hess, R. S., & Drobatz, K. J. (2013). Glargine insulin for treatment of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(8), 1154-1161.
- Hillebrand, I., Boehme, K., Frank, G., Fink, H., & Berchtold, P. (1979). The effects of the α -glucosidase inhibitor BAY g 5421 (Acarbose) on meal-stimulated elevations of circulating glucose, insulin, and triglyceride levels in man. *Research in Experimental Medicine*, 175(1), 81-86.
- Kaiyala KJ, et al: Reduced β -cell function contributes to impaired glucose tolerance in dogs made obese by high-fat feeding. *Am J Physiol* 277(Endocrinol Metab 40):E659-E667, 1999.
- Lembcke, B., Fölsch, U. R., & Creutzfeldt, W. (1985). Effect of 1-desoxynojirimycin derivatives on small intestinal disaccharidase activities and on active transport in vitro. *Digestion*, 31(2-3), 120-127.
- Balfour, J. A., & McTavish, D. (1993). Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs*, 46(6), 1025-1054.
- Lindholm A, et al: Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:876, 2002.
- Lutz TA, Rand JS. (1995). Pathogenesis of Feline Diabetes Mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 25 (3): 527-552.
- Marks SL. (2003). Update on the Diagnosis and Management of Feline Pacreatic Disease. *Feline Medicine Symposium*.Waltam USA
- Massillon D, et al: Induction of hepatic glucose-6-phosphatase gene expression by lipid infusion. *Diabetes* 46:153, 1997.
- Meyer JH, et al: Intragastric versus intrainestinal viscous polymers and glucose tolerance after liquid meals of glucose. *Am J Clin Nutr* 48:260, 1988.
- Nelson, R. W. (1995). *Diabetes Mellitus Veterinary Internal Medicine*, Ed.
- Nuttall FQ: Dietary fiber in the management of diabetes. *Diabetes* 42:503, 1993.
- Nyberg G, et al: Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 30:82, 1987.
- Oda H, Mori A, Lee P, et al. Characterization of the use of liraglutide for glycemic control in healthy and Type 1 diabetes mellitus suffering dogs. *Res Vet Sci* 2013;95(2):381-8.
- Palm CA, Boston RC, Refsal KR, et al. An investigation of the action of Neutral Protamine Hagedorn human analogue insulin in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2009;23(1): 50-5.
- Pieber TR, et al: Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:157, 2000.
- Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA et al. (2004). Canine and Feline Diabetes Mellitus Nature or Nurture, *J. Nutr.* 134: 2072-2080.

- Rand, Jacquie S. "Diabetes mellitus in dogs and cats." *Clinical small animal internal medicine* (2020): 93-102.
- Remillard RL: Nutritional management of diabetic dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 21:699, 1999.
- Rosenstock J, et al: Basal insulin glargine (HOE901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 23:1137, 2000.
- Rosenstock J, et al: Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24:631, 2001.
- Ryan, M., McInerney, D., Owens, D., Collins, P., Johnson, A., & Tomkin, G. H. (2000). Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. *Qjm*, 93(2), 85-91.
- Schaer M. (2003). Diabetes Mellitus, (in) *Clinical Medicine of the Dog & Cat*. Manson Publishing Ltd, London
- Spears, J. W., Brown, T. T., Sunvold, G. D., & Hayek, M. G. (1998). Influence of chromium on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Recent advances in canine and feline nutrition*, 2, 103-112.
- Steffes MW, et al: Diabetic nephropathy in the uninephrectomized dog: Microscopic lesions after one year. *Kidney Int* 21:721, 1982.
- Striffler JS, et al: Chromium improves insulin response to glucose in rats. *Metabolism* 44:1314, 1995.
- Şahinduran, Şima, and Nilay Vurkaç. "Köpeklerde diabetes mellitus." *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute* 6.1 (2018): 43-50.
- Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1998, p 973.



ETLERDE KESİM SONRASI OLUŞAN POSTMORTEM DEĞİŞİKLİKLER

“ ”

Mehmet Nuri GİRAZ¹

Ali ARSLAN²

¹ Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni Ve Teknolojisi Anabilim Dalı/ Orcid Id: 0009-0004-5868-1926

² Prof. Dr. Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni Ve Teknolojisi Anabilim Dalı / Orcid Id: 0000-0002-3011-5592

1. Etin Tanımı, Besin Profili ve Biyoyararlılığı

Et, tarihsel süreç boyunca insan beslenmesinde en yoğun enerji ve besin ögesi kaynağı olarak kabul edilmiştir. Et ve et ürünleri, yüksek biyolojik değere sahip proteinlerin yanı sıra, demir, çinko ve selenyum gibi yüksek biyoyararlanıma sahip mikro besin öğelerinin başlıca kaynaklarını oluşturur. Ayrıca, B grubu vitaminleri (B6, B12, tiamin, riboflavin, folik asit) bakımından zengin olup, özellikle B12 vitamini açısından en önemli doğal kaynaklardan biridir. Bununla birlikte, taurin, karnosin, glutatyon ve kreatin gibi çeşitli biyoaktif bileşenler açısından da önemli bir besin grubunu temsil eder. Bu özellikleri sayesinde et, organizmada birçok biyokimyasal reaksiyonun gerçekleşmesi ve fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde önemli bir rol üstlenmektedir (Stadnik, 2024).



Şekil 1. Gıda olarak etin temel besin maddeleri

Et, kimyasal bileşimi ve yüksek su aktivitesi nedeniyle bozulmaya son derece duyarlı bir gıda olarak kabul edilmektedir. İçerisinde bulunan su, protein, yağ ve diğer besin bileşenleri, mikroorganizmaların çoğalması için elverişli bir ortam oluşturur. Sıcaklık, oksijen düzeyi, enzimatik reaksiyonlar, nem oranı, ışık ve mikrobiyal aktivite gibi faktörler, etin raf ömrü ve kalitesi üzerinde belirleyici rol oynar. Bu faktörler, tek başlarına ya da etkileşim halinde etin renk, koku, doku, lezzet ve olgunlaşma özelliklerinde kimyasal ve fiziksel değişimlere neden olarak ürünün duyu kalitesini ve tüketilebilirliğini etkiler (Uhlig et al., 2024)

Taze etin kesim sonrası olgunlaştırılması, ürünün duyu kalitesini önemli ölçüde geliştiren bir süreçtir. Bu süreç, özellikle etin lezzet, aroma ve tekstür (çignenebilirlik, yumuşaklık) özelliklerinin iyileştirilmesinde kritik rol oynar. Kesimden hemen sonra kas dokusu biyokimyasal olarak canlılığını yitirir ve bu dönemde meydana gelen metabolik, enzimatik ve fiziksel değişimler etin kalite özelliklerini doğrudan etkiler. Olgunlaştırma, etin belirli bir sıcaklık, bağıl nem ve hava akımı altında kontrollü koşullarda bekletilmesiyle gerçekleştirilir. Bu süre zarfında kas içi proteolitik enzimler, kas prote-

inlerini parçalayarak dokunun yumuşamasını ve karakteristik et aromasının gelişmesini sağlar (Im et al., 2019). Dolayısıyla olgunlaştırma, etin raf ömrünü, duyu kalitesini ve tüketici kabulünü artıran temel bir postmortem (kesim sonrası) süreç olarak et teknolojisinde büyük önem taşımaktadır.

2. Kesim Sonrası Oluşan Biyokimyasal Süreçler

Kesim anında dolaşım sisteminin durmasıyla birlikte kas dokusuna oksijen ve besin maddelerinin taşınması tamamen kesilir; bu durum, iskemi olarak tanımlanan oksijensiz kalma sürecini başlatır. Kan akışının durması sonucu kas hücreleri, enerji gereksinimlerini karşılamak için anaerobik glikoliz yoluna yönelir. Bu süreçte kas glikojeni yıkılarak laktik asit oluşur ve pH değeri canlı dokuda yaklaşık 7,0 civarındayken zamanla 5,4–5,8 aralığına düşer (Muroya, 2023).

Enerji metabolizmasının çöküşü, adenozin trifosfat (ATP) sentezinin durmasıyla başlar. ATP, kas kontraksiyon ve gevşemesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynadığından, ATP tükenmesi rigor mortis (ölüm katılığı) sürecini tetikler (Álvarez et al., 2019).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, postmortem dönemde klasik anlamda bir hücre ölümü gerçekleşmese de, apoptoz benzeri mekanizmaların (apoptosis-like processes) devreye girdiğini göstermektedir. Bu süreçte kaspaz enzimlerinin aktivasyonu, mitokondri zar potansiyelinde azalma ve sitokrom c salınımı gibi olaylar gözlenmiştir (Zhang et al., 2022). Bu olaylar, kas proteinlerinin proteolitik yıkımını kolaylaştırarak etin yumuşaklık ve olgunlaşma özelliklerinin gelişimine katkı sağladığını düşündürmektedir.

3. Kasın Ete Dönüşümünün Evreleri (Postmortem Fazlar)



Şekil 2. Kasın ete dönüşüm mekanizması

3.1. Prerigor Fazı (Sıcak Et Fazı)

Prerigor fazı, kesimden hemen sonra başlayan ve kasın elastikiyetini henüz kaybetmediği evredir. Bu dönemde kas, glikojen rezervlerini kullanarak enerji üretimini sürdürür ve ATP düzeyi hâlâ yeterlidir. ATP varlığı, aktomiyozin çapraz köprülerinin oluşumunu engelleyerek kasın gevşeme yeteneğinin korunmasını sağlar (Muroya, 2023).

Bu fazda en kritik çevresel faktör sıcaklıktır. Yeni kesilmiş hayvanın kası prerigor durumdayken uygun olmayan düşük sıcaklıklara maruz kalması, kalıcı ve şiddetli sertleşmeye yol açabilir. Soğuma kısalığı (Cold Shortening) olarak tanımlanan bu olgu, prerigor durumdaki kasın 0–8 °C arasındaki düşük sıcaklıklarda tutulması sonucu ortaya çıkar. Bu sıcaklık aralığında, sarkoplazmik retikulumdan kontrolsüz Ca^{2+} iyonları salınır. ATP hâlâ mevcut olduğundan, serbest Ca^{2+} iyonları kasılma mekanizmasını aşırı şekilde uyarır; bu durum kasın başlangıç uzunluğunun yaklaşık %40–50'sine kadar kısılmasına ve etin aşırı sertleşmesine neden olmaktadır. Kas kısılmasının en az olduğu ideal sıcaklık aralığının 15–20 °C olduğu belirtilmektedir (Honikel et al., 1983).

3.2. Rigor Mortis (Ölüm Sertliği) Fazı

Rigor mortis (ölüm sertliği), kasın ölümden sonra sertleşmesi olup, kaslarda meydana gelen en büyük fiziksel değişimdir. Rigor mortis, kasın canlı fizyolojik sistemden tamamen bağımsız hâle geldiği ve enerji metabolizmasının durduğu postmortem sürecin en kritik evresidir. Genellikle kesimden yaklaşık 6 saat sonra başlar ve 6 - 20 saat arasında tamamlanır. Bu fazın başlangıcını belirleyen en temel biyokimyasal olay, ATP düzeyinin kritik eşiğin altına düşmesidir. ATP, aktin ve miyozin filamentleri arasındaki çapraz köprülerin ayrılmasında zorunlu bir kofaktör olduğundan, ATP'nin tükenmesi durumunda bu köprüler kalıcı hâle gelir. Sonuç olarak, aktin ve miyozin geri dönüşsüz biçimde birleşir ve aktomiyozin kompleksi oluşur; bu durum kasın esnekliğini yitirip sertleşmesine, yani rigor mortis'in gelişmesine neden olur (Bischof et al., 2022).

Rigor mortis'in ilerleyişi sıcaklık, kas tipi, hayvan türü, kesim öncesi hayvana uygulanan stres oluşturunca faktörler (sopalama, kuyruğunu bükme, aşırı sıcak veya soğuk ortamda bekletme, hayvanın bayıltılmadan kapana ve/veya bayıltmadan askıya alınması, askıda uzun süre bekletilmesi, hayvanın kesim salonunda kanı görmesi, kan kokusu vb.) ve olgunlaştırma koşulları gibi çevresel ve fizyolojik faktörlerden önemli ölçüde etkilenir. Özellikle düşük sıcaklıklarda prerigor kasların hızla soğutulması, soğuk sertleşmesi riskini artırarak etin son yumuşaklık özelliğini olumsuz yönde etkiler (Honikel et al., 1983).

Bu sürecin endüstriyel olarak yönetilmesinde en etkili yöntemlerden biri

elektriksel uyarım (Electrical Stimulation) uygulamasıdır. Kesimden kısa süre sonra karkasa verilen kontrollü elektrik akımı, hücre zarındaki voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarını aktive eder. Bu uyarım, sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} iyonlarının salınımını artırır, kasılmayı tetikler ve ATP'nin hızlı tüketimini sağlar. Böylece rigor mortis daha erken başlar ve olgunlaşma süreci daha kontrollü bir şekilde ilerler. Bu yöntem, kas sertliğini azaltarak, olgunlaşma süresini kısaltmakta ve et yumuşaklığını artırmaktadır (Adeyemi & Sazili, 2014).

3.3. Olgunlaşma Fazı ve Biyokimyasal Çözünme

Etin olgunlaşma süreci, kesim sonrası kaslarda meydana gelen biyokimyasal ve fiziksel değişimlerin etin duyuşal kalitesini belirlediği en kritik aşamalardan biridir. Bu süreç, rigor mortis'in çözülmesiyle başlar ve kas dokusunun yumuşaması, lezzet ve aroma bileşenlerinin gelişmesiyle devam eder. Olgunlaşma sırasında endogen proteolitik enzimlerin (özellikle kalpain ve katepsinlerin) aktivitesi artar; bu enzimler miyofibriller proteinleri parçalayarak kas liflerinin çözülmesine ve etin çiğnenebilirliğinin artmasına neden olur (Joo et al., 2023). Aynı zamanda proteoliz ve lipoliz sonucu ortaya çıkan amino asitler, peptitler ve serbest yağ asitleri, pişirme sırasında Maillard reaksiyonları, oksidasyon ve diğer karmaşık biyokimyasal süreçlerde rol alarak etin kendine özgü tat ve aromatik profilini oluşturur (Zhang et al., 2022).

Bu doğal olgunlaşma süreci, belirli koşullarda (0–4 °C sıcaklık, uygun bağıl nem ve hava akımı) kontrollü depolama ile gerçekleştirilir. Genellikle, ette istenen yumuşaklık ve lezzet özelliklerine ulaşmak için 10–20 günlük bir olgunlaşma süresi gereklidir. Endüstride olgunlaşma iki ana yöntemle uygulanır; yaş (ıslak) olgunlaştırma ve kuru olgunlaştırma.

Yaş olgunlaştırma, etin vakumlu ambalajlarda anaerobik koşullarda depolanmasıyla yapılır ve düşük ağırlık kaybı nedeniyle et endüstrisinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Buna karşılık kuru olgunlaştırma, etin belirli sıcaklık, nem ve hava akımı altında ambalajsız olarak olgunlaştırılmasıdır. Bu yöntemde, yüzeydeki aerobik enzimatik ve mikrobiyal faaliyetler, etin zengin aroma profiline katkı sağlar. Ancak ağırlık kaybı, mikrobiyal kontaminasyon riski ve yüksek maliyet gibi dezavantajları nedeniyle sınırlı olarak tercih edilir (Kim et al., 2020). Bu sorunları azaltmak amacıyla son yıllarda, yüksek su buharı geçirgenliğine sahip özel ambalaj sistemleri geliştirilmiştir (Shi et al., 2020).

Olgunlaşma süreci doğal yollarla gerçekleştirebileceği gibi, enzim veya marinyasyon uygulamalarıyla da hızlandırılabilir. Bitkisel, bakteriyel veya fungal kökenli proteolitik enzimler (örneğin papain, bromelain, fisin) kas proteinlerinin parçalanmasını hızlandırarak yumuşaklığı artırır. Ayrıca, marinyasyon işlemi de olgunlaşma sürecinde önemli bir role sahiptir. Etin tüketimden önce asidik çözeltiler, bitkisel ekstraktlar ve baharatlarla bekletilmesiyle ya-

pılan marinasyon, yalnızca lezzet ve yumuşaklığı geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda mikrobiyal ve kimyasal bozulmalara karşı koruma sağlayarak ürünün güvenliğini artırır. Özellikle sirke gibi asidik bileşenler, pH'ı düşürerek kas proteinlerinin denaturasyonuna ve yumuşamanın hızlanmasına katkıda bulunur (Aydemir et al., 2025).

Sonuç olarak, etin olgunlaşması; enzimatik proteoliz, lipoliz ve kimyasal reaksiyonların etkileşimiyle gerçekleşen karmaşık bir biyokimyasal süreçtir. Uygulanan olgunlaştırma yöntemi, süre, sıcaklık ve yardımcı işlemler (enzim, marinasyon) etin duyu kalitesi, tekstürü, aroması ve raf ömrü üzerinde doğrudan belirleyici etkiye sahiptir.

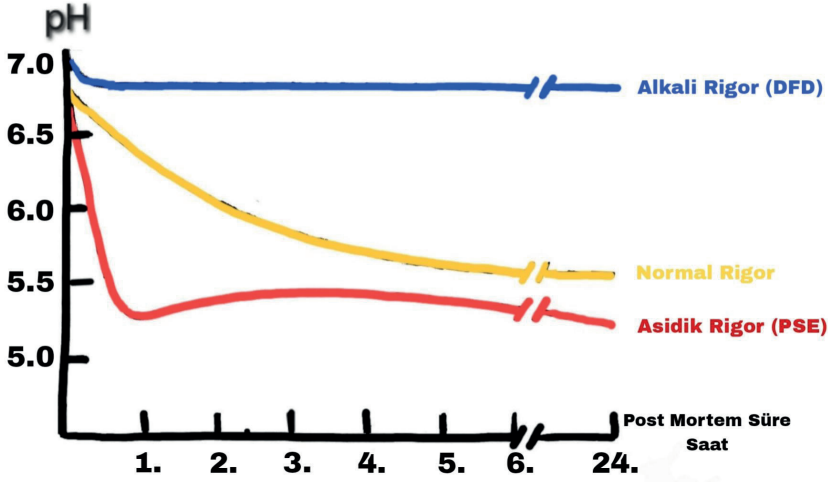
ET TÜRÜ	Pre-Rigor	Rigor Mortis Başlangıcı	Rigor Mortis Tamamlanması
 SIĞIR	6-8 saat	8-12 saat	15-24 saat
 KOYUN	2-4 saat	4-6 saat	10-15 saat
 DOMUZ	1-2 saat	3-6 saat	6-12 saat
 TAVUK	0.5-1 saat	1-2 saat	3-6 saat
 BALIK	25-30 dakika	1-3 saat	5-10 saat

Şekil 3. Farklı et türlerinde pre-rigor, rigor mortis ve olgunlaşma süreleri (Greaser & Pearson, 1999)

Not: Verilen aralıklar ortalama literatür değerleridir; sıcaklık, kas tipi, hayvan yaşı ve uygulanan işlemler (elektriksel uyarım, hızlı soğutma vb.) bu süreleri değiştirebilir.

4. Rigor Mortis ile pH Arasındaki İlişki

pH'nın hem rigor mortis süreci hem de etin rengi, lezzeti ve tekstürel özellikleri üzerinde belirleyici bir etkisi vardır. Postmortem dönemde pH düşüşü ile rigor mortis'in başlaması arasında güçlü bir ilişki bulunur, çünkü her iki süreç de kas glikojeninin anaerobik yıkımı sonucu oluşan laktik asit birikimiyle doğrudan bağlantılıdır. Kesimden sonra oksijenin kesilmesiyle birlikte enerji üretimi anaerobik glikoliz yoluna kayar; bu sırada glikojenin laktik aside dönüşmesi, kas pH'sının giderek düşmesine neden olur.



Kesimden hemen sonra sağlıklı hayvanların kas pH'sı genellikle 7,0–7,2 civarındadır. Zamanla glikoliz devam ettikçe pH düşer ve normal rigor mortis koşullarında 5,8–5,4 aralığına kadar iner. Bu düşüş, kas proteinlerinin denaturasyonunu ve su tutma kapasitesinin düşmesini sınırlandırarak etin ideal renk, lezzet ve yumuşaklık özelliklerini kazandırır (Huff-Loneragan & Lonergan, 2005).

Şekil 4. pH ile rigor mortis arasındaki ilişki (Hendrick et al., 1994)

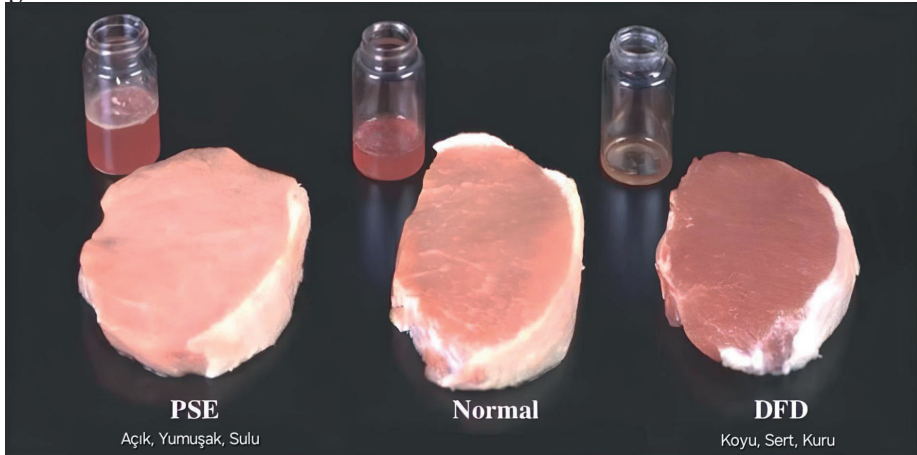
pH'daki bu değişiklikler, kas proteinlerinin net elektriksel yükünü doğrudan etkiler. Kas proteinlerinin izoelektrik noktasına yaklaşılması, proteinlerin birbirine daha fazla yaklaşmasına ve kas lifleri arasındaki boşlukların daralmasına neden olur. Bu yapısal değişim, ışığın absorpsiyon ve yansıtma özelliklerini değiştirir; dolayısıyla etin görsel rengini ve parlaklığını etkiler. Düşük pH değerlerinde etin yüzeyi daha açık ve soluk görünürken, yüksek pH durumunda et daha koyu renklidir (Arslan, 2020).

Etin pH'sının düşmesinde en büyük katkıyı, glikojenin anaerobik glikoliz yoluyla parçalanması sonucu oluşan laktik asit sağlar. Bunun yanında, kesim sonrası ATP'nin yıkımıyla açığa çıkan fosforik asit ile kasta birikip uzaklaştırılamayan karbondioksit de pH düşüşünde rol oynar. CO₂'nin su ile reaksiyona girerek karbonik aside dönüşmesi, pH'nın daha da düşmesine neden olur. pH düşüşünün hızı ve derecesi; çevresel sıcaklık, hayvanın kesim öncesi stres düzeyi ve tür farklılıklarına bağlı olarak değişir. Bu faktörler rigor mortis'in gelişme hızını belirler (Arslan, 2020). pH değişiminin dinamiğine bağlı olarak üç farklı rigor mortis tipi ortaya çıkar:

1. Normal Rigor Mortis: pH'nın dengeli bir hızda düşmesiyle gerçekleşir; et açık kırmızı, yumuşak ve sulu bir yapıya sahip olur.

2. Asidik Rigor Mortis, (Pale, Soft, Exudative - PSE): Özellikle domuz ve kanatlı etlerinde görülür. Kesim sonrası yüksek sıcaklıkta hızlı pH düşüşü,

protein denaturasyonunu artırır; et açık renkli, yumuşak ve yüzeyde sulu bir görünüm kazanır.



3. Alkali Rigor Mortis, (Dark, Firm, Dry - DFD): Kesim öncesi uzun süreli stres nedeniyle glikojen rezervinin tükenmesi sonucu pH yeteri kadar düşmez; et koyu renkli, sert ve kuru yapıda olur.

Şekil 5. Normal, DFD ve PSE etlerde renk görünümü ve su tutma kapasitesindeki farklılıklar (Floyd K. McKeith)

Sonuç olarak, postmortem pH dinamiği, kas proteinlerinin yapısal ve optik özelliklerini etkileyerek hem rigor mortis'in ilerlemesi hem de etin renk, doku ve genel kalite özelliklerinin belirlenmesi açısından en kritik göstergelerden biridir (Huff-Lonergan & Lonergan, 2005).

4.1. Normal Rigor Mortisli Etler

Etlerde normal rigor mortis, kesim sonrası kaslarda meydana gelen fizyolojik bir süreçtir ve etin nihai kalite özelliklerini belirleyen en önemli faktörlerden biridir.

Sağlıklı bir hayvandan elde edilen taze kas dokusunun pH'sı genellikle 7.0–7.2 civarındadır. Rigor mortis'in ilerlemesiyle birlikte glikojen yıkımı sonucu biriken laktik asit miktarına bağlı olarak pH, 24 saat içinde 5.8–5.4 aralığına düşer. Bu aşamada kas sertleşir ve aktin-miyozin kompleksleri arasında kalıcı bağlar oluşur. Normal rigor koşullarında bu pH düşüşü, etin renk, su tutma kapasitesi, doku yumuşaklığı ve raf ömrü açısından optimal bir denge sağlar (Arslan, 2020).

Rigor mortis'in oluşumu türlere göre değişmektedir. pH'nın normal düzeylerde düşmesiyle birlikte kasın laktik asit oranı yaklaşık %0.9–1 seviyesine ulaşır. Bu değerler, kas proteinlerinin stabilitesini artırarak etin istenen duyu- sal özellikleri kazanmasına yardımcı olur (Gracey, 1999).

Normal rigorun çözülme süresi sıcaklığa doğrudan bağlıdır; sıcaklık art-

tıkça çözülme süresi önemli ölçüde kısalır. Bu aşamadan sonra kas içi proteolitik enzimlerin aktivitesi artar, kasın sertliği azalmaya başlar ve etin olgunlaşma süreci devreye girer (Gracey, 1999).

Sonuç olarak, normal rigor mortis süreci uygun kesim, stresin en aza indirilmesi ve kontrollü soğutma koşulları altında gerçekleştiğinde etin arzu edilen tekstür, renk ve lezzet özelliklerinin oluşmasını sağlar.

4.2. Alkali Rigor ve DFD (Dark, Firm, Dry) Etler

Alkali rigor, kas glikojeninin kesim öncesinde tükenmesi sonucu post-mortem dönemde yetersiz laktik asit oluşumuna bağlı olarak pH'nın yüksek kalmasıyla karakterizedir. Bu durum genellikle pH'nın 6.0–6.5 civarında seyretmesiyle kendini gösterir. Kaslarda yeterli asitlik oluşmadığı için aktin ve miyozin arasında tam çapraz bağlar gelişmez, rigor mortis tam olarak şekillenmez ve kas dokusu istenilen olgunluk düzeyine ulaşamaz. Bu süreç sonucunda DFD olarak adlandırılan et tipi ortaya çıkar (Arslan, 2020).

DFD etler; koyu renkli, sert dokulu ve kuru yüzeyli yapılarıyla karakterizedir. Bu özellikler, kesim sonrası yüksek kas pH'sı nedeniyle oksijenin etin içine yeterli ölçüde difüze olmaması sonucu ette yeterli miktarda oksimiyoglobinin oluşmamaktadır. Bu tür etlerde pH düşüşü normal rigora göre çok daha az olduğundan, suyun hücre içinde tutulması artar ve su bağlama kapasitesi (WHC) yükselir (Newton & Gill, 1981).

Yüksek pH, mikrobiyal ve enzimatik aktivitelerin artmasına, dolayısıyla raf ömrünün kısılmasına yol açar. Bu nedenle DFD etler ticari olarak arzu edilmez ve kısa sürede tüketilmeleri gerekir (Newton & Gill, 1981).

DFD etlerin ortaya çıkışı genellikle kesim öncesi dönemde hayvanların maruz kaldığı stres ve buna bağlı olarak depo glikojeninin tükenmesi ile ilişkilidir. Başlıca nedenler şunlardır (Arslan, 2020):

***Kesim öncesi stres:** Uzun süreli açlık, susuzluk, taşıma veya bekletme gibi etkenler kas glikojen depolarını azaltır.

Kesime alınırken uygulanan işlemler: Kesim salonuna alınırken hayvanın sopalanması, kuyruğunun bükülmesi, hayvanın bayıltılmadan kavana ve/veya askıya alınması, askıda uzun süre bekletilmesi, hayvanın kesim salonunda kanı görmesi, kan kokusunu alması, kesim salonunda hayvanların bağırması, bıçağın keskin olmaması vb. işlemler.

***Uygunsuz taşıma koşulları:** Yüksek sıcaklık, gürültü, sarsıntı ve kalabalık ortamlar hayvanlarda stres hormonlarını artırır.

***Kötü muamele:** Dövülme, üvendire kullanımı, bağırma, tekmeleme gibi fiziksel stres faktörleri glikojen yıkımını hızlandırır.

***Aşırı sıcaklık dalgalanmaları:** Kesim öncesi çevresel sıcaklığın çok yüksek olması metabolik aktiviteyi artırarak glikojen tüketimini hızlandırır.

***Genetik ve fizyolojik faktörler:** Özellikle boğalar, yaşlı sığırlar ve bazı duyarlı ırklar strese karşı daha hassastır.

DFD etlerin oluşumunu önlemek amacıyla kesim öncesi hayvan refahı ve uygun işletme yönetimi büyük önem taşır. Aşağıdaki uygulamalar, DFD riskini önemli ölçüde azaltabilir (Arslan, 2020):

***Hayvanların dinlendirilmesi:** Kesim öncesi hayvanlara yeterli süre (en az 12 saat) dinlenme ve su verilmelidir.

***Stresten kaçınılması:** Yükleme, taşıma, boşaltma, padoklarda ve kesim işlemleri sırasında hayvan refahı kuralları çerçevesinde davranılmalıdır.

***Padok düzeni:** Farklı çiftliklerden gelen hayvanlar aynı padokta bir arada bekletilmemeli, kavgaların önüne geçilmelidir. Cinsiyetleri, kondüsyonları, türleri, boynuzlu ve boynuzsuz olma durumları esas alınarak padoklarda hayvanlar bekletilmeli. Kısaca yukarıdaki özellikleri aynı olanlar aynı padoklara konulmalı.

***Uygun çevre koşulları:** Bekletme alanlarının sıcaklık, nem ve havalandırma koşulları optimum düzeyde tutulmalıdır.

***Taşıma koşullarının iyileştirilmesi:** Hayvanlar uygun taşıma araçlarıyla taşınmalı. Uzun süreli taşımalarda hayvanın rahatlıkla yatıp kalkacağı birim alan esas alınarak taşıma araçlarına yeteri hayvan konulmalı.

***İnsancıl kesim uygulamaları:** Hayvan refahı ilkelerine uygun, korku ve acı hissini en aza indiren kesim teknikleri kullanılmalıdır.

DFD etler, yüksek pH, koyu renk, yüksek su tutma kapasitesi ve kısa raf ömrü gibi özelliklerle tanımlanan, düşük ticari değere sahip etlerdir. Oluşumlarının temelinde kesim öncesi stres ve yetersiz glikojen birikimi bulunmaktadır. Bu nedenle DFD etlerin önlenmesi, yalnızca ekonomik bir gereklilik değil, aynı zamanda hayvan refahı, ürün kalitesi ve gıda güvenliği açısından da kritik öneme sahiptir.

4.3. Asidik Rigor ve PSE (Pale, Soft, Exudative) Etler

Asidik rigor mortis, kaslarda kesim sonrası pH'nın olağan düzeyin çok hızlı altına inmesi ile karakterize bir durumdur. Normal koşullarda kas pH'sı yaklaşık 7.0–7.2 iken, kesim sonrası glikojenin anaerobik glikoliz yoluyla yıkılması sonucu laktik asit birikir ve pH kademeli olarak 5.8–5.4 düzeylerine düşer. Ancak bazı durumlarda bu düşüş, çok kısa sürede ve yüksek sıcaklıkta gerçekleştiğinde kas proteinlerinde ısı denatürasyon meydana gelir ve bunun sonucunda PSE etler oluşur (Arslan, 2020).

Bu rigor tipi özellikle strese duyarlı türlerde (özellikle domuzlarda, ayrıca broiler tavuk ve hindilerde) sıkça görülmektedir. Bu hayvanlarda kesim öncesi aşırı stres ve yüksek vücut sıcaklığı, hızlı glikolitik aktiviteyi tetikleyerek pH'nın 45–90 dakika içinde 7.0 civarından 5.8–5.6 veya daha aşağıya inmesine neden olur. Bu durum, rigor mortisin gövde hâlâ sıcak iken başlamasına yol açar.

Kas sıcaklığının yüksek olduğu dönemde hızlı pH düşüşü, aktin-miyozin yapısında kalıcı bozulmalara neden olur. Bu süreçte proteinlerin önemli bir kısmı denature olur; buna bağlı olarak su tutma kapasitesi azalır ve kas yüzeyinde serbest su birikimi gözlenir. Sonuç olarak etler solgun (pale), yumuşak (soft) ve sulu (exudative) bir görünüm kazanır (dos Santos et al., 2019).

PSE etler, dış görünüş itibarıyla açık ve soluk bir renge sahiptir, çünkü düşük pH nedeniyle kas pigmentleri oksidasyona uğrar ve ışığın büyük bir kısmı yüzeyden yansır. Doku bakımından yumuşak ve elastik olmayan bir yapı gösterir; bu durum, kas proteinlerinin ısı denaturasyonuna uğramasıyla ilişkilidir. Ayrıca düşük pH, kas hücrelerinin suyu bağlama yeteneğini azaltır, bu nedenle et yüzeyinde serbest su birikimi meydana gelir. Bu sızıntı, depolama ve ambalajlama sırasında görünür bir sıvı tabakası olarak fark edilir. Su kaybı nedeniyle pişirme sırasında da yüksek oranda fire oluşur ve etin teknolojik işlenebilirliği düşer. PSE etlerin pH'sı genellikle 24 saat sonra 5.4'ün altına düşer ve bu değer etin mikrobiyal dayanıklılığını azaltarak raf ömrünün kısılmasına yol açar (Adzitey & Nurul, 2011).

Asidik rigor mortis ve buna bağlı PSE etlerin oluşumunda kesim öncesi stres ve genetik yatkınlık başlıca etmenlerdir. Sürece etki eden faktörler aşağıda özetlenmiştir (Arslan, 2020):

***Kesim öncesi stres:** Aşırı heyecan, korku, taşıma, sıkışıklık ve sert davranışlar stres hormonlarını (adrenalin, kortizol) artırır; bu da kas glikojeninin hızla yıkılmasına neden olur.

***Yüksek vücut sıcaklığı:** Kesim anında kas sıcaklığı yüksekse, pH düşüşü sırasında protein denaturasyonu daha hızlı gerçekleşir.

***Genetik faktörler:** Özellikle halothane geni veya PRKAG3 mutasyonu taşıyan domuz ırklarında PSE oluşumu yaygındır.

***Yetersiz soğutma:** Kesim sonrası karkaslar hızlı soğutulmazsa pH düşüşü sırasında kas sıcaklığı yüksek kalır.

***Fizyolojik farklılıklar:** Broiler tavuklarda ve hızlı büyüyen etçi ırklarda kas metabolizması daha yoğundur; bu da PSE eğilimini artırır.

***Elektrikle bayılma:** Özellikle domuz kesimlerinde aşırı voltaj veya uzun süreli elektrik uygulaması stresi artırır.

***Taşıma koşulları:** Uzun mesafeli veya kalabalık taşıma, yüksek nem ve sıcaklık da PSE oluşum riskini artırır.

PSE et oluşumunu azaltmak için kesim öncesi stresin minimize edilmesi, uygun çevresel koşulların sağlanması ve genetik seçim önem taşır;

A. Kesim Öncesi Önlemler

*Hayvanlar kesimden önce en az 2–4 saat dinlendirilmelidir.

*Yükleme, taşıma ve boşaltma işlemleri sırasında hayvanlara nazik davranılmalı; vurma, bağırma veya elektrik şoku uygulanmamalıdır.

*Padoklarda hayvan başına yeterli alan bırakılmalı (örneğin 113 kg'lık bir domuz için en az 0.55 m²).

*Yüksek sıcaklık ve nem dönemlerinde, özellikle domuzlarda su püskürtme (yağmurlama) sistemiyle vücut sıcaklığı düşürülmelidir.

*Hayvanlar bayıltmadan hemen önce heyecanlandırılmamalıdır. Bayıltmaya 5 dakika kala yapılan olumsuz davranışlar PSE riskini ciddi ölçüde artırır.

B. Kesim ve Sonrası Önlemler

*Karkaslar uygun sürede 0–4°C'ye soğutulmalıdır.

*Elektriksel bayıltma uygun voltaj ve sürede yapılmalıdır.

*Halothane geni pozitif domuzlar üretimde kullanılmamalıdır.

Rigor Mortis Türü /Özellik	 pH Düşüşü	 Et Rengi	 Et Yapısı
Normal Rigor Mortis	Dengeli hız	Açık kırmızı	Yumuşak ve sulu
Asidik Rigor Mortis (PSE)	Yüksek sıcaklıkta hızlı	Açık renkli	Yumuşak, yüzeyde sulu
Alkali Rigor Mortis (DFD)	Yetersiz, glikojen tükenmesi	Koyu renkli	Sert ve kuru

**Hayvan refahı standartlarına uygun kesim ortamı oluşturulmalıdır.*

Şekil 6. Etlerin rigor mortis tipine göre özellikleri

KAYNAKÇA

- Adeyemi, K. D., & Sazili, A. Q. (2014). Efficacy of carcass electrical stimulation in meat quality enhancement: A review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 27(3), 447–456. <https://doi.org/10.5713/ajas.2013.13463>
- Adzitey, F., & Nurul, H. (2011). Pale soft exudative (PSE) and dark firm dry (DFD) meats: Causes and measures to reduce these incidences — A mini review. *International Food Research Journal*, 18(1), 11–20.
- Álvarez, C., Morán, L., Keenan, D. F., Mullen, A.-M., & Delgado-Pando, G. (2019). Mechanical and biochemical methods for rigor measurement: Relationship with eating quality. *Journal of Food Quality*, 2019, Article 1894543. <https://doi.org/10.1155/2019/1894543>
- Arslan, A. (2020). Et muayenesi ve et ürünleri teknolojisi (3. baskı). Medipres. ISBN 978-605-9720-42-7
- Aydemir, M. E., Sezer, E., & Giraz, M. N. (2025). Effect of pine cone vinegar on the survival of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella typhimurium* and some physico-chemical properties in raw beef. *Kocatepe Veterinary Journal*, 17(4), 299–307. <https://doi.org/10.30607/kvj.1486348>
- Bischof, G., Witte, F., Terjung, N., Heinz, V., Juadjur, A., & Gibis, M. (2022). Postmortem and aging-related metabolic, proteomic, and microbial changes in beef. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(4), 1076–1109. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2113362>
- Dos Santos, T. C., Gates, R. S., Souza, C. de F., Tinôco, I. de F. F., Cândido, M. G. L., & Freitas, L. C. da S. R. (2019). Meat quality parameters and the effects of stress: A review. *Journal of Agricultural Science and Technology B*, 9, 305–315. <https://doi.org/10.17265/2161-6264/2019.05.001>
- Greaser, M. L., & Pearson, A. M. (1999). Flesh foods and their analogues. In A. J. Rosenthal (Ed.), *Food Texture* (pp. 228–251). Aspen Publishers.
- Gracey, J., Collins, D. S., & Huey, R. (1999). *Meat hygiene* (10th ed.). W.B. Saunders Company Ltd.
- Hedrick, H. B., Aberle, E. D., Forrest, J. C., Judge, M. D., & Merkel, R. A. (1994). *Principles of Meat Science* (3rd ed.). Kendall/Hunt Publishing Company.
- Honikel, K. O., Roncalés, P., & Hamm, R. (1983). The influence of temperature on shortening and rigor onset in beef muscle. *Meat Science*, 8(3), 221–241. [https://doi.org/10.1016/0309-1740\(83\)90046-3](https://doi.org/10.1016/0309-1740(83)90046-3)
- Huff-Lonergan, E., & Lonergan, S. M. (2005). Mechanisms of water-holding capacity of meat: The role of postmortem biochemical and structural changes. *Meat Science*, 71(1), 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2005.04.022>
- Im, M., Choe, J., Lee, H. J., Yoon, Y., Yoon, S., & Jo, C. (2019). Effects of aging and aging method on physicochemical and sensory traits of different beef cuts. *Food Science of Animal Resources*, 39(1), 54–64. <https://doi.org/10.5851/kos->

fa.2019.e3

- Joo, S. T., Lee, E. Y., Son, Y. M., Hossain, M. J., Kim, C. J., Kim, S. H., & Hwang, Y. H. (2023). Aging mechanism for improving the tenderness and taste characteristics of meat. *Journal of Animal Science and Technology*, 65(6), 1151–1168. <https://doi.org/10.5187/jast.2023.e110>
- Kim, J. H., Kim, T. K., Shin, D. M., Kim, H. W., Kim, Y. B., & Choi, Y. S. (2020). Comparative effects of dry-aging and wet-aging on physicochemical properties and digestibility of Hanwoo beef. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 33(3), 501–505. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0031>
- Muroya, S. (2023). Postmortem skeletal muscle metabolism of farm animals approached with metabolomics. *Animal Bioscience*, 36(2), 374–384. <https://doi.org/10.5713/ab.22.0370>
- Newton, K. G., & Gill, C. O. (1981). The microbiology of DFD fresh meats: A review. *Meat Science*, 5(3), 223–232. [https://doi.org/10.1016/0309-1740\(81\)90005-X](https://doi.org/10.1016/0309-1740(81)90005-X)
- Shi, Y., Zhang, W., & Zhou, G. (2020). Effects of different moisture-permeable packaging on the quality of aging beef compared with wet aging and dry aging. *Foods*, 9(5), 649. <https://doi.org/10.3390/foods9050649>
- Stadnik, J. (2024). Nutritional value of meat and meat products and their role in human health. *Nutrients*, 16(10), 1446. <https://doi.org/10.3390/nu16101446>
- Uhlig, E., Bucher, M., Strenger, M., Kloß, S., & Schmid, M. (2024). Towards reducing food wastage: Analysis of degradation products formed during meat spoilage under different conditions. *Foods*, 13(17), 2751. <https://doi.org/10.3390/foods13172751>
- Zhang, J., Wang, S., & Ge, W. (2022). Mechanisms of mitochondrial apoptosis-mediated meat tenderization based on quantitative phosphoproteomic analysis. *Foods*, 11(23), 3751. <https://doi.org/10.3390/foods11233751>
- Zhang, R., Yoo, M. J. Y., Ross, A. B., & Farouk, M. (2022). Mechanisms and strategies to tailor dry-aged meat flavour. *Trends in Food Science & Technology*, 119, 400–411. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.12.023>



DİŞİ KÖPEKLERDE ÖSTRUS SIKLUSU VE SUNİ TOHURLAMA

“ ”

Niyazi KÜÇÜK¹

¹ Doç. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı. Orcid ID: 0000-0002-3046-846X

Puberte

Dişi köpeklerin puberteye ulaşma yaşı 6-18 ay arasında değişebilmektedir. Küçük yapılı ırklar daha erken puberteye ulaşırken, iri cüsseli ırklar daha geç puberteye ulaşmaktadır. Genel olarak iri ırklar küçük ırklardan 2-12 ay daha geç puberteye ulaşırlar (Baran, 2023a).

Östrus Siklusu

Dişi köpekler mevsime bağlı olmayan monoöstrik hayvanlardır. Köpekler yılda bir veya iki defa östrus gösterirler. İki östrus arası süre genellikle 6-7 ay kabul edilirken, farklı ırklarda bu süre 4-12 ay arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Köpeklerde östrus siklusu proöstrus, östrus, metöstrus (diöstrus) ve anöstrus olmak üzere dört farklı evreden oluşmaktadır (Concannon, 2011; Maksimovic ve ark., 2025).

Proöstrus

Ortalama 9 gün süren proöstrus evresi 5-20 gün aralığında değişebilmektedir. Bu dönemde giderek artan östradiol seviyesi nedeniyle vulva ödemi şekillenmeye başlar ve serosanginöz vajinal akıntı (proöstrus kanaması) görülür. Dişi bu dönemde erkeğe çekici gelmeye başlar. Dişi tarafından erkeğin çiftleşme girişimlerine verilen agresif cevaplar bu dönemin sonuna doğru git-tikçe yumuşamaktadır. Dişinin çiftleşmeyi kabul etmesi proöstrusun sonlandığını östrusun başladığını gösterir (Concannon, 2011; Maksimovic ve ark., 2025).

Östrus

Proöstrusun sonlanmasıyla başlayan östrus evresi benzer şekilde ortalama 9 gün sürmektedir. Bu sürenin 5-15 gün arasında değişkenlik göstermesi mümkündür. Östrus evresindeki dişi erkeği arama eğilimi gösterir ve çiftleşmeyi kabul eder. Bu dönemde östrus öncesi pik yapan östradiol seviyesi düşüşe geçer, preovulator luteinleştirici hormon (LH) piki gerçekleşir ve progesteron seviyesi hızlıca artışa geçer. Dişinin çiftleşmeyi reddetmesiyle östrus evresi son bulur (Concannon, 2011; Maksimovic ve ark., 2025).

Metöstrus (Diöstrus)

Dişinin erkeğin çiftleşme isteğini reddetmesi ile başlayan metöstrus (diöstrus) 50- 80 gün sürmektedir. Bu dönemde kızgınlık belirtileri, vulva ödemi ve vajinal akıntı giderek azalır ve kaybolur. Metöstrus döneminde eğer gebelik şekillenmediyse progesteron hormonu pik yaptıktan sonra düşüşe geçer. Bu evrede dişi köpeklerde yalancı gebelik şekillenebilir. Yalancı gebe dişilerin meme bezlerinde gelişme, memelerde büyüme ve laktasyon görülür. Bu dönemdeki yüksek progesteron seviyesi özellikle yaşlı dişilerde pyometra riskini artırır (Concannon, 2011; Maksimovic ve ark., 2025).

Anöstrus

Metöstrus veya yalancı gebeliğin sona ermesiyle başlayan anöstrus evresi ovaryumların aktif olmadığı dinlenme periyodu olarak değerlendirilmektedir. Anöstrus 80-240 gün sürebilir. Bu dönemde düşük östradiol ve progesteron seviyeleri görülür. Uterusta rejenerasyonun ve eğer gebelik şekillenmiş ise gebelik sonrası involusyonun gerçekleştiği dönemdir (Concannon, 2011; Maksimovic ve ark., 2025).

Östrus Siklusunun Hormonal Mekanizması

Dişi köpeklerde proöstrus öncesi salgılanmaya başlayan folikül uyarıcı hormon (FSH) folikül gelişimini uyarır. Gelişen foliküllerden östradiol salgısı gerçekleşir. Artan östradiol seviyesi FSH üzerine baskılayıcı etki gösterirken, LH salgısını uyarır. LH salınımından 48-60 saat sonrasında ovulasyon gerçekleşir. Dişi köpeklerde diğer hayvanlardan farklı olarak östrusta foliküllerin ovulasyon öncesi erken luteinizasyonu nedeniyle progesteron seviyesi hızla artışa geçer. Ovulasyon öncesi artışa geçen progesteron bu artışı ovulasyon sonrasında da sürdürür. Metöstrus (diöstrus) döneminde pik yapan progesteron seviyesi gebelik şekillenmezse düşüşe geçer. Dişi köpeklerde prolaktin hormon seviyesinin artışıyla birlikte yalancı gebelik şekillenebilmektedir. Metöstrusun veya yalancı gebeliğin bitmesiyle başlayan anöstrus evresinde reproduktif inaktivite görülür. Bu dönemde progesteron bazal seviyenin altında seyrederek. Prolaktin seviyesi de düşük seyrederek. Anöstrusun sonlarında artışa geçen FSH ve östrojen seviyeleri yeni siklusun başlamasını sağlar (Concannon, 2011; Baran, 2023b; Maksimovic ve ark., 2025).

Uygun Çiftleştirme veya Tohumlama Zamanının Belirlenmesi

Dişi köpeklerden gebelik elde edebilmek için dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biri uygun çiftleştirme veya tohumlama zamanının doğru şekilde belirlenmesidir. Köpek spermatozoonları dişi genital kanalında yaklaşık olarak 2-3 gün canlı kalabilmektedir. Ovulasyon sonrası 2-5 gün içerisinde olgunlaşmasını tamamlayan köpek oositleri yaklaşık olarak 1 gün canlılığını sürdürmekte ve 10-16 saat süresince fertilizasyon kabiliyetini koruyabilmektedir. Bu doğrultuda, başarılı bir fertilizasyon için uygun zaman aralığı ovulasyondan sonraki 2-5 günler arasındadır. Bu nedenle, dişi köpeklerde çiftleştirme veya suni tohumlamalar hemen bu süreç öncesinde ve/veya sırasında yaklaşık olarak östrus belirlendikten 2-4 günler sonrasında gerçekleştirilmelidir. Geniş kızgınlık aralığı ve östrusun tespitindeki zorluklar nedeniyle, dişi köpeklerde östrusun ve en uygun çiftleştirme/tohumlama zamanını doğru şekilde tespit etmek için çok farklı teknikler belirlenmiştir. Bu tekniklerden birkaçının bir arada kullanılması uygun tohumlama zamanının yüksek doğrulukta belirleme olasılığını arttıracaktır (Skliarov ve ark., 2022; Pereira ve ark., 2012).

Uygun Çiftleştirme veya Tohumlama Zamanının Belirlenmesinde Kullanılan Teknikler

Dişi Köpeklerde uygun tohumlama zamanını belirlemek için birçok farklı yöntem belirlenmiştir. Bu yöntemlerden bazılarını aşağıda belirtildiği şekilde sıralamak mümkündür.

- Klinik Gözlem Yöntemi
- Vajinal Sitoloji
- Hormon Analizleri
- Vajinanın Elektriksel Direncinin Belirlenmesi

Klinik Gözlem Yöntemi

Klinik gözlem yöntemi kızgınlığın ve uygun tohumlama zamanının belirlenmesinde faydalanan en basit ve ekonomik yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Bu yöntem östrusun klinik belirtilerinin ve kızgınlık davranışlarının gözlemlenmesine dayanmaktadır. Bu yöntemde proöstrus kanaması, vulva ödemi, vajinal akıntının şekli ve dişinin çiftleşmek için erkeği kabul etmesi gibi kızgınlık belirtileri ve davranışları kullanılarak östrus ve en uygun tohumlama zamanı belirlenmeye çalışılır. Ancak, proöstrus ve östrus süresindeki varyasyonlar, kızgınlık belirti ve davranışlarının farklı hayvanlarda değişkenlik gösterebilmesi gibi nedenlerden dolayı sadece klinik gözlem yöntemini kullanarak uygun tohumlama zamanının doğru şekilde belirlenmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, dişi köpeklerde uygun tohumlama zamanını belirlemek için bu yöntemin diğer yöntemlerle birlikte kullanılması daha kesin sonuçlar alınmasını sağlayacaktır (Skliarov ve ark., 2022).

Vajinal Sitoloji

Östrus siklusunun evrelerinin ve ovulasyon zamanının değerlendirilmesinde kullanılan vajinal sitoloji tekniği uygulaması basit, uygun maliyetli ve yaygın şekilde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem kandaki östrodiol seviyesindeki artışa bağlı olarak vajinal epitel hücrelerinde şekillenen değişikliklerin izlenmesine dayanmaktadır. Östradiol düzeyindeki artışa paralel olarak vajina epitel hücre katmanlarında da artış şekillenir. Bu artışa bağlı olarak vajina lümenine doğru epitel hücreleri beslenemez hale gelir ve deforme olarak ölürler. Vajinal smear yönteminde östrusun farklı evrelerinde oranları değişen farklı tipteki vajinal epitel hücreleri (bazal, parabazal, intermediyer, çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal) çeşitli boyalar (Giemsa, Diff-Quik ve diğerleri) ile boyanarak ışık mikroskobu altında değerlendirilirler. Proöstrus aşamasında proöstrus kanaması nedeniyle vajinal smearde yaygın olarak eritrositler mevcuttur. Proöstrusun başından sonuna doğru epitel hücre yoğunluğu sırasıyla parabazal hücrelerden intermediyer hücrelere ve sonrasında ise

çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisyal hücreye doğru değişmektedir. Proöstrusun geç dönemlerinde süperfisyal hücre yoğunluğu iyice artarken eritrosit ve lökosit sayısı azalışa geçer. Östrus (kızgınlık) evresinde süperfisyal hücre hakimiyeti artarak devam eder. Süperfisyal hücre hakimiyetinin %90' ların üzerine çıkması uygun tohumlama zamanının geldiğine işaret eder. Metöstrus döneminde ise vaginal smearda süperfisyal hücre sayısı azalırken intermediyer ve parabazal hücre sayıları artışa geçmektedir. Bu dönemin başlangıcında yoğun lökosit infiltrasyonu dikkat çeker. Reprodüktif olarak dinlenme periyodu olan anöstrus evresinde ise vajinal smearda bazal ve parabazal hücreler ile az miktarda lökosit göze çarpmaktadır (Concannon, 2011; Skliarov ve ark., 2022; Kumar ve ark., 2023; Maksimovic ve ark., 2025).

Hormon Analizleri

Dişi köpeklerde proöstrus aşamasında yükselen östradiol seviyesi ovulasyon öncesi LH pikine sebep olur. LH piki sonrası östrus ve metöstrus süresince progesteron seviyesi kademeli olarak artmaya devam eder. Bu bilgiler ışığında hormon analizleri östrusun ve uygun tohumlama zamanının tespiti için kullanılabilir. Dişi köpeklerde uygun tohumlama zamanı öncesi progesteron seviyesi 6-10 ng/ml seviyesine ulaşmaktadır. Progesteron ölçümleri ile dişi köpeklerde fertil dönemin belirlenmesi mümkündür. Bu amaçla üretilmiş progesteron kitleri mevcuttur. Progesteron seviyesinde artışa ve vajinal akıntıya sebep olabilen pyometra olgularının kızgınlık ile karıştırılmaması gerekmektedir. Progesteron analizlerine paralel şekilde kızgınlık öncesi proöstrusta yükselen östradiol seviyesi ve ovulasyon öncesi gerçekleşen LH piki fertil dönemi belirlemek için kullanılabilir. Ancak, LH pikinin kısa sürede gerçekleşmesi ve LH test kitlerinin kısa raf ömürlerine sahip olması önemli dezavantajlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Hormon analizlerinin diğer teknikler ile kombine edilerek kullanılması daha kesin sonuçlar alınmasına imkân sağlayacaktır. Hormon analizlerinin diğer yöntemlere nazaran daha maliyetli olması da göz önünde bulundurulmalıdır (Skliarov ve ark., 2022).

Vajinanın Elektriksel Direncinin Belirlenmesi

Vajina mukozasının elektriksel direnci ile kan östrojen ve progesteron seviyeleri arasında korelasyon bulunmaktadır. Bu korelasyon nedeniyle vajinanın elektriksel direncinin östrus siklusunun farklı evrelerinde değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Proöstrusta olgun foliküllerin görüldüğü dönemde 450-600 ohms seviyesine kadar artan elektriksel direnç kızgınlık süreciyle birlikte düşüşe geçer. Kızgınlıkta vajinanın elektriksel direnci 200-300 ohms arasındadır. Vajina mukozasının elektriksel direncinin 250-400 ohms aralığında olması uygun tohumlama zamanı olarak kabul edilmektedir. Bu uygulamanın diğer yöntemler ile bir arada kullanılması uygun tohumlama zamanının doğru şekilde belirlenme oranını arttırmaktadır (Skliarov ve ark., 2022).

Dişi Köpeklerde Suni Tohumlama

Köpeklerde dişi, erkek veya her ikisinden kaynaklanan sorunlar nedeniyle çiftleşmenin gerçekleşmediği durumlarda suni tohumlama kullanılmaktadır. Dişi kaynaklı sorunlar erkeği reddetme, aşırı agresiflik ve bazı konjenital anomaliler olarak değerlendirilebilir. Erkek kaynaklı sorunlar ise libido düşüklüğü (hastalıklar, bakım yetersizliği, ağrı vd.) ve fiziksel yetersizlikler (kas problemleri, ereksiyon problemleri, konjenital anormallikler vd.) şeklinde sıralanabilir. Tecrübesizlik, erkek dişi arasındaki cüsse farklılıkları, sosyal hiyerarşi ve davranış bozuklukları ise her iki cinsiyete bağlı çiftleşme problemleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, genetik olarak değerli damızlıkların spermalarının kullanılması ve hayvanları çiftleştirmek için yer değiştirmeden kaynaklanacak stresten korumak amacıyla da suni tohumlama tercih edilebilmektedir. Köpeklerde kullanılan suni tohumlama yöntemlerini aşağıda belirtildiği şekilde sıralamak mümkündür (Payan-Carreira ve ark., 2011).

- Vajinal tohumlama
- Norveç kateteri ile trans-servikal tohumlama
- Endoskop yardımı ile trans-servikal tohumlama
- Cerrahi yolla suni tohumlama

Birçok ülke cerrahi yolla suni tohumlama yöntemine hayvan refahını ve etik nedenleri göz önünde bulundurarak soğuk yaklaştırmakta, kullanımına kısıtlamalar getirmekte ve hatta yasaklamaktadır. Ayrıca, hayvan refahı ve etik açısından köpeklerde suni tohumlama teknolojisinin kullanımını belirli koşullara bağlamaya çaba gösteren çalışmalar mevcuttur (Payan-Carreira ve ark., 2011).

Dişi Köpeklerde Kullanılan Suni tohumlama Teknikleri

Vajinal Tohumlama

Vajinal tohumlama köpeklerde taze sperma ile gerçekleştirilen suni tohumlama uygulamalarında en yaygın kullanılan teknik olarak nitelendirilebilir. Köpeklerde taze sperma ile gerçekleştirilen vajinal suni tohumlamalardan yüksek yavrulama oranları (%65) elde edilebilmektedir. Ancak, dondurulmuş çözdürülmüş sperma ile gerçekleştirilen tohumlamalardan elde edilen yavrulama oranları göz önüne alındığında vajinal tohumlamaya (%25) göre intrauterin tohumlamalardan (%84) çok daha yüksek başarı elde edilmektedir. Vajinal tohumlamanın en önemli avantajları alet ekipman ihtiyacının çok az olması ve kolay uygulanabilir bir teknik olmasıdır. Vajinal tohumlama tekniğinde dişi köpeğin perineal bölgesi özellikle vulvanın etrafı temizlenir. Ardından vulva dudakları açılarak plastik bir kateter önce bir süre vajinanın dorso-cranialine doğru sonrasında dikkatlice horizontal şekilde vajinanın

içerisine doğru servikse kadar ilerletilir. Bu aşamada kateterin üretraya girmemesine özen gösterilmelidir. Enjektöre çekilen sperma vajinanın craniel kısmına serviksin önüne bırakılır. Sonra enjektöre bir miktar hava çekilip kateter içerisine verilir. Bu sayede kateter içerisinde kalan spermanın vajinaya ulaşması sağlanır. Katater dışarı çıkarıldıktan sonra dişi köpeğin kalça kısmı 45-60 derece yukarı kaldırılarak bu pozisyonda perineal bölgeye 15-20 dakika masaj uygulanır. Bu sayede spermanın geri akması önlenirken dişi köpekte çiftleşme hissiyatı oluşması sağlanır. Bu durumun spermanın dişi genital kanalda ilerlemesine yardımcı olacağı düşünülmektedir (Joonè, 2024; Kalkan ve Uçar, 2022; Payan-Carreira ve ark., 2011).

Norveç Kateteri ile Trans-servikal Tohumlama

Norveç veya İskandinav stili trans-servikal tohumlama yöntemi ilk kez tilkilerde kullanıldıktan sonra köpeklerle uyarlanmıştır. Dişi köpeklerde özellikle düşük kaliteli spermalar (dondurulmuş çözdürülmüş sperma, subfertil erkeklerden elde edilen spermalar vd.) ile gerçekleştirilen suni tohumlamalardan arzulanan ölçüde gebelik elde edilememesi intrauterin tohumlama ihtiyacını doğurmuştur. Norveç kateteri ile trans-servikal suni tohumlama tekniği spermanın uterus içerisine bırakılmasına imkân veren tekniklerden biridir. Her zaman gerekli olmamakla birlikte bu teknik uygulanmadan önce karın kaslarını gevşetmek amacıyla kızgın dişide hafif bir sedasyon sağlanabilir. Öncelikle dış plastik katater vajina içerisine mümkün olduğunca ilerletilir. Diğer el ile plastik katater ve serviks tespit edilir. Kızgınlık döneminde serviks elle tespit edilebilir kıvamdadır. Metal katater dış plastik katater içerisinde ilerletildikten sonra serviks içerisine yönlendirilir. Metal kateter elle tespit edilen serviks içerisinden geçirildikten sonra sperma uterus içerisine bırakılır. Bu yöntem sayesinde kalitesi düşük spermalar ile gerçekleştirilen suni tohumlamalar ile vajinal tohumlamaya nazaran daha yüksek gebelik oranları elde edilebilmektedir (Payan-Carreira ve ark., 2011)

Endoskop Yardımı ile Trans-servikal Tohumlama

Endoskop yardımı ile trans-servikal tohumlama tekniği İskandinav tarzında olduğu gibi spermanın uterus içerisine bırakılmasına olanak sağlayan cerrahi olmayan bir suni tohumlama yöntemidir. Bu yöntemde, dişi köpek kaymaz zeminli tohumlama sehpasında ayakları üzerinde sabitlenir. Vulva bölgesinin temizliği sağlandıktan sonra özel bir dış katater kılıfı içine yerleştirilmiş endoskop üretradan kaçınılarak öncelikle vajinanın dorsal duvarına doğru ilerletilir. Endoskop yardımı ile vajinal fold tespit edilir. Bu doğrultuda endoskop servikse ulaşınca kadar ilerletilir. Endoskop ile serviks tespit edilir. Endoskop ile serviks gözlemlenirken dış katater kılıfı içerisinden idrar sondası ilerletilerek serviks önüne ulaşılır. Endoskop yardımı ile idrar sondasının serviks içerisinden geçmesi ve uterusu ulaşması sağlanır. Enjektöre çekilmiş sperma idrar sondası yardımı ile yavaşça uterus içerisine bırakılır.

Enjektöre çekilen 1-2 ml hava sonda içine verilerek idrar sondası içerisinde kalan spermanın uterusu ulaşması sağlanır. Sperma uterusu verilirken endoskop yardımı ile serviksten vajinaya geri sperma akışı olup olmadığı kontrol edilir. Sperma uterusu bırakıldıktan sonra ekipmanlar uzaklaştırılarak işlem sonlandırılır. Bu teknik ile dondurulmuş çözündürülmüş sperma ile %80 taze sperma ile %90 oranında gebelik elde etmek mümkün olabilmektedir. (Macedo ve ark., 2012; Payan-Carreira ve ark., 2011).

Suni Tohumlamaların Başarısını Etkileyen Faktörler

Köpeklerde suni tohumlamadan elde edilecek başarı oranları birçok faktör tarafından etkilenebilmektedir.

Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir.

- Uygun tohumlama zamanının doğru şekilde belirlenmesi.
- Suni tohumlamanın taze, kısa süreli saklanmış (soğutulmuş) veya uzun süre saklanmış (dondurulmuş) sperma ile yapılması.
- Kullanılan spermanın kalitesi (yoğunluğu, canlılığı, motilitesi ve anormal spermatozoon oranı).
- Kullanılan suni tohumlama tekniği (vajinal veya intrauterin tohumlama).
- Gerçekleştirilen tohumlama sayısı (Payan-Carreira ve ark., 2011).

Suni Tohumlamanın Avantajları ve Dezavantajları

Suni Tohumlamanın Avantajları

- Suni tohumlama sayesinde yüksek genetik kaliteye sahip damızlıklara ait spermalar çok uzak coğrafyalara taşınarak kullanılabilir.
- Suni tohumlama uygulamaları çiftleşme ile bulaşan hastalıkların yayılmasının önlenmesine katkı sağlar.
- Tecrübesizlik, davranış bozukluğu, fiziksel sorunlar ve hastalıklar gibi nedenler ile çiftleşemeyen köpeklerden yavru alınmasına imkân verir.
- Suni tohumlama uygulaması erkek hayvanların spermalarının fertilité parametreleri açısından değerlendirilmesine ve olası fertilité yetersizliklerinin tespitine olanak sağlar (Dutta ve Dutta, 2020).

Suni Tohumlamanın Dezavantajları

- Suni tohumlama uygulamalarını gerçekleştirmek için alet ve ekipmana ihtiyaç duyulur.
- Suni tohumlama doğal çiftleşmeye nazaran daha maliyetlidir.
- Suni tohumlama uygulamasını gerçekleştirmek için yetişmiş personele

ihtiyaç vardır.

- Suni tohumlama eğer dondurulmuş-çözdürülmüş sperma ile gerçekleştirilecek ise spermanın dondurulması ve saklanması için ilave materyal, ekipman ihtiyacı ve dolayısıyla ekstra maliyet oluşur.

- Suni tohumlama uygulamalarından elde edilen gebelik oranları doğal çiftleşmeye oranla düşük kalabilir (Dutta ve Dutta, 2020).

Kaynaklar

- Baran, A. (2023a). Dişi ve erkeklerde puberte. Soylu, M. K. (Baş Editör), Hayvanlarda Reprodüksiyon Androloji ve Yardımcı Üreme Teknikleri. s. 619-620. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.
- Baran, A. (2023b). Hormonal ve klinik bulgular. Soylu, M. K. (Baş Editör), Hayvanlarda Reprodüksiyon Androloji ve Yardımcı Üreme Teknikleri. s. 624-625. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.
- Concannon, P. W. (2011). Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*, 124, 200-210.
- Dutta, J., Dutta J. (2020). Artificial insemination in canines: A review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 9(8), 2417-2421.
- Joonè, C. J. (2024). Evidence-based practice in canine artificial insemination. *Australian Veterinary Journal*, 102, 377-384.
- Kalkan, O., Uçar, Ö. (2022). Semen collection, cryopreservation and artificial insemination in dogs. *Journal of Health Sciences Institute*, 7(1), 61-69.
- Kumar, K., Sengupta, D., Sheetal, S. K., Kumar, A. (2023). Vaginal cytology: Method for detection of estrus in canine. *The Pharma Innovation Journal*, 12 (3), 1493-1494.
- Macedo, S. P., Malm, C., Henry, M. R. J. M., Telles, L. F., Figueiredo, M. S., Fukushima, F. B., Neves, M. M., Cavalcanti, G. A. O., Chaves, M. S., Mascarenhas, R. M., Lagares, M. A., Gheller, V. A. (2012). Endoscopic transcervical intrauterine artificial insemination in Labrador Retriever bitches. *Research in Veterinary Science*, 92, 494-500.
- Maksimović, A., Pehar, B., Filipović, S., Čengić, B. (2025). The estrous cycle in bitches: mechanisms, influencing factors, and clinical relevance. *Veterinaria*, 74 (2), 131-142.
- Payan-Carreira, R., Miranda, S., Nizański, W. (2011). Artificial inseminations in dogs. Manafi, M. (Ed.), *Artificial Insemination in Farm Animals*. Intechopen.
- Pereira, L. M. C., Bicudo, S. D., Lopes, M. D. (2012). Oocyte maturation in bitches. *Animal Reproduction*, 9 (3), 205-209.
- Skliarov, P., Holubiev, O., Mylostyyvi, R. (2022). Determining the optimal insemination time of bitches. *FAVE Sección Ciencias Veterinarias*, 21.



KEDİ VE KÖPEKLERDE PEMFIGUS FOLİASEUS: KLİNİK, PATOGENEZ, GÜNCEL VE ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

“

”

Kemal AKSOY¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Milas Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, ORCID: 0000-0003-0149-6688 e-mail: kemalaksoy@mu.edu.tr

1. GİRİŞ

Pemfigus, deri ve mukozalarda lezyonlara neden olan otoimmün bül-löz hastalıklar grubunu ifade eden otoimmün bir hastalıktır. Histopatolojik açıdan, epidermiste akantoliz meydana gelir; bu süreçte komşu keratinositler arasındaki hücre-hücre adezyonu bozulur ve bunun sonucunda büller oluşur. İmmünolojik açıdan ise pemfigus, epidermisteki keratinositlerin yüzeylerin-de immünoglobulin (Ig)G birikiminin in vivo olarak gösterilmesi veya do-laşımdaki otoantikörlerin saptanması ile karakterizedir. Pemfigus antijeni, desmozomlarda bulunan kadherin tipi bir hücre-hücre adezyon molekülü olan desmoglein (Dsg)'dir (Şekil 1). Pemfigus, genel olarak üç ana formda sınıflandırılabilir: (i) pemfigus vulgaris; (ii) pemfigus foliaceus (PF); ve (iii) diğerleri. Bilinen diğer formlar arasında paraneoplastik pemfigus; pemfigus vulgarisin bir alt tipi olan pemfigus vegetans; PF'nin bir alt tipi olan pemfi-gus eritematozus yer almaktadır (Amagai ve ark., 2014). Pemfigus, insanlar-da uzun yıllardır bilinmesine karşın evcil hayvanlarda pemfigus görülmesi ise çok daha yakın zamanlara dayanmaktadır. Köpeklerde pemfigus vulgaris ilk olarak 1975'te (Hurvitz & Feldman, 1975; Stannard ve ark., 1975) pemfi-gus vegetans 1977'de (Scott, 1977), pemfigus foliaceus 1977'de (Halliwell & Goldschmidt, 1977) ve pemfigus eritematozus 1980'de (Scott ve ark., 1980) bildirilmiştir. Kedilerde pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus ve pemfigus eritematozus 1980'de (Scott, 1980; Scott ve ark., 1980) bildirilmiştir. Atlar-da ise ilk PF vakası 1981'de bildirilmiştir (Johnson ve ark., 1981). PF, kedi ve köpeklerde görülen en yaygın otoimmün deri hastalıklarından biridir. Köpeklerde ağırlıklı olarak yüz, nazal planum, perioküler deri ve kulakları etkileyen yüzeysel püstüllerle karakterizedir. Bu patern genellikle çarpıcı bi-çimde bilateral ve simetriktir. Daha yaygın olduğunda, gövdedeki lezyonlar yüz ve/veya ayak tabanlarının klasik tutulumuna eşlik eder (Olivry, 2006). Kedilerde ise lezyonlar arasında püstüller, kabuklar ve erozyonlar bulunur ve en sık yüz, kulaklar ve patiler ve tırnak aralarında görülür (Coyner ve ark., 2018). Her yaş, ırk ve cinsiyette ki kedi ve köpekler etkilenebilir. Köpekler ve kediler için PF'ye yatkınlık, hayvanın cinsiyetiyle ilişkili görünmemektedir; PF her yaşta ortaya çıkabilse de başlangıç için ortalama yaş 6 civarındadır (orta yaş) (Jordan ve ark., 2019; Mueller ve ark., 2006). Köpeklerdeki PF, her ırk veya melez köpeği etkileyebilir; ancak, belirli ırklar (örneğin, Akita ve Çin Aslanı Köpeği) görülme sıklığı daha yüksektir (Olivry & Linder, 2009), bu da genetik bir yatkınlığı düşündürmektedir (Olivry, 2006). PF insidansının yüksek olabileceği diğer köpek ırkları arasında Labrador retriever'lar, Cocker spaniel'lar, Alman çoban köpekleri ve İngiliz bulldog'ları yer alır (Gomez ve ark., 2004). PF'ye karşı güçlü bir kedi ırkı yatkınlığı bildirilmemiştir; ancak en sık görülen ırklar evcil kısa tüylü, orta tüylü ve uzun tüylü (Siyam, İran ve İran melezi, Birmanya ve diğerleri) kedilerdir (Jordan ve ark., 2019).

Epidermal hücreler, hücre-hücre veya hücre-matriks adzeyonlarına sahiptir ve bu adezyonlara karşı otoantikörler oluştuğunda, kabarcıklı deri lezyonları ortaya çıkar (Fassihi ve ark., 2006). Keratinosit desmozomlarını hedef alan otoantikör oluşumu pemfigus grubu hastalıklarda meydana gelen önemli değişimlerdir. PF'de, adezyon kaybı, intraspinozal veya subkorneal püstül veya vezikül oluşumuna yol açmaktadır; bu da geçici niteliktedir ve bunun sonucunda kabuk oluşumu meydana gelmektedir (Rosenkrantz, 2004). Ayak tabanlarında genellikle hiperkeratoz ve çatlaklar bulunur ve vakaların %80'inde baş, yüz ve kulaklar etkilenir (Miller ve ark., 2012). Alman çoban köpekleri, mukoza zarı pemfigoidine diğer ırklara göre daha yatkınlık göstermektedir (Olivery & Jackson, 2001). Hastalığın teşhisi esas olarak klinik, histopatolojik ve immünolojik incelemeler ile yapılır (Olivry ve ark., 2001). Tedavi genellikle prednizolon, azatioprin gibi immünosüpresif ajanlardan oluşmaktadır, ancak bazı vakalarda remisyon da mümkündür (White ve ark., 2002).

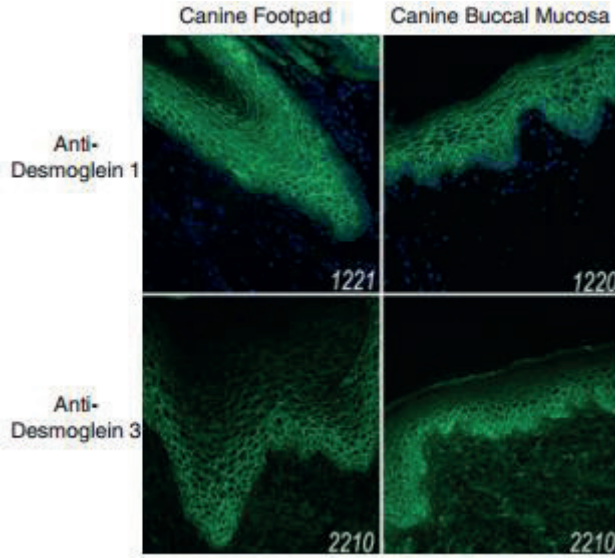
2. PEMFIGUS FOLİASEUS

2.1. Patogenez

Pemfigus foliaceus, insanlarda ve hayvanlarda patojenik otoantikörlerin desmozomal epidermal yapışma proteinlerine bağlanmasıyla karakterize edilir ve bu da akantoliz ve yangısal hücrelerin birikimiyle sonuçlanır ve bunun sonucunda yüzeysel epidermiste büller oluşur (Ellebrecht ve ark., 2022). Desmozomlar veya makula adherens, lateral hücre zarında bulunan adezyon molekülleridir. Bunlar, özellikle epidermis veya kalp kası gibi mekanik strese maruz kalan dokularda bulunan karmaşık yapılardır. Ana işlevleri hücreler arası yapışma ve doku bütünlüğünü sağlamaktır. Desmozomların sitoskeletin keratin ara filamentlerine bağlanarak epitel dokularını güçlendirmesinin yanı sıra, desmozomların hücre içi sinyal yollarında da önemli bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar bildirilmektedir (Bizikova ve ark., 2011; Evangelista ve ark., 2008; Garrod & Chidgey, 2008). Desmozomlar glikoprotein olarak sınıflandırılır ve bir kompleks oluşturan hücre içi ve hücre dışı bir parça içermektedirler. Hücre membranının laterali boyunca nokta şeklinde dağılmışlardır (Garrod & Chidgey, 2008). Bu desmozomal çekirdek içinde bulunan epitel hedeflere karşı immünoglobulin G (IgG) otoantikörlerinin varlığıyla karakterize bir hastalık tablosu oluşturur (Amagai, 2003). Pemfigus foliaceus'daki otoantikör desmozomal hedefi, insanlarda ve köpeklerde iyi tanımlanmış olmasına rağmen (Bizikova ve ark., 2012; Ellebrecht ve ark., 2022) kedilerdeki araştırmalar, doğrudan ve dolaylı immüno Floresan yöntem kullanılarak pemfigus foliaceuslu kedilerde antikeratinosit IGG'nin tespiti ile sınırlı kalmaktadır. Desmozomal hedef şu anda bilinmemektedir, ancak bukkal mukoza dokusunda pozitif immüno-boyama tespiti yapılarak köpeklerdekinden muhtemel farklılıklar tespit edilebilmektedir (Day ve ark., 1993; Levy ve ark., 2020). Yayınlanmış kapsamlı vaka serisi bulgularına göre,

genellikle orta yaşlı 5–6 yaşlarında olan yetişkin kedileri etkiler, ancak çalışmalar arasında yaş aralığı 5 ay ile 17 yıl arasında değişen vakalarda bildirilmiştir. Kedilerde bildirilen pemfigus hastalıklarının gelişiminde köpek PF'sine benzer şekilde altta yatan tetikleyici nedenler bulunmamaktadır (Bizikova & Burrows, 2019; Coyner ve ark., 2018; Jordan ve ark., 2019; Preziosi ve ark., 2003). Tarihse olarak, ilaç kaynaklı PF vakaları (McEwan ve ark., 1987; Prelaud ve ark., 1991; Salzo ve ark., 2014) nadir olarak bildirilmiştir ve hem timoma kaynaklı eksfoliyatif dermatit hem de paraneoplastik sendromun bir parçası olarak PF tanısı olan tek bir kedi bildirilmiştir (Mendoza-Kuznetsova ve ark., 2021). Kedilerde akantolizin kesin patomekanizması hala belirsizdir (Rosenkrantz, 2004). Otoantikorlar, hücre-hücre yapışmasından sorumlu kadherin grubunun iki üyesinden birine bağlanır ve kalsiyum önemli bir element olarak görünmektedir. Bu bağlanma, hücre içi mekanizmaların aktivasyonuna yol açar; proteaz ürokinaz-plazminojen aktivatörünün plazminojeni plazmine dönüştürdüğü ve bunun sonucunda hücreler arası köprülerin yıkımı ve akantolizis meydana geldiği düşünülmektedir (Noli ve ark., 1995; Olivry, 2006; Rosenkrantz, 2004). Semptomlar kompleman katılımı olmadan ortaya çıkabilse de kompleman olası bir yardımcı faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

İnsanlarda ve hayvanlarda bazı pemfigus varyantları için advers ilaç reaksiyonları ve diğer deri hastalıklarının tetikleyici faktörler olduğu bildirilmiştir (Naranjo ve ark., 1981; Noli ve ark., 1995). Bazı bölgesel salgınlarda enfeksiyöz tetikleyiciler olduğu varsayılmaktadır. Güney Amerika'da kara sineklerin (viral hastalıklar ve çevresel faktörlerle birlikte) insan PF'si için bir vektör taşıyıcı olduğu bildirilmiştir (Mueller ve ark., 2006). Başka bir çalışmada, daha sonra PF gelişen köpeklerin sıklıkla daha önce pire ısırığı hipersensitivitesi öyküsü olduğu bildirilmiştir (Caciolo ve ark., 1984), ancak bu, çalışma alanındaki köpeklerde pire ısırığı hipersensitivitesinin yüksek görülme sıklığı nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir (Bizikova ve ark., 2012). Köpeklerde PF için olası bir tetikleyici olarak leishmaniasis olgu sunumları da yayınlanmıştır (Kuhl ve ark., 1994).



Şekil 1. Sağlıklı köpek pati ve bukkal mukozasında Desmoglein-1 ve -3 floresan desenleri. Hücreler arası boyama, otoantikorların hücre dışı bileşenlere bağlanmasını gösterir. Antikor birikimi tipik bir petek deseni göstermektedir. (Bizikova ve ark., 2011)

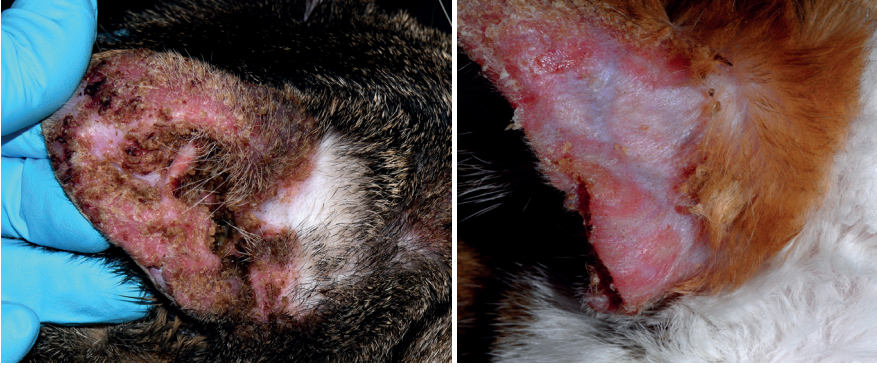
2.2. Klinik Bulgular

Klinik tablo tüm türlerde benzerdir ve genellikle simetriktr. Kedilerde PF'nin primer deri lezyonları eritematöz maküller ve püstüllerdir. Püstüller, antikor aracılı desmozom yıkımı nedeniyle keratinositlerin (akantoliz) pul pul dökülmesi sonucu oluşur. Ancak, süperfisyal epidermal konumları nedeniyle, püstüller geçicidir ve hızla erozyonlara ve kabuklara dönüşürler, bu da fiziksel muayene sırasında gözlemlenen en yaygın deri lezyonlarıdır. Kedilerde görülen PF'de en sık etkilenen bölgeler baş/yüz (burun planumu, göz kapakları, çene), kulak kepeçeleri, tırnak derisi kıvrımı, patiler ve meme başı çevresi olarak bildirilmektedir (Şekil, 2.3.4.5). PF pati deri kıvrımlarını etkilediğinde, genellikle şiddetli kabuklanma görülür ve erozyon ve ülserasyonlarla birlikte pürülan veya peynirimsi eksüdat birikir. Bazı kedi PF hastalarında, pati tabanında pullanma ve kabuklanma görülebilirken, püstüller varsa genellikle pati kenarında gözlenir. Felin PF'nin deri lezyonlarında sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişebilir ve en sık tırnak kıvrımı lezyonları görülür. Deri lezyonları sıklıkla iki taraflı simetriktr ve kedilerin büyük çoğunluğunda iki veya daha fazla etkilenmiş vücut bölgesi bulunur. Nadir olarak kedi PF vakaları sadece tırnak kıvrımı lezyonlarıyla olarka ortaya çıkmaktadır. Lezyonların en çok görüldüğü bölgeler Tablo 1'de verilmiştir. Pruritus, çoğu PF kedisinde bildirilmiştir ve bazı hastalar letarji, ateş, kilo kaybı, lenfadenopati ve anoreksiya gibi sistemik hastalık belirtileri de göstermektedir (Bizikova & Burrows, 2019; Coyner ve ark., 2018; Jordan ve ark., 2019; Preziosi ve ark., 2003). Köpeklerde görülen lezyonlar kedilerle benzerlik göstermektedir. PF öncelikle

derinin korneum tabakasını etkileyen daha yüzeysel lezyonlarla karakterizedir (Campell, 2004; Olivry, 2006). Primer lezyonlar kedilerde olduğu gibi yüzeysel ve geçici püstüllerdir. Bunları klinik muayenede bulmak zor olabilir, çünkü çok kırılıgandır ve tüylerin altında gizlenmişlerdir (Hnilica, 2010). Püstüller kolayca dağılır, geride eritem, sarımsı kabuklar, erozyonlar, alopesi ve periferik izler bırakır (Şekil 6). Lezyonlar en sık olarak burun sırtında başlar, iki taraflı simetrik ve yavaş yavaş yayılır (Şekil 7). PF tipik bir dağılım gösterir ve en sık olarak kulak kepçelerini, ağız ve göz çevresini, burun düzlüğünü, burun köprüsünü ve ayak tabanlarını etkiler (Campbell, 2004; Helton-Rhodes, 2006; Ihrke ve ark., 1985; Scott, 1983). Pati lezyonları köpeklerin 1/3'ünde görülür ve hiperkeratoz, çatlaklar, olası eritemli şişlik ve beyazımsı renk değişikliği ile karakterizedir (Şekil 8) (Ihrke ve ark., 1985). Bu lezyonlar tek bir belirti olabilir. Tırnak yatağı etkilenebilir ancak tırnaklar genellikle etkilenebilir (Nishifuji ve ark., 2007). Ağız boşluğunda ve mukokütanöz birleşim yerinde lezyonlar nadirdir (Day ve ark., 1993; Helton-Rhodes, 2006; Scott, 1983). Lezyonların en çok görüldüğü bölgeler Tablo 1'de verilmiştir. Bazı hastalarda PF yaygınlaşabilir ve şiddetli vakalarda aşağıdaki semptomlar gelişebilir: anoreksi, ateş, depresyon, lenfadenomegali ve ekstremitte ödem. Köpeklerin yarısından daha azında yaklaşık % 17 ila % 36'sında orta ila şiddetli kaşıntı görülmektedir (Campbell, 2004; Hnilica, 2010; Scott, 1983).

Tablo 1. *Pemfigus Foliaseuslu Köpek ve Kedilerde Yaygın Olarak Bildirilen Deri Lezyonlarının Lokasyon ve Görülme Sıklıkları*

Lezyon Dağılımı	% Köpek (n:40) (Jordan ve ark., 2019)	% Kedi (n:49) (Vaughan ve ark., 2010)
Yüz	82.5	90
Kulak kepçesi (konveks ve konkav)	85	92
Dorsum	90	41
Abdomen	60	35
Meme çevresi (Kedi)	Uygulanabilir değil	27
Tırnak kıvrımları (Kedi)	Uygulanabilir değil	47
Ayaklar (dorsal yüz, parmak arası bölge)	55	33
Ayak tabanı	27.5	37



Şekil 2.3. *Feline pemphigus foliaceus*. Kulak kepçesi derisinde püstül, kabuklanma, erozyon ile birlikte orta derecede eritem ve alopesi. (Banovic ve ark., 2025)



Şekil 4. *Feline pemphigus foliaceus*. Meme çevresinde lezyonlar. (Banovic ve ark., 2025)



Şekil 5. *Feline pemphigus foliaceus*. Yüzde kabuklanma ve erozyonlarla seyreden yaygın alopesi. (Almela ve Chan, 2021)



Şekil 6. Bir köpeğin gövdesinde periferik eritem ve alopesi ile birlikte multifokal kabuklanmalar. (Almela & Chan, 2021)



Şekil 7. Avustralya çoban köpeğinde yüzdeki deri lezyonları ve lezyonların bilateral simetrik dağılımı. (Almela & Chan, 2021)

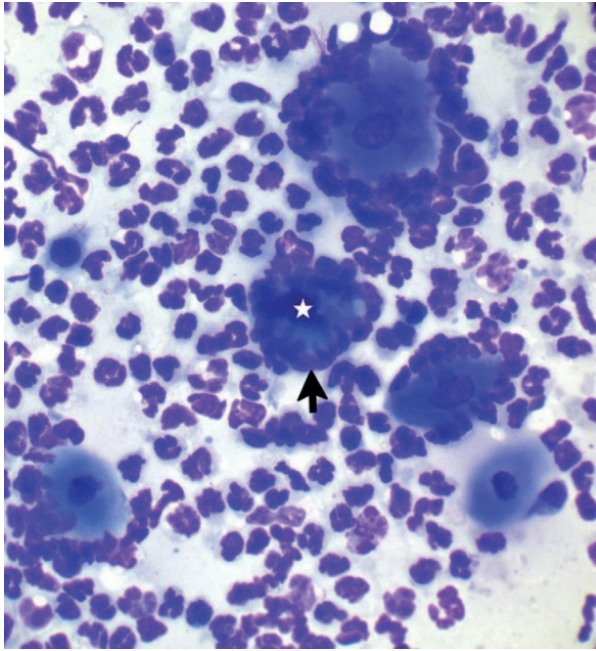


Şekil 8. Fransız Bulldog'un sol arka ayağında plantar eritem, erozyonlar ve püstüller ile birlikte ayak tabanlarında şiddetli kabuklanma. (Almela & Chan, 2021)

2.3. Tanı:

Pemfigus foliaceus tanısı klinik belirtiler, sitoloji ve histopatoloji bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulur (Garrod & Chidgey, 2008; Kuhl et al., 1994). Kısacası, PF tanısı uyumlu klinik bulgulara, yüzeysel püstüller akantolizin varlığına ve ilgili ayırıcı tanıların dışlanması dayanmaktadır. PF'nin tanısallık yaklaşımı, her hastalıkta olduğu gibi, hastanın ırkı (örneğin, ırksal yatkınlık) ve ayrıntılı bir öyküsü dikkate alınarak başlamalıdır. Dikkatli bir sorgulama, hastanın tedavi geçmişi (antibiyotiklere, dış parazit ilaçlarına, immünsupresanlara yanıtları) ve diğer ilaçlara veya toksinlere maruz kalmasını ortaya çıkarmalıdır. PF tipik olarak ilk olarak yüzü etkiler. Hastalığın seyri, klinik belirtilerin hızlı (günler veya haftalar içinde) veya yavaş (aylar veya yıllar içinde) başlangıcıyla ilerleyici olabilir veya püstül oluşumu dalgalarıyla gelip geçici karakterde olabilmektedir (Gomez ve ark., 2004; Gross ve ark., 2005a; Miller ve ark., 2012). PF'den klinik şüphe, yüzü, kulak kepçelerini ve ayakları/ayak tabanlarını (tırnak kıvrımları ve/veya kedilerde meme başı çevresi bölgeleri dahil) etkileyen ve mukozaları koruyan yüzeysel püstüller dermatiti (püstüller, erozyonlar, kabuklar, alopesi, pullar) klasik klinik bulgulardan kaynaklanmaktadır (Jordan ve ark., 2019; Vaughan ve ark., 2010). Hastalar için bir sonraki önerilen tanısallık adım, akantolitik keratinositlerle akantolitik püstüller dermatiti doğrulayan destekleyici sitoloji ve/veya histopatolojidir. Ayrıca, hastanın eşlik eden piyoderması olup olmadığını değerlendirmek tedavi protokolü için önemlidir (Bizikova & Burrows, 2019; Bizikova, 2020; Coyner ve ark., 2018; Jordan ve ark., 2019; Preziosi ve ark., 2003). İmmunolojik testler (yani, doğrudan ve dolaylı immüno Floresan, epitel hücre yüzey antijenlerine karşı otoantikorların serolojik tespiti) insan pemfigusunun tanı kriterlerinin bir parçasıdır. Buna karşılık, köpeklerde ve kedilerde immünolojik pemfigus testlerinin duyarlılığı/özellikleri bilinmemektedir ve bu testler uygulayıcılar için ticari olarak mevcut değildir (Day ve ark., 1993; Levy ve ark., 2020). Belirtiltiği gibi, kedi PF'si öncelikle akantolizli subkorneal püstüllerle karakterizedir ve bu püstüller erozyonlara ve kabuklara dönüşürler. Kedilerde görülen çeşitli eroziv ve kabuklanma yapan deri hastalıkları ayırıcı tanımlar olabilir; ancak, yalnızca PF, püstüller dermatofitoz (örneğin, *Trichophyton* türlerinden kaynaklanan yüzeysel mantar dermatiti) ve büllöz impetigo (örneğin, eksfoliyatif toksinlerle stafilokokal dermatit) birincil subkorneal püstüllere akantoliz ile neden olabilir. Püstüller dermatofitoz köpeklerde bildirilmiştir ve deri lezyonları genellikle simetri göstermezler ve çoğunlukla vücudun birden fazla bölgesini etkilemezler (Gross ve ark., 2005b; Gross ve ark., 2005c; Olivry & Linder, 2009). Büllöz impetigo kedilerde tanımlanmamıştır ve genel olarak yüzeysel piyoderma tipik olarak iki taraflı ve simetrik dağılım göstermez ve/veya çoklu tırnak kıvrımlarını ve patileri etkilemez. Enfeksiyonu olan hastalarda en iyi sistemik antimikrobiyal tedaviye karar vermek için duyarlılık testi ile aerobik bakteri kültürü yapılmalıdır

(Scott & Miller, 2013; Yu & Vogelnest, 2012). Dermatofitoz şüphesi olan hastalar için, deri lezyonlarından kabuk ve tüy toplanarak mantar kültürü alınmalıdır. PF şüphesi olduğunda, histopatolojik kesitlerde bakteriyel ve fungal organizmaların varlığını değerlendirmek için özel boyamalarla rutin olarak testler yapılmalıdır. Şüpheli PF lezyonlarında akantolizin varlığını saptamak için sağlam püstüllerden sitoloji (standart diff-Quik boyası), henüz yeni nemli kabuklanmış bölgelerde kabuk altından veya tırnak kıvrımlarındaki irinli eksüdattan örnekler değerlendirilebilir ve/veya bu lezyonların biyopsisi yapılabilir. PF lezyonlarının klasik sitolojisi, değişken sayıda iyi korunmuş nötrofil ve/veya eozinofil ile birlikte akantolitik keratinositlerin varlığını ortaya koyarak yapılmaktadır (Şekil 9). Histopatolojik incelemede subkorneal veya intragranüler püstüller, akantolitik keratinositler ve nötrofilik veya karışık nötrofilik ve eozinofilik perivasküler ile interstisyel infiltrat görülür. PF'de, klinik bulgulara göre mümkün olan hastalarda, biyopsi alınmadan en az bir hafta önce glukokortikoidler kesilmelidir (Bizikova & Burrows, 2019; Coyner ve ark., 2018; Jordan ve ark., 2019; Preziosi ve ark., 2003)



Şekil 9. *Pemphigus foliaceus*lu bir kedinin deri kabuklarının altından alınan sitoloji, kok veya nükleer akıntının bulunmadığı, iyi korunmuş nötrofillerle (siyah ok) çevrili yuvarlak akantolitik keratinositleri (beyaz yıldız) göstermektedir. Standart Diff-Quik boyama, $\times 100$. (Banovic ve ark., 2025)

2.4. Tedavi ve Prognoz

PF kedilerinin çoğunda altta yatan bir tetikleyici (örneğin ilaçlar) olmasa da şüpheli herhangi bir faktörün derhal ortadan kaldırılması gerekmektedir. Örneğin ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma, insanlarda ve köpeklerde PF deri lezyonlarının alevlenmesiyle ilişkilendirilmiştir (Iwasaki & Yoshida-Yamakita, 2003; Kano ve ark., 2000). Kedi PF hastalarında UV kaynaklı alevlenmeler bildirilmemiş olsada, sahiplerine uzun vadeli tedavide bu olası hastalık faktörü konusunda bilgilendirilme yapılması önemlidir. Kedilerde PF'nin tedavi yönetimi zorlu olmakla birlikte genellikle klinik remisyonu sağlamak ve hastalığın uzun süreli bakımını sürdürmek için immünsupresif ilaçlar gerekmektedir. Oral glukokortikoidlerle monoterapi, kedilerde PF için tedavinin temelini oluşturmaktadır. Genel olarak, kedilerde PF'nin prognozu iyidir, çünkü çoğu kedi tıbbi yönetimle (örneğin, glukokortikoid monoterapi) ortalama 22-36 gün içinde tam remisyona ulaşır. Ancak, özellikle tedavinin azaltılması veya kesilmesiyle birlikte, idame tedavisi sırasında hastalık alevlenmeleri sık görülür. PF'li kedilerin çoğu glukokortikoid monoterapisi aldıktan birkaç hafta içerisinde tam remisyona (yeni lezyonların olmaması ve önceki orijinal lezyonların iyileşmesi) elde etmesine rağmen, glukokortikoid uygulaması kesilirse kedilerin bir kısmında (%4-15) hastalık remisyonu gerçekleşebilmektedir (Bizikova & Burrows, 2019; Coyner ve ark., 2018; Jordan ve ark., 2019; Preziosi ve ark., 2003). Bu nedenle, siklosporin ve klorambusil gibi steroid koruyucu adjuvanların daha erken klinik remisyona indüklediği ve uzun süreli PF hastalığı kontrolü sağladığı bildirilmiştir. Yukarıda bahsedilen tedavilere ek olarak, iki olgu sunumunda oklasitinib (Carrasco ve ark., 2021) ve pentoksifilin ile topikal hidrokortizon aseponat kombinasyonunun kedi PF'nin yönetimi için faydalı olduğu belirtilmiştir (Hobi ve ark., 2022). Köpeklerin aksine, PF'li kediler tedaviye rağmen ilerleyici deri lezyonları, tedaviye bağlı yan etkiler veya düşük yaşam kalitesi nedeniyle nadiren ötenazi edilir. Tedavi seçenekleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. PF'li hastaların prognozu, eşlik eden hastalıklara, tedaviye yanıt ve tedaviye olumsuz yanıtla ilgili olarak orta (köpekler) ile iyi (kediler) arasında değişmektedir. Çoğu hastada (köpeklerin %50'si ve kedilerin %90'ı) klinik remisyona kadar geçen süre genellikle 4 ila 7 haftadır (Bizikova & Burrows, 2019; Jordan ve ark., 2019; Mueller ve ark., 2006; Olivry, 2006; Vaughan ve ark., 2010). Bazı köpek ve kedilerde PF'nin tedavi kesildikten sonra uzun bir süre remisyonda kalması mümkün olsa da klinik nüks oranları yüksektir (kedilerin %61 ila %73'ü) nüks, ilaçların azaltılması veya kesilmesiyle ilişkilendirilmiştir (Coyner ve ark., 2018; Jordan ve ark., 2019). Prognoz ve sonuç açısından kombine ve tek ajanlı tedavi rejimlerinin faydalarını belirlemek için daha büyük, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Bizikova & Burrows, 2019). Hasta sahiplerine deri hastalıklarının tedavi ve iyileşme süreçlerinin uzun soluklu olduğunu birkaç gün içerisinde sonuç alınamaya-

çağını bunun için sabır göstermek gerektiği ve hekimin söylediklerinin dışında başka bir uygulama yapılmaması konusunda kapsamlı bir bilgilendirme yapmak tedavi ve prognoz süreci için büyük önem arz etmektedir.

Tablo 2. *Pemfigus Folisuesun Güncel ve Yenilikçi Tedavi Seçenekleri*

TEDAVİ	İNDÜKSİYON DOZU
Topikal Tedavi	
Antimikrobiyal, keratolitik şampuan	Kabuklar ve pyoderma iyileşene kadar her gün (Almela & Chan, 2021)
Tacrolimus %0.1 (krem)	12 saatte bir ve gittgide azaltarak (Hnicila & Patterson, 2017)
Kortikosteroid (Ör:hidrokortizon)	12 saatte bir ve gittgide azaltarak, (Hobi ve ark., 2022)
Güneşten koruma	(İwasaki & Yoshida-Yamakita, 2003)
Kortikosteroid monoterapi	
Prednizolon (kedi)	2 kg/mg 24 saatte bir, PO (Simpson & Burton, 2013)
Prednizon (köpek)	2-6.6 mg/kg 24 saatte bir, PO, (Olivry, 2006)
Prednizon (köpek)	3 ardışık gün boyunca 10 mg/kg 24 saatte bir, PO, sonrasında doz azaltarak (< 2 mg/kg 24 saatte bir, PO) , (Bizikova & Olivry, 2015)
Triamsinolon (kedi-köpek)	0.6-2 mg/kg 24 saatte bir, PO, (Preziosi ve ark., 2003)
Deksametazon (kedi-köpek)	0.1-0.2 mg/kg 24 saatte bir, PO (Olivry, 2006; Preziosi ve ark., 2003)
Destekleyici ve İmmüsupresif İlaçlar	
Azatioprin (sadece köpek)	1.5-2.6 mg/kg 24 saatte bir, PO (prednizonlu veya tek başına), (Rosenkrantz, 2004)
Siklofosamid (kedi-köpek)	25-50 mg/m ² (veya 1.5 mg/kg) 24 saatte bir, PO, (Mueller ve ark., 2006; Olivry, 2006)
Klorambusil (kedi-köpek)	0.1-0.3 mg/kg 24 saatte bir, PO, (Prednizonla veya tek) (Oivry, 2006; Jordan ve ark., 2019)
Siklosporin (kedi-köpek)	5-10 mg/kg 24 saatte bir, PO (prednizonla birlikte), (Bizikova & Barrows, 2019; Olivry, 2006)
Mikofenolat mofetil (köpek)	10-20 mg/kg 12 saatte bir, PO, (Ackerman & ark., 2017)
Tetrasiklin ve niasinamid	250-500 mg 8 saatte bir, (Olivry, 2006)
Dapson (köpek)	1 mg/kg 8 saatte bir, PO, (Helton-Rhodes, 2006)
Yüksek doz IV insan immunglobulin	0.5 mg/kg, birkaç saat boyunca çoklu dozlar, IV (etki kanıtları sınırlıdır), (Rahilly ve ark., 2006)
Polisülfat glikozaminglikan	Bir çalışmada deri lezyonlarını kontrol altına aldığı bildirilmiştir. (etki kanıtları sınırlıdır), (Simpson ve ark., 2019)
Esansiyel yağ asitleri (kedi-köpek)	180 mg EPA/4.5 kg günlük (Hnicila & Patterson, 2017)
Vitamin E (kedi-köpek)	400 IU PO günlük, (Hnicila & Patterson, 2017)
Yenilikçi ve Alternatif Tedavi Seçenekleri	

Oklasitinib (kedi-köpek)	1 mg/kg (kedi), 0.4-0.6 mg/kg (köpek), 12-24 saatte bir, PO, (Carrasco ve ark., 2021)
Bruton trozin kinaz inhibitörü (PRN 473) (köpek)	9 köpekte yapılan bir pilot çalışmada PRN 473 monoterapisiyle köpeklerin tamamında deri lezyonlarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. (Goodale ve ark., 2020)
Krizoterapi (aurotioglukoz gibi altın tuzlarının uygulanması (kedi-köpek)	1 mg/kg 5-6 haftada bir IM (inatçı vakalar için) (Rosenkrantz, 1993)
Pentoksifilin (kedi)	26.5 mg/kg 12 saatte bir, PO (hidrokortizonla birlikte) (Hobi ve ark., 2022)
Leflunomid (köpek)	2 mg/kg 12 saatte bir, PO (Day, 2008)
Human Intravenous Immunoglobulin (IVIG)	1 g/kg 6-12 saat süreyle, 1-2 gün, IV (Ahmed, 2001; Rütter & Luger, 2001;)

PF: pemfigus folieus, EPA: eikosapentaenoik asit, PO: oral

KAYNAKLAR

- Ackermann, A.L., May, E.R., & Frank, L.A. (2017). Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin disease in 14 dogs – a retrospective evaluation. *Veterinary Dermatology*, 28(2):195-e44. doi: 10.1111/vde.12400
- Ahmed, A.R. (2001). Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(5), 679–690. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.116339>
- Almela, R.M. & Chan, T. (2021). Review of Pemphigus Foliaceus in Dogs and Cats. Today's Veterinary Practice, Dermatology, Issue: November/December. İnternet erişimi: 24.11.2025. (<https://todaysveterinarypractice.com/dermatology/review-of-pemphigus-foliaceus-in-dogs-and-cats/>)
- Amagai, M. (2003). Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v.48, p.244-252.
- Amagai, M., Tanikawa, A., Shimizu, T., Hashimoto, T., Ikeda, S., Kurosawa, M., Niizeki, H., Aoyama, Y., Iwatsuki, K., & Kitajima, Y. (2014). Japanese guidelines for the management of pemphigus. *The Journal of Dermatology*, 41(6), 471–486. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12486>
- Banovic, F., Gomes, P., & Trainor, K. (2025). Feline immune-mediated skin disorders: Part 1. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 27(4), 1098612X251323413. <https://doi.org/10.1177/1098612X251323413>
- Bizikova, P., Linder, K.E., & Olivry, T. (2011). Immunomapping of desmosomal and nondesmosomal adhesion molecules in healthy canine footpad, haired skin and buccal mucosal epithelia: comparison with canine pemphigus foliaceus serum immunoglobulin G staining patterns. *Veterinary Dermatology*, 22(2)132-142.
- Bizikova, P., Dean, G. A., Hashimoto, T., & Olivry, T. (2012). Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 149(3-4), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.06.025>
- Bizikova, P., & Olivry, T. (2015). Oral glucocorticoid pulse therapy for induction of treatment of canine pemphigus foliaceus - a comparative study. *Veterinary Dermatology*, 26(5), 354–e77. <https://doi.org/10.1111/vde.12241>
- Bizikova, P., & Burrows, A. (2019). Feline pemphigus foliaceus: original case series and a comprehensive literature review. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1739-y>
- Bizikova, P. (2020). Feline dermatology. Bölüm: Autoimmune diseases. (Noli, C., & Colombo, S., Eds.). p. 495–510. Springer Nature.
- Caciolo, P., Nesbitt, G., & Hurvitz, A. (1984). Pemphigus foliaceus in 8 cats and results of induction therapy using azathioprine. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 20:571-577.

- Carrasco, I., Martínez, M., & Albinyana, G. (2021). Beneficial effect of oclacitinib in a case of feline pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology*, 32(3), 299–301. <https://doi.org/10.1111/vde.12949>
- Campbell, C.L. (2004). Small animal dermatology secrets. Bölüm: Immune mediated skin diseases. (1.st edition; Campbell, C.L, Ed.). p.231-243. Hanley & Belfus, Philadelphia, USA.
- Coyner, K., Tater, K., Rishniw, M. (2018). Feline pemphigus foliaceus in non-specialist veterinary practice: A retrospective analysis. *The Journal of Small Animal Practice*, 59:553-559.
- Day, M.J., Hanlon, L., Powell, L.M. (1993). Immunemediated skin disease in the dog and cat. *The Journal of Comparative Pathology*, 109: 395–407.
- Day, M.J. (2008). Small Animal Clinical Pharmacology. Bölüm: 12 Immunomodulatory therapy (2.nd edition; Maddison, J.E., Stephen W.P., & Church, D.B., Eds.), p. 270–286. doi:10.1016/b978-070202858-8.50014-2. W.B. Saunders.
- Ellebrecht, C.T., Maseda, D., Payne, A.S. (2022). Pemphigus and pemphigoid: from disease mechanisms to druggable pathways. *Journal of Investigative Dermatology*, 142: 907–914.
- Evangelista, F., Dasher, D.A., Diaz, L.A., Prisayanh, P.S., & Li, N. (2008). E-cadherin is an additional immunological target for pemphigus autoantibodies. *The Journal of Investigative Dermatology*, 128(7), 1710–1718. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701260>
- Fassihi, H., Wong, T., Wessagowit, V., McGrath, J.A., Mellerio, J.E. (2006). Target proteins in inherited and acquired blistering skin disorders. *Clinical and Experimental Dermatology*, 31: 252-259.
- Garrod, D., & Chidgey, M. (2008). Desmosome structure, composition and function. *Biochimica et biophysica acta*, 1778(3), 572–587. <https://doi.org/10.1016/j.bbammem.2007.07.014>
- Gomez, S.M., Morris, D.O., Rosenbaum, M.R., & Goldschmidt, M.H. (2004). Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(8), 1312–1316. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1312>
- Goodale, E.C., Varjonen, K.E., Outerbridge, C.A., Bizikova, P., Borjesson, D., Murrell, D.F., Bisconte, A., Francesco, M., Hill, R.J., Masjedizadeh, M., Nunn, P., Gourlay, S.G., & White, S.D. (2020). Efficacy of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (PRN-473) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology*, 31(4), 291–e71. <https://doi.org/10.1111/vde.12841>
- Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J., & Affolter, V.K. (2005a). Skin Diseases of the Dog and Cat. Bölüm: Clinical and Histopathologic Diagnosis. (2.nd edition; Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J., Affolter, V.K., Eds.), Oxford, UK: Blackwell Science Ltd.
- Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J., & Affolter, V.K. (2005b). Skin Diseases of the Dog

- and Cat. Bölüm: Pustular diseases of the epidermis (superficial pustular dermatophytosis). (2.nd edition; Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J., & Affolter, V.K., Eds.), Blackwell Science, pp 11–13.
- Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J., & Affolter, V.K. (2005c). Skin Diseases of the Dog and Cat. Bölüm: Pustular diseases of the epidermis (superficial pustular dermatophytosis). (2.nd edition; Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J., & Affolter, V.K., Eds.), Blackwell Science, pp 4–6.
- Halliwell, R.E.W., & Goldschmidt, M.H. (1977). Pemphigus foliaceus in the canine: a case report and discussion. *The Journal of the American Animal Hospital Association*, 13:431-6.
- Helton-Rhodes, K. (2006). Saunders Manual of Small Animal Practice. Bölüm: Immune-Mediated Dermatoses, (3.rd edition; Birchard, S.J., & Sherding, R.G., Eds.), p.492-499. Saunders Elsevier. St. Louis.
- Hnilica, K.A. (2010). Dermatology: A color atlas and therapeutic guide. Bölüm: Autoimmune and Immune-mediated skin disorders. (3.rd edition; Hnilica, K.A., Ed.), p. 227. Saunders Elsevier. Knoxville, Tennessee.
- Hnilica, K.A., Patterson, A.P. (2017). Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide, (4.rd edition; Hnilica, K.A., & Patterson, A.P., Eds.), Elsevier Inc. Saunders, Philadelphia, USA.
- Hobi, S., Beatty, J. A., Sandy, J. R., & Barrs, V. R. (2022). Successful management of feline pemphigus foliaceus with pentoxifylline and topical hydrocortisone aceponate. *Veterinary Medicine and Science*, 8(3), 937–944. <https://doi.org/10.1002/vms3.768>
- Hurvitz, A.I., & Feldman, E.A. (1977). A disease in dogs resembling human pemphigus vulgaris: case reports *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1975;166:585-90.
- Ihrke, P. J., Stannard, A. A., Ardans, A. A., & Griffin, C. E. (1985). Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186(1), 59–66.
- Iwasaki, T., & Yoshida-Yamakita, K. (2003). Time course of autoantibodies and clinical signs in canine pemphigus foliaceus [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 14: 225.
- Johnson, M.E., Scott, D.W., Manning, T.O., Smith, C.A., & Lewis, R.M. (1981). Pemphigus foliaceus in the horse. *Equine Practice*, 3:40-5.
- Jordan, T.J.M., Affolter, V.K., Outerbridge, C.A., Goodale, E.C., & White, S.D. (2019). Clinicopathological findings and clinical outcomes in 49 cases of feline pemphigus foliaceus examined in Northern California, USA (1987-2017). *Veterinary Dermatology*, 30(3), 209–e65. <https://doi.org/10.1111/vde.12731>
- Kano, Y., Shimosegawa, M., Mizukawa, Y., & Shiohara, T. (2000). Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photochallenge-induced lesions. *Dermatology* (Basel, Switzerland), 201(2), 132–138. <https://doi.org/10.1046/j.1111-1111.2000.00132.x>

doi.org/10.1159/000018456

- Kuhl, K. A., Shofer, F. S., & Goldschmidt, M. H. (1994). Comparative histopathology of pemphigus foliaceus and superficial folliculitis in the dog. *Veterinary Pathology*, 31(1), 19–27. <https://doi.org/10.1177/030098589403100103>
- Levy, B.J., Mamo, L.B., Bizikova, P. (2020). Detection of circulating anti-keratinocyte autoantibodies in feline pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology*, 31: 378–e100.
- McEwan, N.A., McNeil, P.E., Kirkham, D., & Sullivan, M. (1987). Drug eruption in a cat resembling pemphigus foliaceus. *Journal of Small Animal Practice*, 28: 713–720.
- Mendoza-Kuznetsova, E., Piedra-Mora, C., & Bizikova, P. (2021). Comorbidity of ectopic thymoma-associated exfoliative dermatitis and pemphigus foliaceus in a cat. *Canadian Veterinary Journal*, 62:1067–1070.
- Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (2012). Muller and Kirk's Small Animal Dermatology (7.th edition; Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L., Eds.), 432–445, Elsevier Inc. Saunders, Philadelphia, USA.
- Mueller, R.S., Krebs, I., Power, H.T., & Fieseler, K.V. (2006). Pemphigus foliaceus in 91 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(3), 189–196. <https://doi.org/10.5326/0420189>
- Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A., Janecek, E., Domecq, C., & Greenblatt, D.J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(2), 239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- Nishifuji, K., Olivry, T., Ishii, K., Iwasaki, T., & Amagai, M. (2007). IgG autoantibodies directed against desmoglein 3 cause dissociation of keratinocytes in canine pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 117(3–4), 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2007.02.004>
- Noli, C., Koeman, J.P., & Willemse, T. (1995). A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *The Veterinary Quarterly*, 17(4), 123–128. <https://doi.org/10.1080/01652176.1995.9694550>
- Olivry, T., Jackson, H.A. (2001). Diagnosing new autoimmune blistering skin diseases of dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 16: 225–229.
- Olivry, T., Dunston, S.M., Schachter, M., Xu, L., Nguyen, N., Marinkovich, M.P., & Chan, L.S. (2001). A spontaneous canine model of mucous membrane (cicatrical) pemphigoid, an autoimmune blistering disease affecting mucosae and mucocutaneous junctions. *Journal of Autoimmunity*, 16(4), 411–421. <https://doi.org/10.1006/jaut.2001.0510>
- Olivry, T. (2006). A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I- superficial pemphigus. *Veterinary Dermatology*, v.17, p.291–305.

- Olivry, T., & Linder, K.E. (2009). Dermatoses affecting desmosomes in animals: a mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. *Veterinary Dermatology*, 20: 313–326.
- Prelaud, P., Mialot, M., Kupfer, B. (1991). Accident cutané médicamenteux évoquant un pemphigus foliacé chez un chat [article in French]. *Point Veterinaire*, 23: 313–318.
- Preziosi, D.E., Goldschmidt, M.H., Greek, J.S., Jeffers, J.G., Shanley, K.S., Drobatz, K., & Mauldin, E.A. (2003). Feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis of 57 cases. *Veterinary Dermatology*, 14(6), 313–321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2003.00347.x>
- Rahilly, L.J., Keating, J.H., & O’Toole, T.E. (2006). The use of intravenous human immunoglobulin in treatment of severe pemphigus foliaceus in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1483–1486. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1483:tuoihi\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1483:tuoihi]2.0.co;2)
- Rosenkrantz, W.S. (1993). Current Veterinary Dermatology. Bölüm: Pemphigus foliaceus. (Griffin, C.E., Kwochka, K.W., MacDonald, J.M., Eds.), p:141–8. St. Louis : Mosby Year Book, USA.
- Rosenkrantz, W.S. (2004). Pemphigus: current therapy. *Veterinary Dermatology*, 15: 90–98.
- Rütter, A., & Luger, T.A. (2001). High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(6), 1010–1024. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.112325>
- Salzo, P., Daniel, A., Silva, P. (2014). Probable pemphigus foliaceus-like rug reaction in a cat [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 25: 392.
- Scott, D.W. (1977). Pemphigus vegetans in a dog. *The Cornell Veterinarian*, 67:374–84.
- Scott, D.W. (1980). Feline dermatology 1900 to 1978: a monograph. *The Journal of the American Animal Hospital Association*, 16:X31–469.
- Scott, D.W., Miller, W.H., Lewis, R.M., Manning, T.O., & Smith, C.A. (1980). Pemphigus erythematosus in the dog and cat. *The Journal of the American Animal Hospital Association*, 16:815–2X
- Scott D.W. (1983). Pemphigus in Domestic Animals. *Clinics of Dermatology*, 1(2):141–152.
- Scott, D.W., & Miller, W.H. (2013). Superficial bacterial pyoderma in cats. *Veterinary Dermatology*, 24: 373. doi: 10.1111/vde.12020
- Simpson, D.L., & Burton, G.G. (2013). Use of prednisolone as monotherapy in the treatment of feline pemphigus foliaceus: a retrospective study of 37 cats. *Veterinary Dermatology*, 24(6):598–601. doi: 10.1111/vde.12081
- Simpson, A., Rosychuck, R., Schissler, J., & Souza, C. (2019). Polysulfated Glycosaminoglycan as a Novel, Adjunctive Therapy for Pemphigus Foliaceus in Three Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(6), 318–322. ht-

[tps://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6750](https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6750)

- Stannard, A.A., Gribble, D.H., & Baker, B.B. (1975). A mucocutaneous disease in the dog, resembling pemphigus vulgaris in man. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 116:575-82.
- Vaughan, D.F., Clay Hodgins, E., Hosgood, G.L., & Bernstein, J.A. (2010). Clinical and histopathological features of pemphigus foliaceus with and without eosinophilic infiltrates: a retrospective evaluation of 40 dogs. *Veterinary Dermatology*, 21(2), 166–174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00775.x>
- Yu, H.W., & Vogelstein, L.J. (2012). Feline superficial pyoderma: a retrospective study of 52 cases (2001-2011). *Veterinary Dermatology*, 23(5), 448–e86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01085.x>
- White, S.D., Carlotti, D.N., Pin, D., Bonenberger, T., Ihrke, P.J., Monet, E., Nishifuji, K., Iwasaki, T., & Papich, M.G. (2002). Putative drug-related pemphigus foliaceus in four dogs. *Veterinary Dermatology*, 13(4), 195–202. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00297.x>



HOROZ, ERKEK ÖRDEK VE GÜVERCİNDE TRUNCUS BRACHIOCEPHALICUS'UN DALLARI, SEYRİ VE DALLANMASI*

“ ”

Mevlüt AYKUT¹

Özcan ÖZGEL²

1 Dr. Veteriner Hekim.

2 Prof. Dr., Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Anatomy. ozcangel@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0394-5678

Bu çalışma “Horoz, Erkek Ördek ve Güvercinde Truncus Brachiocephalicus’un Dalları, Seyri ve Dallanması Üzerine Karşılaştırmalı Makroanatomik Araştırmalar” isimli ve 544695 Tez numaralı Doktora tezinden özetlenmiştir.

GİRİŞ

Kuşları memeli hayvanlardan ayıran en önemli özellik uçuş yetisine sahip olmalarıdır. Kuşlar ayrıca bulundukları bölge ve besin çeşitliliğine göre en iyi şekilde adaptasyon sağlamış ve çok çeşitli beslenme yöntemleri geliştirmişlerdir. Yaklaşık 27 kuş ailesi içerisinde hemen hemen 9700 farklı kuş türü bulunmaktadır. Bu ailelerden bilinen en kalabalığı 5712 farklı tür ile Passeriformes (Ötücü Kuşlar) ailesi, en azı ise tek bir türü içeren ve uçamayan bir kuş türü olan devekuşunun bulunduğu Struthioniformes (Deve Kuşları) ailesidir (King ve McLelland, 1984). Bu çok sayıdaki çeşitliliğe rağmen veteriner kliniklerine sıklıkla getirilen kanatlı hayvanlar tablo 1’de gösterilmiştir (O’Malley, 2005).

Tablo 1. Veteriner pratikte sıklıkla karşılaşılan kuş takımları (O’Malley, 2005)

Takım adı	Türler	Türlerin örnekleri
Galliformes	214	Sülün, evcil tavuk, beç tavuğu, bıldırcın
Anseriformes	161	Kuşular, kazlar, ördekler
Psittaciformes	358	Kakadular, muhabbet kuşları, papağanlar
Columbiformes	310	Güvercinler, kumrular
Passeriformes	5712	Ötücü kuşlar, kanaryalar, zebra ispinozlar
Falconiformes	285	Kartallar, şahinler, doğanlar
Strigiformes	178	Baykuşlar, çobanaldatangiller

Tabloda verilen bilgilerle birlikte ülkemizde hem kolay temin edilebilen hem de yetiştiriciliği çokça yapılan türler olması bakımından; Columbiformes takımına ait uçan bir kanatlı türü olan güvercin, Galliformes takımına ait uçuş yetisi zayıf ve yürüyen bir kanatlı türü olan horoz ve Anseriformes takımına ait yüzen bir kanatlı türü olan ördek çalışmamızda kullanılan hayvanlardır.

Kanatlı hayvanlarda kardiyovasküler sisteminin genel anatomisi

Kanatlılarda kalp median hat üzerinde biraz sağa doğru yerleşmiş olarak bulunmaktadır ve ince fakat sert bir pericardium tarafından sarılmıştır (Akester, 1984). Kalp sternum’un dorsal yüzüne tutunmuş, hava keseleri ve karaciğer tarafından da çevrelenmiştir. Karaciğerin lobları kalbin basis’ini dorsal’den ve lateral’den sararken, akciğerler kalbi çevrelemez ve sadece kalbin dorsal’inde uzanır (Smith ve Smith, 1997).

Kalp sağ ve sol tarafa bölünmek suretiyle aynı memelilerde olduğu gibi 4 odacıktan oluşmaktadır, bu durum oksijence zengin olan kan ile oksijence fa-

kir olan kanın birbirine karışmasını önlemektedir. Kanatlı hayvanların kalbi aorta'nın sağa doğru kavisli olmasının dışında memelilerin kalbine oldukça benzer yapıdadır. Tavuk ve devekuşu gibi bazı türlerde diğerlerinden farklı olarak vena cava cranialis ve vena cava caudalis atrium dextrum'a açılmadan önce ilk olarak sinus venosus'a girer (King ve McLellend, 1984; Maina, 1996; Rosenthal, 1997b). Sürüngenlerde olduğu gibi kanatlı hayvanlarda da venöz portal sistem bulunmaktadır (King ve McLellend, 1984).

Valva atrioventricularis dextra'nın kuşlardaki yapısı da farklılık arz etmektedir. Bu hayvanlarda chordae tendinea yada benzeri herhangi bir oluşum yoktur. Bu kapak myocardium'un kassel bir kapağı olarak şekillenmiştir. Bununla birlikte valva atrioventriculare sinistrum'un triküspit kapak olması dışında kapakların geri kalanları memelilerinkine benzer. Sürüngenlerin aksine kuşlarda atriumlar ve ventriküllerin kas dokuları kesintisizdir. Kuşlarda nodus sinoatrialis ve nodus atrioventricularis'ler, his demetleri ve purkinje iplikleri aracılığıyla özel bir iletim sistemine sahiptir. Bu iplikler atriumlardan ventriküllere impuls taşır. Bu sistem aynı memelilerde olduğu gibi ilk olarak sağ atrium duvarında yerleşmiş olan nodus sinoatrialis tarafından oluşturulan uyarı ile başlar (Akester, 1984; Smith ve Smith, 1997; West ve ark., 1981).

Venöz sistem

Kanatlılarda v. cava cranialis çifttir. Bu ana toplardamarlar, venae jugulares'le baş ve boyundan gelen kanı, v. subclavia dextra ve v. subclavia sinistra ile de kanatlardan ve göğüsten gelen kanı toplar. V. jugularis dextra ve v. jugularis sinistra çene açısı düzeyinde transversal bir anastomoz yapar. Bu durum boynun hareketiyle bir taraftaki v. jugularis'in sıkışması durumunda kanın serbest olan diğer tarafa geçmesine olanak sağlar. Bahsedilen bu anastomoz caudal'e ve v. jugularis dextra'ya doğru eğimlidir. Bu durum v. jugularis dextra'nın, v. jugularis sinistra'ya oranla neden daha büyük olduğunu açıklamaktadır. Hatta bazı küçük kafes kuşlarında v. jugularis sinistra'nın tamamen kaybolduğu da görülür (Evans, 1996; King ve McLelland, 1984).

Arka ekstremitte, gövdenin alt kısmı ve kalın bağırsaktan gelen venöz kan, renal portal sisteme girer, daha sonra v. cava caudalis'e bağlanır. Gastrointestinal kanal, pankreas ve dalağın toplu olarak venöz drenajı ise v. portae hepatis aracılığıyla karaciğere götürülerek sağlanır.

Kuşların büyük olan damarlarından v. mesenterica caudalis veya diğer adıyla v. mesenterica cecygea adındaki damarları da farklılık arz eder. Bu damar venöz kanı kalın bağırsağa akıtır ve v. portae hepatis ile v. portalis renalis'e bağlanır. Kan bu vena'lar arasında her iki yönde akabilir, bu sayede kanın böbrekler ve karaciğer arasında geçiş yapabilmesine imkan tanınır (Akester, 1971).

Renal portal sistem

Kuşlarda, arka bacaklardan geri dönen venöz kan v. cava caudalis'e ulaşmadan önce böbreklere geçer. Böbreklerdeki kanın yaklaşık 2/3'ü bu sistem aracılığıyla temin edilir. Bu sistem v. renalis ve v. iliaca communis'in birleşme yerindeki portal kapaklar tarafından kontrol edilir. Bu kapaklar böbreklerde tubüler sekresyon esnasında doğrudan kan geldiği sırada kapalıdır, stres anında ise adrenalin hormonu bu kapakların tamamıyla açılmasını sağlayarak kanın böbreklere uğramadan geçmesini ve böbreklerdeki kanın dolaşıma aktarılmasını sağlar. Normale döndükten sonraysa kısa yoldan v. mesenterica coccygea ile karaciğerden yada doğrudan kalbe giden v. cava caudalis'ten kan tedarik edilir (Akester, 1984; Smith ve Smith, 1997; West ve ark., 1981)

Arteriel sistem

Arcus aorta sağa doğru bükülmüştür ve hemen yükselmeye başladı-ğı noktada oldukça kalın iki dal olan truncus brachiocephalicus'u verir. Bu dallar kalp debisinin yaklaşık 3/4'ünün kanatlara, göğüs kaslarına ve başa dağıtılmasından sorumludur (Akester, 1971; West ve ark., 1981). Truncus brachiocephalicus'un ilk dalları, arteria subclavia dextra ve arteria subclavia sinistra'dır. Bu damarlar kanatları ve uçuş kaslarını besler, a. carotis communis dextra ve a. carotis communis sinistra ise başın beslenmesinden sorumlu dallardır. A. carotis communis başın dönme eksenine yakın olarak vertebra cervicales'in altında bir kanal boyunca seyreder. Bu yapı boynun esnek hareketleri karşısında kan akışının sürekliliğini sağlar (King ve McLelland, 1984; Rosenthal, 1997; Smith ve Smith, 1997).

Arka ekstremita a. iliaca externa ve a. ischiadica tarafından beslenir. A. iliaca externa distal'e doğru femur düzeyinde a. femoralis, diz bölgesinde ise a. poplitea olarak devam eder ve bu bölgede belirgin bir daralma gösterir, bu daralmayla birlikte oluşan yapı damarların arteriovenöz bir bağlantı şeklindedir (rete mirabile). Bu yapı uzun bacaklı birçok kuşta bulunmaktadır. Bu sistem ısı alışverişine yardım ederek ekstremitelerdeki soğuyan kanın ısıtılmasını sağlar (Smith ve Smith, 1997).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada yüzen kanatlı sınıfında bulunan 10 adet erkek ördek, uçan kanatlı sınıfında bulunan 10 adet güvercin ve yürüyen kanatlı sınıfında olan 10 adet horoz kullanıldı. Hayvanlar Burdur ve Isparta illerinde yetiştiriciliği yapılan çiftliklerden canlı olarak alındı.

Çalışmada aorta'dan çıkan tr. brachiocephalicus ve dalları corrosion cast, angiografi ve sıvı lateks uygulaması yöntemleri kullanılarak incelendi. Fotoğraflar Nikon D3200 marka fotoğraf makinası ve Leica D200 marka Stereo mikroskobu ile çekildi, radyolojik görüntüler ise Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında bulunan röntgen

cihazı ile alındı. Elde edilen resimler Paint.NET uygulamasında düzenlendi. Anatomik terimlerin kullanımında Nomina Anatomica Avium (N.A.A. 1993) temel alındı.

Hayvanların Anestezi ve Ötenazisi

Literatürdeki (Close ve ark., 1986; Flecknell, 1992; Kürtül ve Hazıroğlu, 2004) bilgiler ışığında uygun dozda (Ketamin hydrochloride (60 mg/kg) ve Xylazin hydrochloride (6 mg/kg)) anestezi preparatları verilerek hayvanların derin anesteziye girmeleri sağlandı. Bu aşamadan sonra güvercin, horoz ve ördekte göğüs kasları yanlara doğru ayrıldı, sternum kostatom yardımıyla kesildi ve kalbe ulaşıldı, daha sonra kalbin apex'i makas yardımıyla az miktarda kesildi ve kan boşaltılarak güvercinlerin ötenazisi gerçekleştirildi.

Ötenazinin ardından güvercinde kalbin apex'ine yapılan kesitten iğne ucu kesilmiş mavi kelebek set yardımıyla girildi ve ilerletilerek aorta'nın hemen çıkışında pamuk ip yardımıyla bağlandı. Horoz ve ördekte ise aorta abdominalis'in ensizyon yapılan yerindeki açıklığından yine iğnesiz mavi kelebek set kullanılarak cranial yönde girildi ve yaklaşık 5-6 cm ilerletildikten sonra aorta abdominalis içerisindeki sonda kalbe yakın bölgeden pamuk iplik kullanılarak bağlandı.

Angiografi Yönteminin Uygulanması

Uyutulan ve ardından ötenazisi gerçekleştirilen hayvanlara literatürde belirtildiği üzere (O'Malley, 2005) güvercinlerde aorta'nın hemen çıkışına takılan kelebek set aracılığıyla yaklaşık olarak 20 ml ürografın %37 solüsyonu verildi ve radyografileri çekildi. Horozlarda ve ördeklerde ise 80-160 ml arasında ürografın solüsyonu verildi ve hayvanların radyografileri sabit röntgen cihazı ile çekildi.

Renklendirilmiş Sıvı Latex Yönteminin Uygulanması

Hayvanlarda takılı bulunan plastik sonda ve enjektör aracılığıyla damarlara %0,9'luk fizyolojik tuzlu su verilerek yıkandı ve ürografın solüsyonu arter'lerden uzaklaştırıldı. %10 oranında rottring marka kırmızı mürekkep karıştırılarak elde edilen sıvı latex karışımı enjektör ve plastik sonda yardımıyla arterlere verildi. Daha sonra hayvanlar karışımın donması için 24-48 saat suda bekletildi ve diseksiyonları yapıncaya kadar %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu. Hayvanların diseksiyonu Anatomi Anabilim Dalı'nda bulunan Stereo mikroskop altında yapıldı, bulgular ve resimlerin bir kısmı bu mikroskop yardımıyla, bir kısmı da Nikon D3200 marka fotoğraf makinesi ile alındı.

Renklendirilmiş Takilon Karışımı Uygulanması (Corrosion cast)

Metilmetakrilat ve polimetilmetakrilat (%20 ye %80 oranında (toz/sıvı-1/5)) içerisine rottring marka kırmızı mürekkep ilave edilerek (100 ml'lik karı-

şıma 10-15 cc) ve 3-4 dakika karıştırılarak hazırlanan takilon karışımı plastik sonda ve enjektör aracılığıyla hayvanlara verildi. Takilon karışımı verilen bu hayvanlar 48 saat oda sıcaklığında (18-24°C) bekletildi ve takilon'un donması sağlandı. Daha sonra yumuşak dokuların maserasyonu için %30'luk potasyum hidroksit içerisine konulup 60°C'de 24-72 saat bekletildi (Kürtül ve Hazıroğlu, 2004). Yumuşak dokuların erimesinden sonra kadavralar yıkandı ve doku artıkları temizlendi. Sonunda geriye yalnızca damarlara enjekte edilen takilon ve kemik doku kaldı. Elde edilen bu görüntü Nikon D3200 marka fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı ve bulguları alındı.

Sonuç olarak farklı türler ve farklı yöntemler kullanılarak elde edilen bütün bulgular ve görüntüler karşılaştırmalı olarak incelendi ve çalışma nihai hedefine ulaşmış oldu.

BULGULAR

Aorta

Aorta'nın vücudun en kalın damarı olarak ventriculus sinister'in tavan kesiminden başlangıç aldığı ve kalpten çıktıktan sonra median hattın sağ tarafına doğru yöneldiği görüldü. Aorta'nın bu yöneliminin güvercin, ördek ve horozda farklılık göstermediği ancak aorta'nın geriye doğru kıvrılmasıyla şekillenen arcus aorta'nın horoz ve güvercinde 3.-4. ördekte ise 2.-3. costa'lar hizasında olduğu belirlendi.

Aorta'nın aorta ascendens adı verilen başlangıç kısmından ilk olarak kalbi besleyen arterler; a. coronaria dextra ve a. coronaria sinistra'nın ayrıldığı daha sonra sırasıyla, tr. brachiocephalicus dextra ve tr. brachiocephalicus sinistra'nın ayrıldığı belirlendi.

Truncus brachiocephalicus

Tr. brachiocephalicus'un ördek, horoz ve güvercinde aorta ascendens'ten ayrıldığı, aorta'nın başlangıcından hemen sonra cranio lateral yönde ilk olarak tr. brachiocephalicus sinistra'nın, hemen yanından da tr. brachiocephalicus dextra'nın çıktığı gözlemlendi. Truncus brachiocephalicus'un çapı ile arcus aorta'nın çapı karşılaştırıldığında; tr. brachiocephalicus'un çapının ördekte ve güvercinde daha büyük olduğu belirlendi.

Tr. brachiocephalicus'un ortalama ördekte 2,5 cm, horozda 2 cm, güvercinde 0,6 cm'lik bir seyirden sonra ilk olarak a. carotis communis'i sonrasında a. subclavia'yı verdiği görüldü.

A. subclavia

A. subclavia'nın ilk olarak bir kök halinde a. sternoclavicularis'I, bu dalın devamında caudal yönde a. sternalis'i ve daha ince bir dal olan a. clavicularis'i verdiği tespit edildi. A. sternalis ve a. clavicularis'in ayrıldığı yerden a. acromialis'in ayrıldığı, ayrıca ördekte yine aynı noktadan cranial'e doğru yönelen

a. esophagea interna adındaki dalı verdiği, bu dalın esophagus ve trachea'nın göğüs boşluğu içerisindeki kısmına gittiği gözlemlendi.

Tr. pectoralis

Truncus brachiocephalicus'un a. subclavia'yı verdikten sonra tr. pectoralis adıyla devam ettiği gözlemlendi. Truncus pectoralis'in göğüs boşluğu içerisinde ilk olarak a. thoracica interna'yı verdiği, bu dalın caudal yönde iki ince dala ayrıldığı, kalın olan ve art. sternocostales hizasında caudal'e doğru seyreden dalın ramus dorsalis'i ve daha derinde ve sternum'un iç yüzünde caudal'e doğru seyreden ramus ventralis'i verdiği görüldü. Bu dalları verdikten sonra kalın bir kök halinde devam eden tr. brachiocephalicus'un göğüs boşluğunu 1.-2. costa'lar arasından terk ettiği ve göğüs kaslarının beslenmesinden sorumlu arterler olan a. pectoralis cranialis ve a. pectoralis caudalis'i verdiği belirlendi. A. cutaneus lateralis isimli dalın ise bu iki dalın çatallaştığı yere yakın olmak üzere a. pectoralis caudalis'ten çıktığı tespit edildi.

A. pectoralis cranialis

Damarın cranioventral yönde kısa bir seyirden sonra iki dala ayrıldığı görüldü. Bu dallardan birisinin caudal'e doğru yöneldiği ve verdiği daha küçük dallarla göğüs kaslarının 3.-6. costa hizasında bulunan kısmını beslediği saptandı. Diğer dalın ise cranial'e doğru yöneldiği ve göğüs kaslarının ön kısmının vaskularizasyonunu gerçekleştirdiği tespit edildi.

A. pectoralis caudalis

Bu dalın a. pectoralis cranialis'le birlikte aynı hizadan çıkarak seyri boyunca üç kalın dal verdiği, daha sonra caudal'e yönelerek sternum'un caudal ucuna kadar uzandığı ve göğüs kaslarının büyük bölümünü beslediği gözlemlendi.

A. axillaris

A. subclavia'dan köken alarak omuz eklemi hizasında craniodorsal'e doğru yöneldiği ve sonrasında lateral'e doğru devam ettiği gözlemlendi. Bu dalın a. subclavia'nın devamı değil bir dalı olduğu belirlendi. A. axillaris göğüs boşluğundan çıktıktan sonra ilk olarak dorsal yönde ve scapula'ya doğru a. subscapularis adındaki dalı verdiği gözlemlendi. A. axillaris'in ilk dalları arasında a. nervosum ise görülmedi. A. axillaris'in brachium'un proximal kısmına geldiğinde a. brachialis adını aldığı tespit edildi.

A. brachialis

A. brachialis'in art. humeri yakınlarında a. profunda brachii adındaki kalınca bir dal ile birlikte ince bir dal olan a. circumferentia humeri ventralis adındaki dalları verdiği görüldü. A. profunda brachii'nin kısa bir seyirden sonra a. circumferentia humeri dorsalis isimli dalı verdiği görüldü. Daha sonra humerus'un üst ¼'lük kısmı yakınlarında a. collateralis radialis ve a. colla-

teralis ulnaris adındaki son dallarını verdiği tespit edildi.

A. collateralis ulnaris

A. brachialis'ten ayrıldıktan sonra yüzeyel seyrederek art. cubiti'ye kadar uzandığı görüldü. Bu arter'in başlangıcından sonlandığı noktaya kadar az sayıda küçük dallar vererek bu bölgede bulunan kasların ve dirsek bölgesinin vaskularizasyonunu sağladığı tespit edildi.

A. collateralis radialis

A. brachialis'ten ayrıldıktan sonra derinde seyrettiği, a. collateralis ulnaris'e göre daha kalın olduğu, humerus'un ortası hizasında ve dorsal'inde humerus'u çaprazlayarak antebrachium'un distal 1/3'ü hizasına kadar uzandığı gözlemlendi. Burada a. antebrachii dorsalis cranialis adındaki dalı vererek sonlandığı tespit edildi. Bu arterin seyri boyunca ön kolda bulunan birçok kasa dal verdiği ayrıca bu bölgenin derisinin beslenmesine de katkı sağladığı gözlemlendi. Bu dallardan sonra a. brachialis'ten humerus'un ortası düzeyinde a. bicipitalis'in ayrıldığı görüldü bu arterin aynı isimli kası beslediği ve propatagium'a çok sayıda dal vererek (rami cutaneus) propatagium'un üst bölgesinin vaskularizasyonuna katkıda bulunduğu belirlendi. Devamında a. brachialis'in art. cubiti'nin üst bölgesinde ve humerus'un distal 1/3'lük kısmında a. ulnaris ve a. radialis olmak üzere terminal dallarını vererek sonlandığı tespit edildi.

A. ulnaris

Ön kolun ventral yüzünde distal'e doğru devam edip, çok sayıda dal vererek parmak uçlarına kadar ilerleyerek sonlandığı tespit edildi. A. ulnaris'in verdiği ilk dalın a. recurrens ulnaris isimli dal olduğu, bu dalın art. cubiti bölgesinde ayrıldığı ve dirseğin ucuna doğru devam ettiği, burada r. longitudinalis isimli dalı verdiği görüldü. Ramus longitudinalis'in m. flexor carpi ulnaris isimli kas içerisinde seyrettiği ve bu kası besleyen dalları verdiği görüldü. A. recurrens ulnaris verdiği diğer küçük dallarla dirsek bölgesinde bulunan uçuş tüy foliküllerinin beslenmesini sağladığı belirlendi.

A. ulnaris'in spatium interosseum antebrachii isimli boşlukta bulunan kaslar arasından distal'e doğru devam ederek seyri esnasında küçük dallar verdiği gözlemlendi. A. ulnaris karpal bölgede os carpi radiale ve os carpi ulnaris'den oluşan art. carpalis'e artiküler dallar verir, daha sonra os metacarpi alulae'ye doğru yönelen ince bir dal ile buraya bağlanan phalanges digitorum alulae'ye doğru giden bir diğer dalı vererek bu bölgeyi beslediği görüldü. Bu seviyede daha kalınca bir dal olan ve kanadın ucuna kadar uzanan rr. metacarpalis ventralis isimli dalı verdiği tespit edildi. Damar devamında daha sonra os metacarpale minus ve os metacarpale majus arasında bulunan spatium intermetacarpalis isimli açıklıktan geçerek m. interosseus dorsalis ve ventralis'in arasında seyrettiği gözlemlendi. A. ulnaris'in burada a. metacarpalis

interosseus adıyla devam ettiği belirlendi, a. metacarpalis interosseus bahsi geçen bu boşluktaki seyri esnasında os metacarpale minus'un dışbükey olan kenarına doğru bir dizi dal verdiği ve bu küçük dalların aa. pennarum olarak adlandırılan dallar olduğu belirlendi. Ossa carpi'den son phalanx'a kadar ki seviyede bulunan primer uçuş tüy foliküllerinin aa. pennarum adındaki bu dallar aracılığıyla beslediği gözlemlendi. A. metacarpi interosseus'un ördekte phalanges digiti majores ve phalanges digiti minoris'e kadar devam ederek herhangi bir damarla birleşmediği ve bu bölgelerin beslenmesini sağladığı gözlemlendi. Güvercinde ve horozda ise phalanges digiti majores I'in medial kenarını çevrelediği, diğer kenarın ise a. metacarpalis ventralis isimli dal tarafından çevrelediği ve bu iki dalın art. interphalangealis majoris düzeyinde anastomoz yaptığı ve bu bölgede uca kadar uzanmak şartıyla birkaç küçük dal vererek sonlandığı tespit edildi.

A. radialis

Humerus'un distal 1/3'ü hizasında a. brachialis'ten ayrılan son iki dalın ince olanın a. radialis olduğu tespit edildi. Bu damarın art. humeroradialis düzeyinde iki dala ayrıldığı, bu dallardan ince olanın propatagium'a doğru yönelen a. radialis superficialis, daha kalın olan diğerinin ise derinde ve kaslar arasında seyreden a. radialis profundus olduğu belirlendi.

A. radialis superficialis

Bu dalın m. extensor carpi radialis'in ventral sınırında subkutan olarak devam ettiği ve antebrachium'un ortası hizasında iki dala ayrıldığı görüldü. Bu dalların daha sonra birçok ince dal vererek propatagium'un distal parçasını beslediği tespit edildi.

A. radialis profundus

Bu dalın spatium interosseum antebrachii'yi dolduran kaslar arasında seyrettiği ve antebrachium boyunca 6-7 adet olmak üzere aa. interosseus dorsales isimli dalları verdiği gözlemlendi. Bu dalların birbiriyle birleştiği, ince dallar vermek suretiyle a. postpagatum marginalis adını alarak tekrar ayrıldığı ve antebrachium düzeyinde bulunan uçuş tüylerinin foliküllerine dağıldığı görüldü. A. postpagatum marginalis'in foliküllere dal vermesiyle bir damar ağı oluşturduğu ve oluşan bu ağa a. ulnaris'in bir dalı olan a. metacarpi interosseus'un dallarının da katıldığı gözlemlendi. Bu damar ağının primer ve sekonder uçuş tüyleri ile birlikte koruyucu tüy köklerinin beslenmesini sağladığı tespit edildi.

A. radialis profundus'un kaslar arasındaki seyri esnasında bu bölgede bulunan extensor kaslara r. perforans adındaki ince dalları verdiği, ayrıca kanadın dorsal'indeki deri bölgesini r. cutaneus adındaki dalı vererek beslediği tespit edildi. R. cutaneus'un deriyi beslemesinin yanı sıra distal uçuş tüy foliküllerine de dallar vererek uçuş tüylerinin beslenmesine katkı sağladığı

gözlendi. A. radialis profundus'un devamında art. carpometacarpea yakınlarında iki dala ayrılarak devam ettiği, bunlardan ilki ve ince olanının rr. alulares isimli dalı verdiği, phalanges digiti alulare'yle birlikte bu bölgeyi beslediği tespit edildi. Daha kalın olan diğer dalın ise a. metacarpi dorsalis adıyla parmağın ucuna kadar uzanmadan sonlandığı görüldü.

A. carotis communis

A. subclavia ile birlikte tr. brachiocephalicus'tan ayrıldığı ve bu iki dalın ince olanının a. carotis communis olduğu tespit edildi. Göğüs içerisinde verdiği dallardan sonra apertura thoracis cranialis'e doğru yaklaştıkça a. carotis communis dextra ve a. carotis communis sinistra'nın birbirine yaklaştığı ve yaklaşık olarak ördekte 13.-14. horoz ve güvercinde 11.-12. cervical vertebra hizasında yan yana geldikleri görüldü. Daha sonra vertebra cervicalis'lerin ventral'inde processus ventralis'in sağında ve solunda üzeri m. longus colli ventralis isimli kasla örtülmüş halde ve a. carotis interna adıyla başa doğru devam ettiği tespit edildi. Ayrıca a. carotis interna'nın başa kadar olan bu seyri esnasında herhangi bir dal vermediği görüldü.

Cavum thoracis'te a. carotis communis'ten ayrılan dallar

A. carotis communis'ten ayrılan ilk dalın a. esophagotracheobronchialis olduğu görüldü. 2.-3. thoracal vertebra'lar hizasında bir kök halinde çıktığı, kısa bir seyirden sonra kalın ve ince iki dala ayrıldığı tespit edildi. Ayrılan bu dalların ince olanının caudal'e doğru yönelerek bu bölgede bulunan r. bronchialis adındaki koluyla bronşlara dal verdiği gözlendi. Cranial'e doğru devam eden kalın dalın ise seyri esnasında syrinx'in bulunduğu bölgeye bir dal verdiği ve r. trachealis adındaki bu dalın hem syrinx'i hem trachea'nın caudal parçasını beslediği tespit edildi. Damar devamında ise r. esophagealis adındaki dalı vererek esophageus'un ingluvies'ten sonraki kısmına çok sayıda dal verdiği ve bu bölgeyi beslediği gözlendi.

Truncus vertebralis'in a. carotis communis'ten kalın bir kök halinde ayrıldığı ve a. esophagotracheobronchialis'ten biraz sonra çıktığı gözlendi. Bu dalların çıkış noktalarının ördek, horoz ve güvercinde kavruların çoğunluğunda sağda ve solda simetrik olmadığı tespit edildi. A. carotis communis burada verdiği dallardan sonra 15. cervical vertebra'nın for. transversarium adı verilen deliğinden girer, daha sonra a. vertebralis ascendens adıyla başa kadar bu deliklerin oluşturduğu canalis transversarium'da ilerler.

A. vertebralis ascendens

Truncus vertebralis'in iki dalından kalın olanıdır. Ördekte ve horozda 14. güvercinde ise 12. cervical vertebra'da bulunan for. transversarium'dan girdiği, daha sonra canalis transversarius'ta seyredererek başa kadar ilerlediği görüldü. Arterin seyri esnasında iki cervical vertebra arasından ve for. vertebrale laterale isimli deliklerden r. dorsalis ve r. lateralis isimli dalları dorsal ve

lateral yönde verdiği görüldü. Bu dalların boyun bölgesinde bulunan kaslara ve deriye dağıldığı, ventral yönde verdiği dal olan r. ventralis'in ise r. dorsalis'e göre daha ince olduğu ve bahsi geçen bu dalın cervical vertebra'ların proc. costalis isimli çıkıntılarının oluşturduğu çentikten geçerek corpus vertebra boyunca cranial'e doğru seyrettiği görüldü. Bu dalın boyun altında bulunan kasları beslediği gözlemlendi. A. vertebralis ascendens'in canalis transversarius içerisindeki seyri esnasında ayrıca vertebra cervicales'lere r. osseus'u, medulla spinalis'e rami vertebramedullaris'i verdiği bu dallar ile de cervical vertebra'ları, medulla spinalis'in servikal bölümünü ve meninges'leri beslediği tespit edildi.

A. vertebralis descendens

A. vertebralis ascendens'e göre ince olduğu ve caudal'e doğru yöneldiği görüldü. Sonuncu cervical vertebra'nın foramen transversarium'undan girdiği, tuberculum costa ve caput costa arasında bulunan açıklıkta 2. ile 4. costa'lar boyunca seyrettiği tespit edildi. 2. costa düzeyinde iki dala ayrıldığı ve kalbin basis'i hizasında sonlandığı görüldü. Arter'in bu bölgede bulunan boyun kaslarını, columna vertebralis'in bu bölgede bulunan kısmı ile birlikte, medulla spinalis'e verdiği r. vertebramedullare ile bu bölgeye rastgelen kısmını beslediği gözlemlendi.

A. carotis communis'in göğüs boşluğu içinde verdiği diğer dalın ise a. ingluvialis olduğu belirlendi. Bu dal çoğunlukla a. carotis communis'ten çıkarken bazı kadavralarda tr. vertebralis'ten çıktığı da görüldü. Bu dalın ördekte ve horozda sağ ve sol tarafta cranial'e doğru uzandığı ancak sol taraftaki arterin sağa yönelerek ingluvies'e ulaştığı görüldü. Güvercinde ise sol taraftaki arter'in sağa geçmediği ve sağ ve sol iki arterin birbirine paralel seyrettiği ve ingluvies'e ulaştığı belirlendi.

A. carotis communis'ten ya da bazı hayvanlarda tr. vertebralis'ten çıkan ve bir kök olan a. comes nervi vagi'nin cranial yönde seyrettiği, ilk olarak omuz eklemi hizasında a. suprascapularis isimli dalı vererek bu bölgenin kaslarını ve derisini beslediği gözlemlendi. Daha sonra ördek ve horozda 12. cervical vertebra düzeyinde bir dal verdiği tespit edildi. Arter'in devamında kıvrımlı bir yapısının olduğu ve esophageus'a, ingluvies'e ve trachea'nın bu bölgesine dallar verdiği gözlemlendi. Diğer dalın a. cutaneus cervicalis ascendens adıyla lateral'e doğru yönelerek bölge derisine dallar verdiği saptandı. Güvercinde ise 9. cervical vertebra düzeyinden ayrılan bu dalların sayısının 2 tane olduğu bu dalların ilkinin a. esophagialis ascendens adıyla esophageus'un kursaktan sonraki kısmını ve kursağın bir bölümünü beslediği görüldü. Bu damarın horoz ve güvercinde tr. vertebralis'ten çıkarak bahsedilen bölgeye uzandığı tespit edildi. Diğer dalın ise ördek ve horozda olduğu gibi a. cutaneus cervicalis ascendens adıyla bu bölgenin derisini beslediği tespit edildi.

Başın arter'leri

A. carotis communis'in devamı niteliğinde olan a. carotis interna'nın horoz ve ördekte 14. vertebra cervicalis hizasından başlangıç aldığı saptandı. Sağ ve sol a. carotis interna'ların başlangıçta birbirinden uzakta olduğu, 12.-13. cervical vertebra hizasında yan yana geldiği ve cervical vertebra'ların ventral'inde başa doğru herhangi bir dal vermeden devam ettiği görüldü. A. carotis interna'nın üç türde de axis'in caudal ucu hizasından itibaren birbirinden uzaklaşmaya başladığı, atlas hizasında a. carotis externa adındaki dalı verdiği ve başa doğru devam ettiği görüldü.

A. carotis interna'nın os temporale'nin caudal'inde canalis osseus'a girdiği, kanal içerisindeki seyri esnasında a. carotis cerebralis ve a. ophthalmica externa adında iki dala ayrıldığı görüldü. Bu dallardan birinin cavum crani-i'ye girdiği, diğerinin ise göz küresinin arka tarafından dolanarak göz küresi içerisine çok sayıda dal verdiği ve rostral yönde devam ettiği gözlemlendi.

A. ophthalmica externa

A. carotis interna'nın son iki dalından birisi olduğu, devamında canalis osseus'tan girerek bir süre kemik içerisinde seyrettikten sonra os quartale'nin iç yüzü hizasında dışarıya çıktığı tespit edildi. Arterin göz küresinin caudo-ventral'inde ilk olarak a. temporalis'i verdiği devamında rete mirabile ophthalmicum adındaki ağı şekillendirdiği ve bu ağdan sonra çok sayıda dala ayrıldığı gözlemlendi. Bahsedilen ağın hemen bittiği noktadan ördekte lateral yönde seyreden küçük bir dalın ayrıldığı görüldü.

Diğer dallar ise;

A. intramandibularis

İnce bir dal halinde rete mirabile'nin lateral'inden ayrıldığı ve ventral yönde mandibula'nın iç yüzünde canalis mandibularis'e girdiği, bu kanal içerisinde uca kadar devam ettiği görüldü. Gaganın ucunda sublingual ve submandibular arter'lerin terminal uçları ile anastomoz yaptığı görüldü. (Bu arterin memelilerdeki karşılığı a. alveolaris inferior olduğu belirtilmiştir).

A. infraorbitalis

A. intramandibularis'in yanından ayrılan daha ince bir dal olduğu ve alt göz kapağına doğru lateral yönde bir seyir yaptığı ve alt göz kapağını beslediği tespit edildi.

A. supraorbitalis

Rostral'e doğru seyrettiği ve göz kapağının ve zarlarının caudodorsal kısmına dallar verdiği gözlemlendi. Bu dalın göz küresi içerisinde cavum crani-i'den çıkan a. ethmoidalis'le birleştiği görüldü, arter'in daha sonra orbita'nın dorsal sınırında os frontale üzerinde rostral yönde ince bir dal verdiği ve bu dal ara-

cılığıyla bu bölgenin derisini beslediği görüldü.

A. ophthalmotemporalis

Bu dalın göz küresi içerisinde ayrılan dallardan en kalını olduğu gözlendi, hatta a. ophthalmica externa'nın bir devamı gibi olduğu da söylenebilir. Bu arter'in orbita'nın medial duvarında 3 adet kalın dal verdiği ve bu dalların da göz kaslarını, orbita'nın büyük kısmını ve gözyaşı bezlerini beslediği görüldü. Ayrıca göz küresinin içine giren ve gözün içerisindeki yapıları besleyen dalların da bu arterden köken aldığı görüldü.

A. carotis externa

A. carotis interna'nın bir dalı olduğu, axis'in ön ucu hizasında ayrıldığı ve çok sayıda dal verdiği gözlendi. İlk ayrılan ve en ince olan dalın a. occipitalis olduğu, bu dalın ilk olarak proc. jugularis'in izdüşümünde bir kök halinde çıktığı tespit edildi. Daha sonra ikiye ayrılarak birinin a. occipitalis profundus adıyla derinde ve ventral yönde 7.-8. vertebra cervicalis düzeyine kadar uzanarak bu bölgenin kaslarını beslediği gözlendi. Diğer dalın ise a. occipitalis superficialis adıyla yüzeysel olarak seyrettiği ve occipital bölgeyle birlikte atlas, axis ve 3. vertebra cervicalis düzeyine kadar olan kasları beslediği görüldü. Ayrıca ördek ve horozda a. occipitalis'in çıktığı noktadan isimlendirilmemiş ince bir arter'in çıktığı ve dorsal'e yönelerek occipital bölgeye dallar verdiği tespit edildi.

A. carotis externa'dan ikinci olarak, a. maxillaris'in ayrıldığı görüldü. A. occipitalis'ten sonra dorsal yönde ligamentum postorbitale'nin origo'su altından başlayan arter'in iki kökünün olduğu tespit edildi. A. maxillaris'in dorsal yönde kısa bir seyirden sonra rostral'e doğru yöneldiği ve burada çeşitli dallar verdiği tespit edildi. Ventral'den bakıldığında, a. maxillaris'in bahsedilen bu bölgede bir "z" harfi şekillendirdiği ve daha sonra rostral'e doğru devam ettiği saptandı. A. maxillaris'in çıktığı yerin hemen öncesinde, ilk olarak ayrılan damarın meatus acusticus externus'un caudal kısmına yönelen ve bu bölgeyi besleyen a. auricularis caudalis'i verdiği görüldü. (Bu noktada literatürde a. mandibularis'ten ayrıldığı belirtilen a. auricularis caudalis'in çıktığı görüldü). A. maxillaris'in devamında rete mirabile ophthalmicum'un altında ördekte iki kalın dala ayrıldığı görüldü, güvercinde ve horozda ise damarın tek dal halinde devam ettiği gözlendi. A. maxillaris'in ilk olarak kulak bölgesinin ön kısmına a. auricularis rostralis'i verdiği, devamında pharynx'e doğru yönelerek bu bölgeye a. pterygopharyngealis adında kısa ve ince bir dal verdiği, devamında önce lateral'e daha sonra rostral yöne doğru uzanarak yüz bölgesine a. facialis adındaki dalı verdiği gözlendi. A. facialis'in güvercinde ve horozda ibik bölgesini besleyen a. frontalis isimli dalı verdiği ve bu dalın orbita'nın ön kısmından yukarıya ve hafifçe geriye doğru kıvrılarak ibik bölgesine ulaştığı görüldü. A. frontalis'in göreceli olmak üzere horozda çok fazla miktarda kılcal dal verdiği, güvercinde ise bu kılcal dalların daha az olduğu

tespit edildi. Ördekte a. facialis'in iki ince dal halinde olduğu bu dallardan birinin dorsal'de ve rostral yönde bir seyir yaptığı, diğer dalın ise daha ince olduğu ve öne doğru os maxillare'ye kadar uzandığı tespit edildi. Ayrıca güvercinde ve horozda görülen a. frontalis'in ördekte gözlenmediği tespit edildi. A. maxillaris'in diğer dalı olan a. palatina'nın seyri esnasında pharynx bölgesine ve burun boşluğuna dallar vererek gagaya doğru ilerlediği, sağ ve sol taraftaki a. palatina'nın proc. palatinus adındaki çıkıntılarının arka ucuna kadar uzandığı bu hızda iki a. palatina medialis'in birleşerek a. palatina media'yı oluşturduğu gözlemlendi. A. palatina media'nın gaganın ucuna kadar ilerlediği ve bu ilerleyişi esnasında ilk olarak os nasale'nin iç yüzünde bulunan nares interna'ya a. nasalis ventralis isimli küçük dalları verdiği, devamında ise os nasale'ye, os maxillare ve os intermaxillare'ye sağlı sollu simetrik dallar vererek ilerlediği ve gaganın ucuna ulaştığı görüldü. Bu noktada sağa, sola ve ortaya olmak üzere üç dala ayrıldığı, sağa ve sola ayrılan dalların gaganın ön ucunun kenarında geriye doğru kıvrıldığı ve kısa bir seyirden sonra sonlandığı gözlemlendi.

A. mandibularis

A. carotis externa'dan ikinci olarak ayrılan arter olduğu ve proc. jugularis'in ventral'i yakınlarında ayrıldığı tespit edildi. Bu damarın boynun üst kısmı, kulak bölgesi, larynx, pharynx, esophagus ve trachea'nın üst kısmıyla birlikte dil, dil kemiği, mandibula ve bazı bezlere dallar verdiği belirlendi. Horozda ve güvercinde ortak bir kökten çıkan a. auricularis caudalis'i ve a. cervicalis cutaneus descendens isimli dalları verdiği gözlemlendi. Güvercin ve horozda bu dalları verdikten sonra ventral'e doğru kısa bir seyir yaparak birisi mandibula'ya doğru diğeri ise esophagus'la paralel şekilde caudal yönde seyreden iki dala ayrıldığı tesbit edildi. Ördekte caudal seyirli dalın a. carotis externa'dan ayrıldığı tespit edildi. A. mandibularis'in esophagus ve trachea'ya doğru verdiği dalın tr. esophagotrachealis olduğu, bu dalın çok sayıda ince dal vererek esophagus ve trachea'nın üst kısmını beslediği ve bu dalların 9.-10. cervical vertebra'ya kadar uzandığı görüldü. Tr. esophagotrachealis güvercin ve horozda tek bir kök halinde a. mandibularis'ten ayrıldıktan sonra a. esophagialis descendens ve a. trachealis descendens isimli dalları ventral'e doğru verirken, bu iki dalın ördekte a. mandibularis'ten çıkmayıp ve tek bir kökten ayrılmayıp a. carotis externa'dan ayrı ayrı ve ilk çıkan dallar olduğu belirlendi. Truncus esophagotrachealis'ten medial'de larynx düzeyinde a. laryngea ve a. hyoidea adındaki küçük arterlerin ayrıldığı ve larynx ve dil kemiğine dallar verdiği tespit edildi.

A. mandibularis'in öne doğru uzanan dalının ilk olarak dilin kök kısmının gerisinde önce medial'e daha sonra rostral'e doğru seyrederek a. pharyngealis adındaki dalı verdiği ve bu dalın os vomer'in ortasına kadar uzandığı tespit edildi. A. mandibularis'in devamında dilin kök kısmından ayrılan ve dilin ucuna kadar devam eden a. lingualis propria adındaki dalı verdiği ve bu

arter aracılığıyla dilin beslenmesini sağladığı gözlemlendi. Dil ucuna doğru ise a. sublingualis adını aldığı ve sonlandığı tespit edildi.

A. carotis cerebialis

Her iki a. carotis cerebialis'in cranium'un basal'inde ilk olarak ördekte 2, horoz ve güvercinde 3 dala ayrıldığı görüldü. A. carotis cerebialis'in r. caudalis adındaki dallarının caudal'e doğru kısa bir seyirden sonra birleştiği ve tek bir dal halinde a. basilaris adını aldığı, bu dalın caudal'e doğru yönlendiği ve seyri esnasında ilk olarak a. cerebellaris ventralis rostralis'i verdiği gözlemlendi. Daha sonra sağlı sollu küçük dallar vererek ilerlediği ve os occipitale'nin iç yüzünde dorsal'e doğru yönelerek a. cerebellaris caudalis ventralis'i sağlı sollu olarak verdiği tespit edildi. Devamında medulla spinalis içerisinde caudal'e doğru tek bir dal halinde devam ettiği gözlemlendi. A. carotis cerebialis'le hemen hemen aynı noktadan bir başka dalın daha ayrıldığı ve bu dalın colliculus rostralis'e doğru a. opticus tectalis ventralis'i verdiği görüldü.

A. carotis cerebialis'in rostral yönde seyir gösteren dalının a. carotis cerebialis'in ramus rostralis'i olduğu tespit edildi. Bu dalın diğerlerine oranla en kalın dal olduğu gözlemlendi. R. rostralis'in ilk olarak a. cerebialis caudalis isimli dalı verdikten sonra, arterin geriye doğru kıvrıldığı, daha sonra iki dala ayrıldığı, dallardan birinin rostral'e diğerinin dorsal'e doğru devam ettiği görüldü. Rostral'e doğru seyreden dalının a. cerebialis caudalis'in r. interhemispheria adındaki dalı olduğu saptandı. Dorsal'e doğru seyreden a. cerebellaris dorsalis adındaki dalın ise tek taraflı olduğu ve sağ tarafın arterinin daha gelişmiş olduğu belirlendi, ancak ördekte bu durum görülmedi. A. cerebialis caudalis'ten sonra rostral'e doğru devam eden a. carotis cerebialis'in r. rostralis'inin iki dal verdiği, bu dalların ilkinin a. cerebroethmoidalis, diğerinin ise a. cerebialis medialis olduğu tespit edildi.

A. cerebroethmoidalis'in rostral'e doğru devam ederek bulbus olfactorius'a doğru gittiği ve a. cerebialis rostralis adında ince bir dalının orbita'ya gittiği belirlendi, daha sonra bu damarların birbirine yaklaşarak for. ethmoidale'ye giren a. ethmoidalis'i verdiği ve aynı delikten orbita içerisine girerek burada a. supraorbitale ve a. opthalmotemporale adındaki arterlerle birleşip burun boşluğuna doğru seyrettiği gözlemlendi. Seyri esnasında göz küresinde de kaslara ve bezlere dallar verdiği ancak esas olarak cavum nasi'de çok sayıda kılcal dal verdiği görüldü. A. cerebialis medialis'in, hemisferlerin rostral ve dış yüzünü sardığı daha sonra dorsal'e doğru yönelerek hemisfer'lerin ön ve arka uçlarına dallar verdiği tespit edildi.

SONUÇ

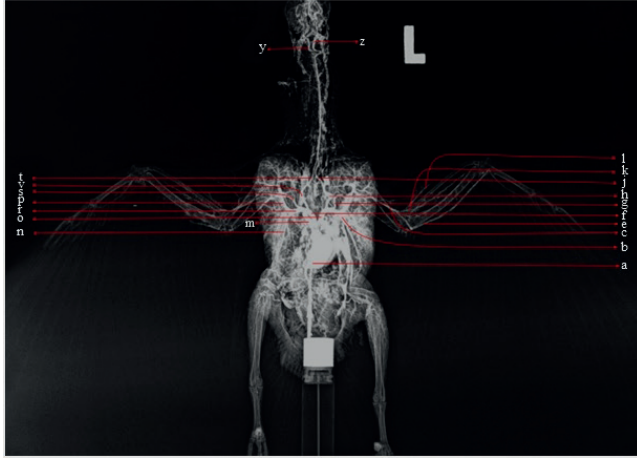
Çalışmada horoz, erkek ördek ve güvercinde *truncus brachiocephalicus*'un seyri ve seyri esnasında vermiş olduğu dallar tespit edilmiştir. Bu tespit yapılırken üç farklı teknik kullanılmıştır. Üç farklı tekniğin kullanılmış olmasıyla elde edilen bulguların güvenilirliğinin artırılması ve daha doğru bir sonuca ulaşılması hedeflenmiştir. Yapılan bu çalışmada ortaya konulan bulgu ve bilgilerin literatürü zenginleştireceği, bu konuda çalışma yapacak olan kişiler için destekleyici olacağı ve kanatlı hayvanlar üzerinde yapılacak cerrahi girişimler için yön verici olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- AKASTER, A.R. (1984). The Cardiovascular System. B. M. Freeman (eds.), Physiology and biochemistry of the domestic fowl. Vol. 5. London: Academic Press. 172-257 pp.
- AKESTER, A.R. (1971). The blood vascular system. In D. J. Belland B. M. Freeman (eds.), Physiology and biochemistry of the domestic fowl. Vol. 2. London: Academic Press. 783-837 pp.
- CLOSE, B., BANISTER K., BAUMANS, V., BERNOTH, E-M., BOMAGE, N., BBUNYAN, J., ERHARDT, W., FLECKNELL, P., GREGORY, N., HACKBARTH, H., MORTON, D., WARWICK, C. (1986a). Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. Working Party Report. Highbridge United Kingdom
- CLOSE, B., BANISTER, K., BAUMANS, V., BERNOTH, E-M., BOMAGE, N., BBUNYAN, J., ERHARDT, W., FLECKNELL, P., GREGORY, N., HACKBARTH, H., MORTON, D., WARWICK, C. (1986b). Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. Working Party Report. Highbridge United Kingdom
- EVANS, H.E. (1996). Anatomy of the Budgie and Other Birds. 3rd Edition Baltimore: William and Wilkins. 79-163 pp.
- FLECKNELL, PA. (1992). Laboratory Animal Anaesthesia. Academic Press Limited 24-28 Oval Road, London, 137 p.
- KİNG, A.S., McLELLAND, J. (1984). Birds: Their Structure and Function, 2nd Ed. London, Bailliere Tindall.
- KÜRTÜL, İ., HAZIROĞLU, RM. (2004). Horoz, erkek ördek ve güvercinde aorta descendens'in seyri ve dallanması üzerinde karşılaştırmalı makroanatomik araştırmalar. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 51. Sy. 1-6.
- MAİNA, J.N. (1996). Perspectives on the Structure and Function of Birds. In W. Rosskopfand R. Woerpel (eds.), Diseases of cage and aviary birds, 3rd Ed. Baltimore: William and Wilkins. 163-217 pp.
- NOMINA ANATOMICA AVIUM. (1993). International Committee on Avian Anatomical Nomenclature. A Committee of the World Association of Veterinary Anatomists, A Handbook of Avian Anatomy. Publications of the Nuttal Ornithological Club, No: 23. Cambridge.
- O'MALLEY, B. (2005). Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species. Germany. Elsevier Limited.
- ROSENTHAL, K., MİLLER, M., OROSZ, S., DORRESTEİN, G.M. (1997). The Cardiovascular System. Philedelphia: WB Saunders. 489-500 pp.
- SMİTH, B.J., SMİTH S.A. (1997). Radiology. Avian Medicine and Surgery. Philedelphia: WB Saunders. 170-200 pp.

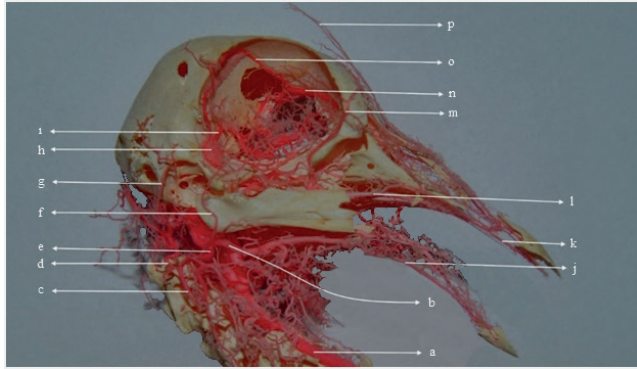
WEST, N.H., LOWELLANGİLLE, B., JONES, D.R. (1981). Cardiovascular System. In A. S. Kingand J. McLelland, Form and function in birds. Vol 2. London: Academic press, 235-341 pp.

Şekiller;



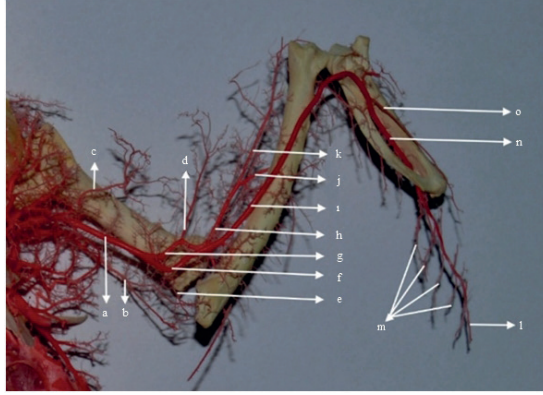
Şekil 1. Güvercinde tr. brachiocephalicus'un dalları (Röntgen, ventral'den görünüm).

a. kalp, b. tr. pectoralis, c. a. brachialis, e. a. ulnaris, f. tr. brachiocephalicus dexter, g. a. subclavia sinistra, h ve j. a. carotis communis sinistra, k. a. radialis, l. a. radialis profundus, m. arcus aorta, n. a. pectoralis caudalis, o. tr. brachiocephalicus sinistra, p. a. pectoralis cranialis, r. tr. pectoralis dexter, s. a. subclavia dextra, t ve v. a. carotis communis dextra, y. a. carotis interna dextra, z. a. carotis interna sinistra



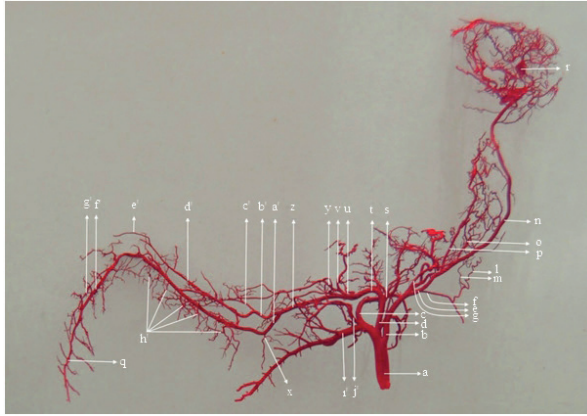
Şekil 2. Güvercinde a. carotis interna'nın dalları (Corrosion cast, lateral'den görünüm).

a. a. carotis interna dextra, b. a. mandibularis, c ve d. a. occipitalis superficialis, e. a. occipitalis, f. a. auricularis rostralis, g. a. auricularis caudalis, h. rete mirabile ophthalmicum, i. a. ophthalmotemporalis, j. a. submandibularis, k. a. palatina media, l. a. palatina medialis, m ve p. a. frontalis, n. a. ethmoidalis, o. a. supraorbitale



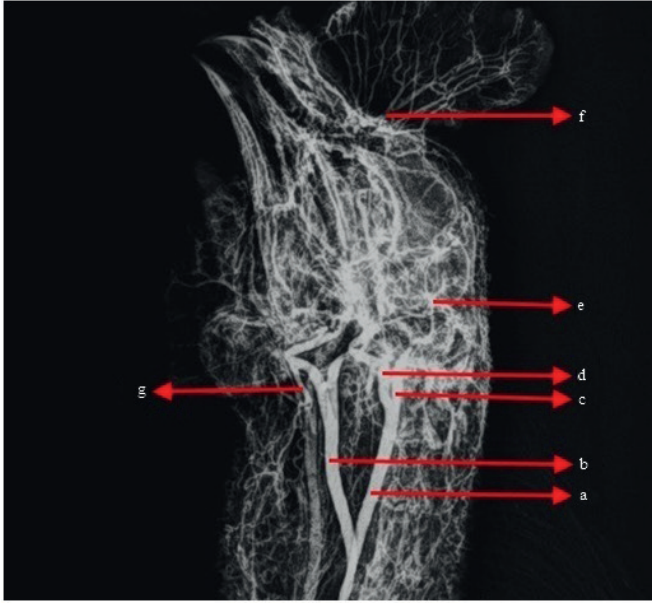
Şekil 3. Güvercinde kanadın dalları (Corrosion cast, ventral'den görünüm).

a. a. brachialis, b. a. brachialis profundus, c. a. bicipitalis, d. a. radialis superficialis, e. a. recurrens ulnaris, f ve i. a. ulnaris, g. a. radialis, h. a. radialis profundus, j. a. interosseus dorsalis, k. a. radialis profundus, l. rr. digitales, m. a. postpagatum marginalis, n. a. metacarpalis interosseus, o. r. metacarpalis ventralis



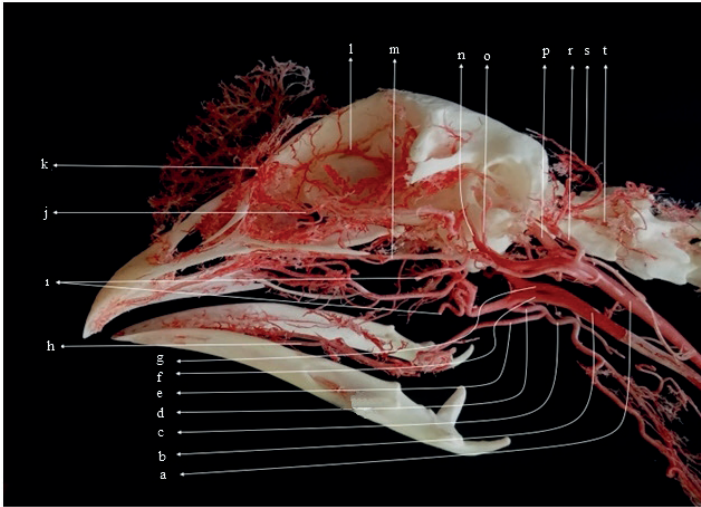
Şekil 4. Güvercinde tr. brachiocephalicus'un dalları (Corrosion cast, dorsal'den görünüm).

a. tr. brachiocephalicus, b. a. carotis communis sinistra, c. a. pectoralis cranialis, d. a. subclavia sinistra, e. a. carotis communis, f. a. esophagotracheobronchialis, g. a. vertebralis descendens, h. a. vertebralis ascendens, i. a. carotis interna sinistra, j. a. esophagialis ascendens, k. a. comes n. vagi, l. rete mirabile ophthalmicum, m. a. sternoclavicularis, n. a. axillaris, o. a. brachialis profundus, p. a. colletaralis radialis, q. a. colletaralis ulnaris, r. a. brachialis, s. a. ulnaris, t. a. radialis, u. a. radialis superficialis, v. a. radialis profundus, w. rr. alulares, x. a. metacarpi interosseus, y. rr. metacarpalis ventralis, z. a. postpagatum marginalis, aa. a. pectoralis caudalis, ab. a. pectoralis media, ac. a. recurrens ulnaris, ad. rr. digitales



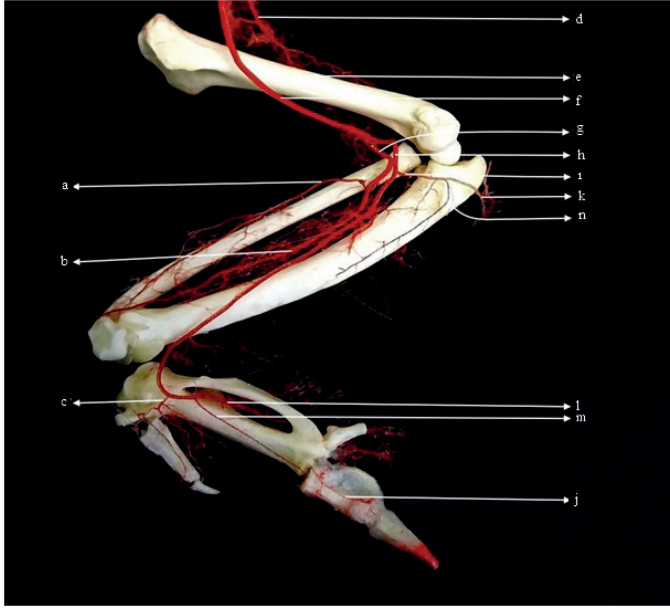
Şekil 7. Horozda *a. carotis interna*'nın dalları (Röntgen, ventrolateral'den görünüm).

a. *a. carotis interna sinistra*, b. *a. carotis interna dextra*, c. *a. ophthalmica externa* ve *a. carotis cerebialis*'in kökü, d. *a. carotis externa*, g. *a. occipitalis*, f. *a. frontalis*



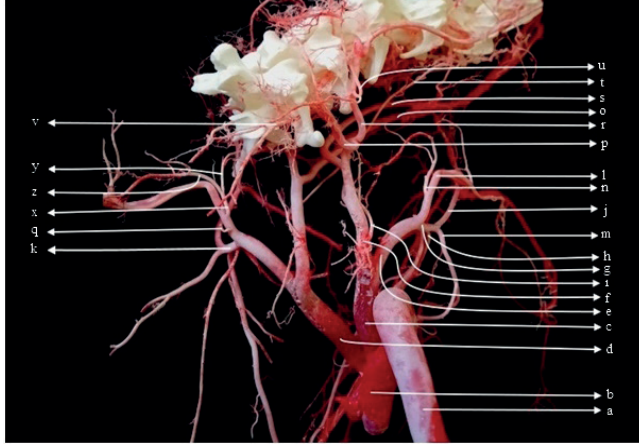
Şekil 8. Horozda *a. carotis interna*'nın dalları (Corrosion cast, lateral'den görünüm).

a. *a. carotis interna sinistra*, b. *a. carotis interna dextra*, c. *a. esophagialis descendens* ve *a. trachealis descendens*, d. *tr. esophagotrachealis*, e. *a. lingualis*, f. *a. carotis externa*, g. *a. carotis interna dextra*, h. *a. sublingualis*, i. *a. mandibularis*, j. *a. infraorbitalis*, k. *a. frontalis*, l. *a. ethmoidalis*, m. *a. maxillaris*, n. *a. ophthalmica externa*, o. *a. auricularis caudalis*, p. *a. carotis cerebialis*, r. *a. occipitalis*, s. *a. occipitalis superficialis*, t. *a. occipitalis profundus*



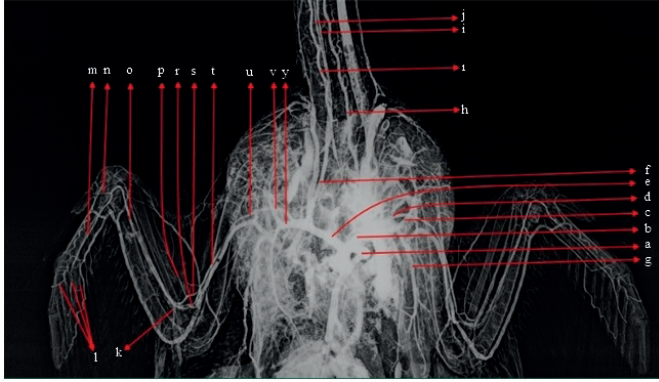
Şekil 9. Horozda kanadın dalları (Corrosion cast, dorsal'den görünüm).

a. a. radialis superficialis, b. a. radialis profundus, c. r. alulare, d. a. profunda brachii, e. humerus, f. a. brachialis, g. a. radialis, h. a. ulnaris, ı ve k. a. recurrens ulnaris, j. r. digitales, l. a. metacarpi interosseus, m. r. metacarpi ventralis, n. a. ulnaris profundus.



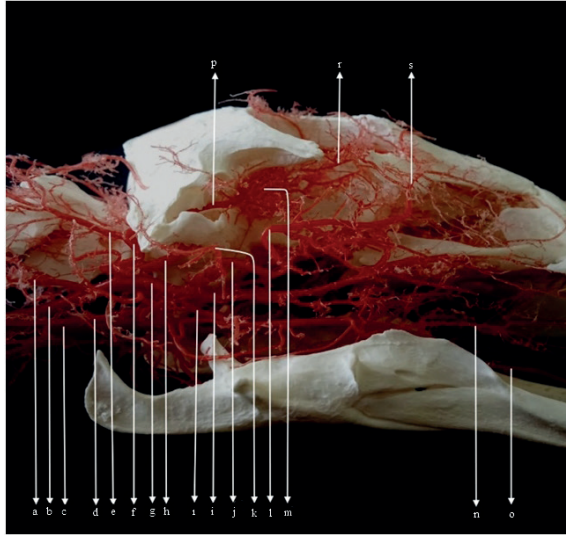
Şekil 10. Horozda göğüs bölgesi dalları (Corrosion cast, dorsal'den görünüm).

a. aorta descendens, b. bulbus aorta, c. tr. brachiocephalicus dexter, d. tr. brachiocephalicus sinister, e. a. subclavia dexra, f. a. carotis communis dextra, g. tr. pectoralis dextra, h. a. thoracica interna, ı. a. esophagotrecheobronchialis, j. a. pectoralis cranialis, k. tr. pectoralis sinistra, l. a. axillaris, m. a. pectoralis caudalis, n. a. sternoclavicularis, o. a. carotis interna sinistra, p. tr. vertebralis, r. a. comes n. vagi, s. a. carotis communis sinistra, t. a. ingluvialis, u. r. esophageus, v. a. vertebralis descendens, y. a. clavicularis sinistra, z. a. sternalis sinistra, x. a. sternoclavicularis sinistra



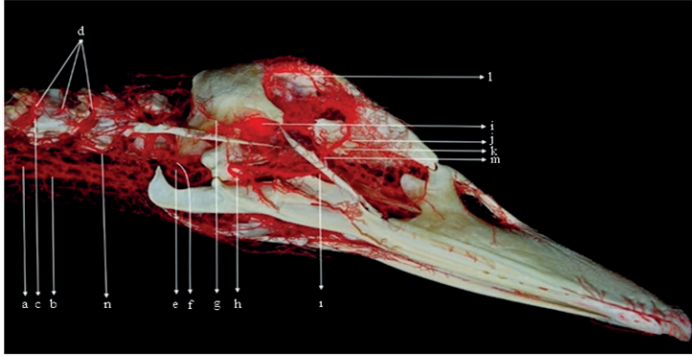
Şekil 11. Ördekte göğüs ve kanat bölgesi dalları (Röntgen, ventalden görünüm).

a. arcus aorta, b. tr. brachiocephalicus sinistra, c. a. pectoralis cranialis, d. a. subclavia sinistra, e. tr. brachiocephalicus dextra, f. a. carotis communis dextra, g. a. pectoralis caudalis, h. a. vertebralis ascendens sinistra, i. a. vertebralis ascendens dextra, j. a. carotis communis sinistra, k. a. recurrens ulnaris, l. rr. digitales, m. a. metacarpalis interosseus, n. r. alulare, o. a. ulnaris superficialis, p. a. radialis superficialis, r. a. ulnaris, s. a. radialis, t. a. brachialis, u. a. axillaris, v. a. subclavia, y. tr. pectoralis



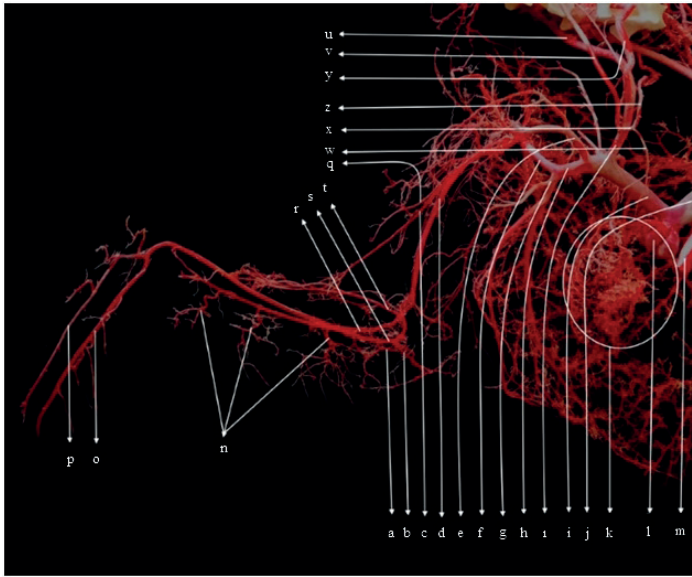
Şekil 12. Ördekte baş bölgesinin dalları (Corrosion cast, lateral'den görünüm).

a. a. esophagealis descendens, b. a. carotis interna dextra, c. a. carotis interna sinistra, d. a. trachealis descendens, e. a. occipitalis superficialis, f. a. occipitalis, g. a. carotis externa, h. a. carotis interna, i. a. mandibularis, i. a. maxillaris, j. a. facialis, k. a. auricularis caudalis, l. a. facialis, m. rete mirabile ophthalmicum, n. a. lingualis propria, o. a. lingualis, p. a. ophthalmica externa, r. a. ophthalmotemporalis, s. a. frontalis.



Şekil 13. Ördekte baş bölgesinin dalları (Corrosion cast, lateral'den görünüm).

a. a. carotis interna sinistra, b. a. carotis interna dextra, c. a. vertebralis ascendens, d. r. osseus ve r. cutaneus, e. a. carotis externa, f. a. carotis interna, g. a. auricularis caudalis, h. a. mandibularis, i. a. lingualis, j. rete mirabile ophthalmica, k. a. facialis'in burun boşluğuna verdiği dalları, l. a. supraorbitalis, m. a. facialis



Şekil 14. Ördekte göğüs ve kanadın dalları (Corrosion cast, dorsal'den görünüm)

a. a. ulnaris profundus, b. a. ulnaris recurrens, c. a. collateralis radialis, d. a. brachialis, e. a. subclavia, f. a. pectoralis cranialis, g. a. pectoralis caudalis, h. tr. pectoralis, i. a. carotis communis, j. tr. brachiocephalicus sinistra, k. tr. brachiocephalicus dextra, l. kalp, m. bulbus aorta, n. aorta descendens, o. a. postpagatum marginalis, p. a. metacarpalis interosseus, q. r. metacarpalis ventralis, r. a. ulnaris, s. a. radialis, t. a. radialis superficialis, u. a. carotis interna, v. a. comes n. vagi, w. r. bronchialis, x. a. esophagotracheobronchialis, y. tr. vertebralis, z. r. trachealis, q. a. circumflexa humeri dorsalis



AMFİBİ ANATOMİSİ HAKKINDA GENEL BİLGİ

“

Saime Betül BAYGELDİ¹

¹ Doç. Dr. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ELAZIĞ ORCID
ID: <https://orcid.org/0000-0002-4403-8663>

Egzotik sözcüğü, tehlikeli, heyecan verici ve eşsiz anlamlarının yanı sıra, Webster sözlüğünde “yerel olmayan, başka bir ülkeye ait, yabancı, çarpıcı, gizemli ve olağan dışı” olarak tanımlanmıştır. Egzotik hayvanlar ise genellikle alışlagelmişin dışında veya evcil olmayan hayvanlar olarak tanımlanır.

M.Ö. 2500 yıllarında farklı balık türleri Sümerlerin ilgisini çekmiş, ancak bu ilgi yalnızca beslenme amacıyla olmuştur. Benzer şekilde, Mısırlılar ve Romalılar da egzotik balıkları yemek amacıyla kullanmıştır.

Çin’de Sung Hanedanı (960–1279) ise egzotik balıklara estetik amaçlı ilgi göstermiştir. Batı dünyasında ise 17. yüzyılın sonlarından itibaren süs balıkçılığı gelişmeye başlamıştır. 19. yüzyılda, balık üretiminde kullanılan sudaki yüksek amonyak ve nitrit seviyelerinin balık sağlığını olumsuz etkilediği fark edilmiştir. Bu sorunu çözmek amacıyla Robert Warrington, başarılı bir akvaryum için oksijen üreten bitkiler ve artıkları tüketen salyangozlar kullanılmasını önermiştir. Süs balıkçılığı, 19. yüzyıl ve 20. yüzyılın başlarında Amerika’ya ulaşmıştır. 20. yüzyılın başları ve ortalarında ise havalandırma ve filtrasyonun önemi kabul edilmiştir. 15. ve 18. yüzyıllar arasında açık deniz yelkenciliğinin gelişmesiyle birlikte egzotik kuşlar, özellikle kanarya ve muhabbet kuşu yetiştiriciliği gündeme gelmiştir (Stebbins & Cohen, 1995). 18. ve 19. yüzyıllardan itibaren Amerika’da kuşculuk oldukça popüler hâle gelmiş ve hava taşımacılığının gelişmesi, kuşların taşınmasını kolaylaştırmıştır.

Sürünge­nlerin evde beslenmesi ise ancak son yıllarda popülerlik kazanmıştır. 1940–1970 yılları arasında Amerika’da özellikle kaplumbağalar ticari olarak beslenmeye başlanmış, daha sonra yeşil iguana, boa yılanı ve pitonların satışı yaygınlaşmıştır.

Egzotik hayvanlardan biri olan gelincik, uygarlıkla birlikte uzun bir tarihi kayda sahiptir. M.Ö. 350 civarında vahşi yaşamdan uzaklaştırılan bu hayvanlar, avcılıkta ve böceklerle mücadelede kullanılmıştır. Tavşanın insanlarla birlikteliği ise 1000 yılı aşkın bir geçmişe sahiptir.

Amphibia sınıfı, 4000’den fazla tanımlanmış türü ile dünyadaki omurgalı yaşamının çeşitliliğine önemli bir katkı sağlar. Amfibiler, enerjilerini başlıca avları olan omurgasızlardan alır ve bu enerjiyi, başta sürünge­nler ve balıklar olmak üzere avcılarına aktararak ekosistemde önemli bir ekolojik rol üstlenir. (Stebbins & Cohen 1995).

İlk amfibi fosilleri yaklaşık 350 milyon yıl öncesine aittir. Mevcut kanıtlar, bunların coelacanth (*Latimeria chalumnae*) (Boutillier et al. 1992; Wallace et al.1991) benzeri bir balık grubundan türediğini göstermektedir. Bu balıklar, vücudu destekleyen işlevsel akciğerlere ve kemikli, loblu yüzgeçlere sahipti. Bu yapıların zamanla daha da gelişmesi, amfibilerin karaya uyum sağlamasını ve karada yaşayan ilk omurgalı grubu hâline gelmesini müm-

kün kılmıştır. Amphibia sınıfının adı, Yunanca “iki” anlamına gelen *amphi* ve “yaşam” anlamına gelen *bios* kelimelerinden türemiştir ve bu canlıların yaşamlarının hem suda hem de karada geçmesini ifade eder.

Amfibilerin, balıklar ile sürüngenler arasında evrimsel bir geçiş basamağı olduğunu gösteren birçok özellik bulunmaktadır. Örneğin, amfibilerde görülen üç odacıklı kalp, balıklardaki iki odacıklı kalp yapısı ile sürüngenlerdeki daha gelişmiş kalp yapısı arasında bir ara form niteliğindedir. Karasal yaşama geçiş eğilimi solunum sisteminde de açıkça görülür. Çoğu amfibide, gaz alışverişinin dış solungaçlar aracılığıyla gerçekleştiği sucul larva evresi bulunur. Yetişkinliğe geçiş sırasında ise akciğerler gelişir ve bireyler genellikle karasal bir yaşam sürmeye başlar.

Ancak amfibilerin akciğerleri, diğer kara omurgalılarına kıyasla oldukça ilkel ve verimsizdir. Bu nedenle solunum, deri yoluyla gerçekleşen gaz değişimiyle desteklenir.

Yüksek oranda salgı bezlerine sahip derinin salgıları, nemli bir değişim yüzeyinin korunmasına yardımcı olur; ancak amfibiler nemli habitatlarla sınırlıdır.

Çoğu amfibi, balıklar ve çoğu sürüngen gibi yumurtlayan canlılardır. Yumurtaları tamamen sucul ortamlara bırakılmamalıdır, ancak yumurtalar sürüngenler ve kuşların yumurtalarında bulunan suya dayanıklı zar veya kabuğa sahip değildir, bu nedenle kurumasını önlemek için çok nemli yerlere bırakılmalıdır.

Larva aşamaları, balıklar gibi suda hareket etmek için yüzgeçlere ihtiyaç duyar. Metamorfoz, karada hareket etmek için bacakların gelişmesini içerir (Şekil 1–3). Çoğu amfibi, örneğin ayak parmakları arasındaki yüzgeçler gibi suda hareket etmek için uyum sağlamış uzuvlara sahip olduğundan, çift yaşam döngüsü belirgin bir şekilde devam eder.



Şekil 1. *Dendrobates tinctorius* adlı zehirli kurbağanın yumurta kümesi.

Şekil 2. *Dendrobates tinctorius* adlı zehirli kurbağanın gelişmekte olan embriyoları.



Şekil 3. Boyalı zehirli kurbağanın (*Dendrobates tinctorius*) metamorfozunun ilerleyişi.

Yumurtadan yetişkin hale gelme süreci yaklaşık 3 ay sürer. (Fotoğraf: Helmer.)

TAKSONOMİ

Amfibiler üç takıma ayrılır:

1. Anura (Salientia) – kurbağalar ve kara kurbağaları
2. Caudata (Urodela) – semenderler, su kertenkeleleri ve deniz kertenkeleleri
3. Gymnophiona (Apoda) – kör kurbağalar

Anura

Anura, amfibilerin en büyük çeşitliliğini temsil eder; 21 aileye ayrılmış 3500'den fazla yaşayan türü vardır. Anura, Yunanca'da "kuyruksuz" anlamına gelmektedir. Kuyruklu kurbağalar (Leiopelmatidae) hariç tutulduğunda, anuranların büyük çoğunluğunda kuyruk ya hiç bulunmaz ya da oldukça körelmiş durumdadır (Şekil 4). Larva evresindeki bireyler, yetişkinlerden belirgin şekilde farklıdır ve dişlere sahip değildir. Neoteni, hayvanların larva evresinde gelişimsel olarak olgunlaşmadan üreme yeteneği kazanması durumu olarak tanımlanır (Wallace vd., 1991); ancak bu özellik Anura takımında görülmez. Kurbağa familyaları Tablo 1'de sunulmuştur. (Frank & Ramus 1995; Goin vd. 1978; Mitchell vd.1988; Wright 2001b).

Kuyruksuz amfibiler, amfibilerin en kalabalık grubunu oluşturur. Vücutları kısa ve topludur; boyunları ve kuyrukları yoktur. Dört bacaklarından arkadaki ikisi özellikle güçlüdür ve sıçrama, kazma veya yüzmeye uygun şekilde gelişmiştir. Suya bağımlı türlerde parmak aralarında yüzme zarı bulunur. Larvaları (iribaşlar), erginlerinden farklıdır ve dişsizdir.

Kurbağalar hoplayarak hareket eder ve bu şekilde düşmanlarından kaçabilirler. Bu hareket tarzı, kuyruksuz amfibilerin soylarının tükenmemesinde önemli bir faktördür.

Kuyruksuz amfibiler, bulundukları takımın adı olan **Salientia** (Latince: "Atlayan hayvanlar") ile tanınır.



Şekil 4. Yetişkin Kırmızı Gözlü Ağaç Kurbağası (*Agalychnis callidryas*).

Tablo 1. Anura takımının bileşimi

Family	Representative species
Brachycephalidae	Saddleback toads
Bufo	True toads
Centrolenidae	Glass frogs
Dendrobatidae	Poison frogs
Discoglossidae	Painted frogs
Heleophrynidae	Ghost frogs
Hylidae	Treefrogs
Hyperoliidae	African reed frogs
Leiopelmatidae	Tailed frogs
Leptodactylidae	Tropical frogs
Microhylidae	Narrowmouth frogs
Myobatrachidae	Australian froglets
Pelobatidae	Spadefoot toads
Pelodytidae	Parsley frogs
Pipidae	Clawed frogs
Pseudidae	Harlequin frogs
Ranidae	True frogs
Rhacophoridae	Flying frogs
Rhinodermatidae	Darwin's frogs
Rhinophrynidae	Mexican burrowing toads
Sooglossidae	Seychelles frogs

Kuyruklular (Caudata)

Kuyruklular takımı dokuz familyadan oluşur ve yaklaşık 375 tür tanımlanmıştır (Tablo 2). Ürodelerin uzun bir kuyruğu vardır ve dişli larva formları genellikle yetişkinlere benzer bir görünüme sahiptir. Neoteni, semender familyaları arasında yaygındır ve en yaygın örnek aksolotl (*Ambystoma mexicanum*) (Şekil 5)'dir. (Frank & Ramus 1995; Goin vd. 1978; Mitchell vd.1988;Wright 2001b).

Kuyruklu amfibilerin uzun kuyrukları vardır ve dişli larval formları erginlere benzer. Bu grubun en sık rastlanan örneği **Salamander** familyasıdır.

Genellikle 8–20 cm boyunda olurlar, ancak bazı türler, örneğin dev semenderler, 1,5–2 metreye kadar ulaşabilir. Erginlerde hem kuyruk bulunur hem de ön ve arka bacaklar birbirine yaklaşık olarak eşittir. Üyeler kemerlerle

birbirine bağlıdır, ancak bu kemerler büyük oranda kıkırdaktan oluşur.

Dış görünüşleri kertenkeleye benzese de, derilerinin çıplak olması ile kolayca ayırt edilebilirler. Bazı türlerde ise sadece ön bacaklar bulunur; örneğin **Siren** cinsi bu özelliğe sahiptir.

Tablo 2. Caudata takımının bileşimi

Table 1.3 Composition of the order Caudata	
Family	Representative species
Ambystomatidae	Mole salamanders
Amphiumidae	Amphiumas
Cryptobranchidae	Giant salamanders
Dicamptodontidae	American giant salamanders
Hynobiidae	Asian salamanders
Plethodontidae	Lungless salamanders
Proteidae	Neotenic salamanders
Salamandridae	True salamanders
Sirenidae	Sirens



Şekil 5. Aksolotl (*Ambystoma mexicanum*).

Gymnophiona

Yaklaşık 160 türü bilinen kör kurbağalar, altı farklı familya altında sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). Ancak bu canlılar nadir görülmeleri nedeniyle klinisyenler tarafından genellikle yalnızca ara sıra gözlemlenir. Kör kurbağalar uzumsuzdur; vücutları uzun, solucanı andıran bir yapıya sahiptir ve kuyrukları ya çok kısa ya da tamamen yoktur. (Frank & Ramus 1995; Goin vd.

1978; Mitchell vd. 1988; Wright 2001b). (Şekil 6).

Caecilian yılan ve toprak solucanına benzer. Çoğunlukla yer altında yaşadıkları için amfibilerin en az keşfedilmiş takımıdır ve yaygın olarak bilinmezler.

Caecilian adı Latince kelime olan caecus = kör den gelmektedir. Küçük veya gözsüz olarak kullanılır.

Tablo 3. *Gymnophiona* takımının bileşimi

Family	Representative species
Caeciliidae	Common caecilians
Ichthyophiidae	Fish caecilians
Rhinatrematidae	Beaked caecilians
Scolecophoridae	Tropical caecilians
Typhlonectidae	Aquatic caecilians
Uraeotyphlidae	Indian caecilians



Şekil 6. Bacakları olmayan, solucan benzeri, küçük veya hiç gözü olmayan amfibilerdir. 10 aileye dağılmış 219 türü bulunmaktadır.

GENEL DIŞ ANATOMİ

Amfibilerin üç takımı dış görünüşleri bakımından oldukça farklıdır. Semenderler kertenkele benzeri bir yapıya sahiptir, bezli bir deriyle kaplıdır, dört bacağı vardır (pelvik uzuvları olmayan deniz inekleri hariç) ve parmaklarında pençe bulunmaz. Parmaklarında pençe yoktur. Semenderlerde, türle-re bağlı olarak dış tüy benzeri solungaçlar bulunabilir veya bulunmayabilir. Kuyruk genellikle yanal olarak yassıdır. Semenderlerin toplam uzunluğu 4 cm ile 1,5 m arasında değişir.

Buna karşılık, kurbağalar ve kara kurbağaları, ergin hâle geldiklerinde kuyruksuzdur. Dış solungaçları yoktur. Kurbağaların genellikle ön bacakla-rından daha uzun arka bacakları vardır ve genellikle perdeli, pençesiz ayak parmaklarına sahiptirler. Türe bağlı olarak, bezli deri düz veya çıkıntılı ola-bilir. Kurbağaların burun-kuyruk uzunluğu 1-30 cm arasında değişir.

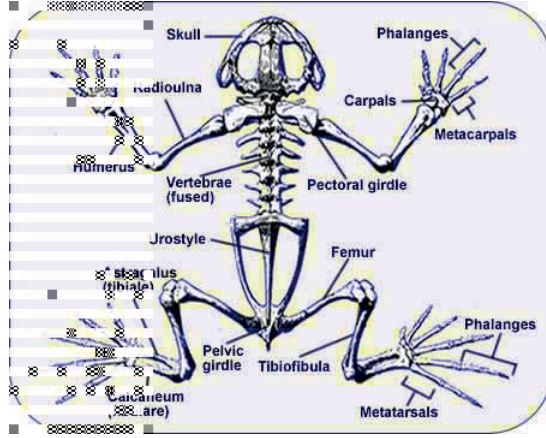
Kör kurbağalar uzumsuz olup yılan veya solucana benzerler. Eğer varsa bile çok kısa bir kuyrukları vardır. Gözün hemen önündeki nazal-labial oluk-ta küçük koku alma ve duyu dokunaçları bulunur. Toplam uzunluk 7,5-75 cm arasında değişir (Stebbins & Cohen 1995; Wright 2001b).

İSKELET SİSTEMİ

Amfibiler arasında iskelet unsurlarında önemli bir çeşitlilik vardır. Kör kurbağalarda göğüs ve pelvis kemerleri ile sakrum bulunmaz. Bu grupta hareket, öncelikle vücudun **solucan benzeri bölgesel kasılmaları** (solucan benzeri hareket) veya **yanal, yılan balığı şeklinde dalgalanmalar** yoluyla gerçekleşir (Stebbins & Cohen 1995; Wright 2001c). Semenderlerin (Şekil 7) tipik olarak dört uzuvları vardır, ancak arka uzuvlar çamur yılan balıklarında (*Amphiuma spp.*) büyük ölçüde azalmıştır ve sirenlerde (*Sirenspp.* ve *Pseudob-ranchus spp.*) yoktur (Stebbins & Cohen 1995; Wright 2001c). Genellikle, ön ayakta dört, arka ayakta beş parmak bulunur, ancak bu türler arasında de-ğişkenlik gösterir. Semenderler kaybettikleri ayak parmaklarını ve uzuvlarını yeniden oluşturma yeteneğine sahiptir. Birçok türün kuyruklarında, hayvan tehdit edildiğinde veya yaralandığında kuyruğun vücuttan kopmasını sağla-yan, önceden belirlenmiş kırılma bölgeleri olan ayrılma düzlemleri bulunur. Bu olaya otomi denir; kaybedilen kuyruk yeniden oluşur (Stebbins & Cohen 1995).

Kurbağalar, sıçrama ve zıplamaya uygun çeşitli adaptasyonlara sahiptir. Dört uzuvları bulunur ve özellikle arka bacakları belirgin şekilde uzundur (Şekil 7). Ön ayaklarda genellikle dört, arka ayaklarda ise beş parmak yer alır. Omurga kemikleri kaynaşmıştır ve omurga presakral, sakral ve postsakral bölgelere ayrılmıştır. Sakrumun kendisi mevcut değildir ve pelvik kemer kaynaşmıştır. Ön uzuv, humerus, kaynaşmış radyo-ulna, karpal kemikler, metakarpal kemikler ve falankslardan oluşurken, arka uzuv femur, kaynaş-

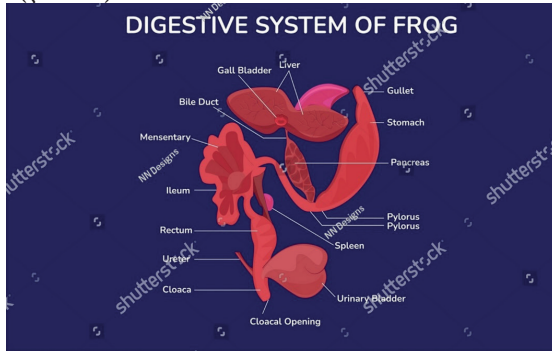
mış tibiofibula, tarsal kemikler, metatarsal kemikler ve falankslardan oluşur. Kuyruk omurları kaynaşmış bir ürostil ile değiştirilmiştir. Kurbağa larvaları uzuvlarını yeniden oluşturabilir, ancak yetişkin kurbağalar genellikle bunu yapamaz (Wright 2001c).



Şekil 7. İskelet sistemi

SİNDİRİM SİSTEMİ

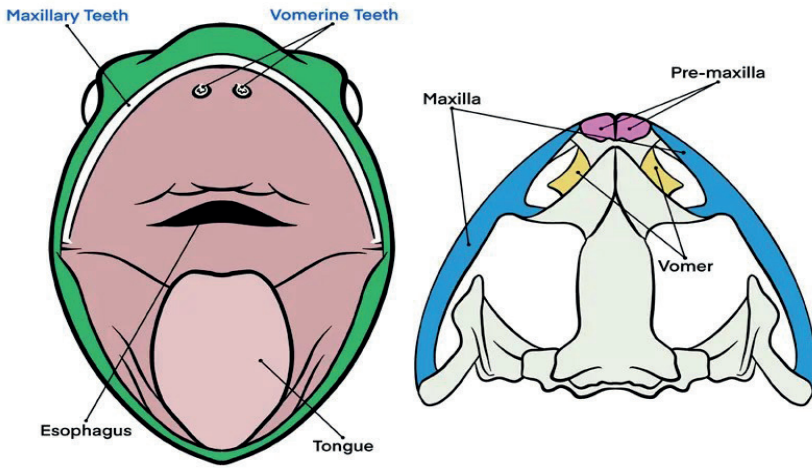
Birçok amfibi larvası otçul olsa da, yetişkinler tamamen etçildir ve diyetlerinin büyük bir bölümünü çok çeşitli omurgasızlar oluşturur. Kör kurbağalar avlarını bulmak için öncelikle koku alma duyusuna güvenirken, semenderler ve kurbağalar yiyecek tespiti için en önemli duyu olarak görmeyi kullanırlar (Stebbins & Cohen 1995). Avın hareketi beslenme tepkisini tetikler. Özellikle kurbağalar, son derece obur beslenme davranışı sergiler ve ağızlarına sığabilecek hemen her şeyi tüketme eğilimindedir. Bu durum, mide aşırı doluluğu ve sindirim sistemi tıkanmalarına yol açabildiği gibi, substrat çakılı veya yosun gibi besin olmayan maddelerin yutulmasını da oldukça yaygın hâle getirir. (Şekil 8).



Şekil 8. Kurbağaların şematik sindirim sistemi

Diş Yapısı

Tüm amfibi takımlarında “eklemlı” saplı dişler bulunur. Dişin tacı, dişin tabanına ya da sapına gevşek bir şekilde tutunur ve bu yapı çeneye bağlıdır. Taçlar genellikle yutak yönüne doğru kıvrılmıştır ve çiğneme amacıyla değil, avın yakalanıp tutulmasını sağlamak için kullanılır. Dişler yaşam boyunca sürekli olarak dökülür ve yerlerine yenileri gelişir. Kör kurbağalar, semenderler ve bazı kurbağa türlerinde üst ve alt çenede bir ya da iki sıra diş bulunur. Ranid kurbağalarında alt çene dişleri yoktur ve bufid kurbağalarında hiç diş bulunmaz. Birçok türde ayrıca ağız tavanında vomerin ve palatin diş yamaları bulunur (Stebbins & Cohen 1995; Wright 2001c).



Şekil 9. Kurbağanın ağızının ve kafatasının, maksiller ve vomerin dişlerinin yerini gösteren bir diyagramı.

Maksiller diş sayısı türler arasında değişiklik gösterir. Avrupa'daki yaygın kurbağaların maksillada yaklaşık 30, premaxillada ise 8 dişi vardır (Berkovitz, Et al., 2016.) Amerikan boğa kurbağalarının ise biraz daha fazla dişi vardır; 60-70 maksilla dişi ve 10-15 premaxilla dişi.

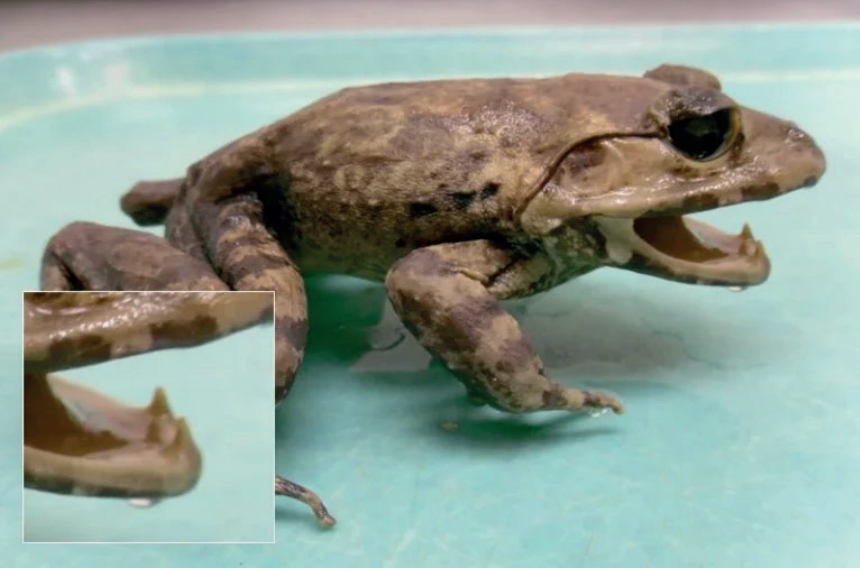
Dil

Çoğu kurbağa ve semenderde dil, besin yakalamak amacıyla ağız dışına doğru uzatılabilir; ancak kör kurbağalarda dil sabittir ve pipid kurbağalarında dil bulunmaz (Stebbins & Cohen, 1995; Wright, 2001c). Bazı türlerde dil uzunluğu, hayvanın toplam vücut uzunluğunun %80'ine kadar ulaşabilmektedir (Mitchell vd., 1988).

Beslenme sırasında dil hızla dışarı doğru fırlatılır ve katlanarak çevrilir; bu sırada dilin normalde arka-sırt yüzeyi olan kısmı ön-karın yüzeyi hâline gelir. Dil yüzeyi av ögesine yapışır ve ardından hızla ağız içine geri çekilir

(Stebbins & Cohen, 1995). Bu sürecin tamamı yaklaşık 50 milisaniye gibi son derece kısa bir sürede gerçekleşebilir (Mitchell vd., 1988).

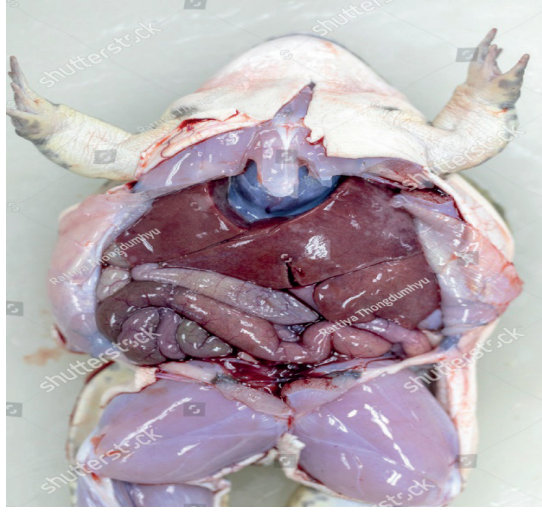
Av ağız içine alındıktan sonra ağız tabanı yükseltilir ve göz kapakları kapanarak göz küreleri karın boşluğuna doğru itilmek suretiyle yutma işlemine yardımcı olunur. Bu, yiyecek ögesini arka tarafa doğru, yutak bölgesine iter (Şekil 10).



Şekil 10. Çatal Dilli Kurbağalar (*Limnonectes*)

Karaciğer ve Bağırsak Sistemi

Bağırsak sisteminin geri kalan bölümü nispeten kısadır ve tipik omurgalı vücut planını izler. Sindirim sistemi, üriner sistem ve üreme sistemine ait atıklar, bu sistemler için ortak bir açıklık olan kloakaya boşaltılır. Amfibilerde karaciğer, kalbin arka ve alt (ventral) kısmında konumlanmıştır. Kaba anatomik yapı, taksonomik gruba bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte, genel olarak amfibinin vücut formuna uyum sağlar. Kurbağaların iki loblu bir karaciğeri varken, kuyrukluların biraz uzamış ve kenarlı bir karaciğeri vardır ve kör kurbağalarda ise biraz kenarlı ve çok uzamıştır. Tüm grupların safra kesesi karaciğerle yakından ilişkilidir ve bir safra kanalı onu duodenuma bağlar. Bazı türlerde, bağırsak sistemine girmeden önce pankreas kanalına katılır (Duellman & Trueb 1986).



Şekil 11. Kurbağanın iç organlarının görüntüsü.

SOLUNUM SİSTEMİ

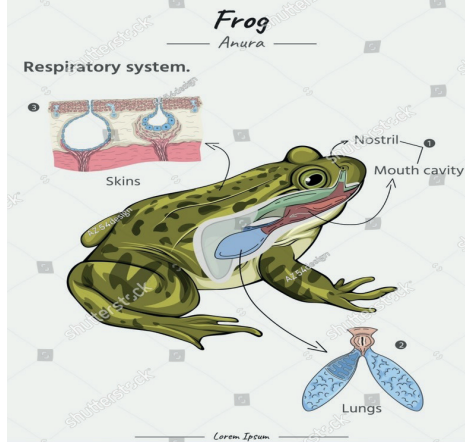
Amfibilerde gaz değişimi her zaman nemli bir yüzey aracılığıyla gerçekleşir. Deri solunumu hem larva hem de yetişkin evrelerde önemli bir rol oynasa da, genel olarak larva amfibiler solunum için solungaçları kullanırken, yetişkin bireylerde akciğer solunumu baskındır. Bununla birlikte, bu genel kuralın birçok istisnası bulunmaktadır. Yetişkin kör kurbağalar ve kurbağalarda tanımlanan üç solunum şekli vardır: pulmoner, bukkofaringeal ve kutanöz.

Yetişkin semenderlerde dördüncü bir şekil daha vardır; bu da sirenler, çamur köpekleri, aksolotlar ve Teksas kör semenderleri gibi neotenik türlerde görülen, korunmuş solungaç yapılarından kaynaklanan solungaç solunumudur (Goin vd. 1978; Mitchell vd. 1988; Wright 1996, 2001c).

Çoğu amfibide solungaç yapısı, türe ve yaşadıkları çevreye bağlı olarak değişiklik gösterir. Kurbağa larvalarının solungaçları genellikle semender larvalarınınkinden daha küçük ve daha basittir. Kurbağa larvalarında solungaç kemerleri bir operkulumla örtülüyken, birçok semender türünde özellikle neotenik olanlarda solungaçlar dışarıda kalır.

Kör kurbağaların solungaçları, doğumdan veya yumurtadan çıkmadan önce emilir; kurbağalarda ise solungaçlar metamorfoz sırasında kaybolur. Çoğu karasal semender türü solungaçlarını kaybeder ve kurbağalar gibi akciğer geliştirir. Bununla birlikte, birçok sucul neotenik tür hem solungaçlarını korur hem de normal akciğerler geliştirir. Özellikle Plethodontidae ve Hynobiidae olmak üzere birkaç semender ailesinin akciğerleri yoktur veya akciğerleri küçülmüştür (Goin vd. 1978; Mitchell vd. 1988; Wright 1996, 2001c). Amfibilerin akciğerleri, gerçek alveoller olmayan basit kese benzeri yapılardır. Sonuç olarak, akciğerlerin çoğu, gaz değişimi için yüzey alanını önemli

ölçüde artıran, akciğer dokusunun ince ağısı kıvrımlarıyla içten alt bölümlere ayrılmıştır. Trakea dokuları, tamamen kıkırdak halkalarla desteklenir. Trakea, türe bağlı olarak uzunluğu bakımından değişkenlik gösterir, ancak genel olarak kısa kabul edilir ve hızla ana bronşlara ayrılır (Şekil 12).



Şekil 12. Şematik solunum sistemi

ÜRİNER SİSTEM

Amfibilerde, idrarı plazmanın çözünmüş madde konsantrasyonunun üzerine çıkaramayan mezonefrik böbrekler bulunur (Wright 2001c). Birçok kör kurbağada iki loblu olan idrar kesesi, embriyolojik olarak kloakanın dışa doğru çıkıntısı olarak oluşur. İdrar, böbrek tüplerinden toplayıcı kanala, oradan kloakaya ve daha sonra mesaneye geçer (Şekil 13). Bu nedenle idrarın steril olması beklenmez.



Şekil 13. Kurbağaların üriner sistemi görseli

ÜREME SİSTEMİ

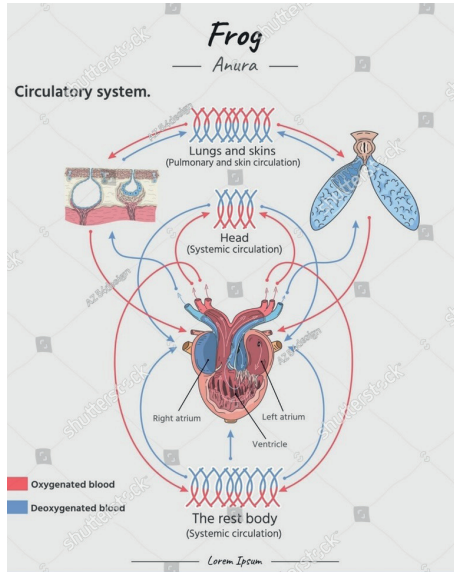
Amfibilerde çift yumurtalık veya testis bulunur. Erkeklerde sperm, testislerden Wolffian kanalı yoluyla kloakaya gider. Dişilerde foliküller yumurtalık-larda gelişir ve yırtılmalarının ardından yumurtalar selom boşluğuna bırakılır. Selomdaki silyalar, yumurtaları önce infundibulum, ardından ovidukta iletir (Stebbins & Cohen, 1995; Wright, 2001c).

Bufonid kurbağalarında dikkat çekici bir anatomik özellik olarak Bidder organı bulunur. Bu yapı, testislerde bulunan yumurtalık dokusunun bir kalıntısıdır ve histolojik olarak olgunlaşmamış yumurtalar içerir. Ancak bu durum, hermafroditizm olarak değerlendirilmemelidir. (Green 2001; Stebbins & Cohen 1995; Wright 2001c).

KARDİOVASKÜLER SİSTEM

Amfibi kardiyovasküler sistemi, arteriyel, venöz ve iyi gelişmiş lenfatik yapılardan oluşur. Amfibi kalbi, iki kulakçık ve bir karıncıktan oluşan 3 odacıklıdır. Kulakçıklar arası septum, kör kurbağalarda ve çoğu semenderde delikli iken, kurbağalarda tamdır ve oksijenli ve oksijensiz kanın değişen derelerde karışmasına olanak tanır (Wallace vd. 1991; Wright 2001c).

Amfibilerde kuyruk bölgesinden dönen kan, postkaval vene ulaşmadan önce böbreklerden geçer. Amfibi lenfi, eritrositler dışında kanın tüm bileşenlerini içerir. Lenfatik sistem, kalpten bağımsız olarak dakikada 50–60 atım hızında çalışan lenf kalplerini (lenf keseleri veya lenf vezikülleri olarak da adlandırılır) içerir. Bu yapılar, lenfin kalbe doğru tek yönlü akışını sağlar. (Wright 2001c).



Şekil 14. Kardiyovasküler sistem

SİNİR SİSTEMİ

Amfibilerin sinir sistemi, laboratuvar ortamında uzun yıllardır ayrıntılı olarak incelenmiştir. Tüm omurgalılarda olduğu gibi, amfibilerde de merkezi ve çevresel sinir sistemi bulunur. Beyin, balıklara kıyasla biraz daha gelişmiştir; ancak kuşlar veya memelilerle karşılaştırıldığında, yalnızca sınırlı bir bilgi bütünleştirme kapasitesine sahiptir. Medulla oblongata vücut aktivitelerinin çoğunu kontrol ederken, beyincik daha gelişmiş dört ayaklılarda görülen ince motor koordinasyonu yerine dengeyi sağlamaktan sorumludur. Beyindeki en belirgin gelişmeler, görme, işitme ve koku alma gibi temel duyuşal işlevleri desteklemeye yöneliktir. (Goin vd. 1978; Mitchell vd. 1988).

DUYULAR

İşitme

Amfibiler arasında işitsel yapılar büyük ölçüde farklılık gösterir ve özellikle kurbağaların çok iyi gelişmiş kulak yapıları vardır. Amfibilerde dış kulak bulunmaz ve timpanik zar, yüksek frekanslı sesleri orta kulaktaki kemikli kolumellaya iletmekle görevlidir; bu yapı, sesleri iç kulaktaki zarlı labirentteki duyuşal bölgelere aktarır.

Bunun yanı sıra, birçok amfibi türünde düşük frekanslı sesler, ön uzuvlardan gelen titreşimleri algılayan operküler kemik aracılığıyla iç kulağa iletilir. (Goin vd. 1978; Mitchell vd. 1988; Wright 1996).

Görme

Göz yapıları, kör kurbağalar ve birçok mağarada yaşayan semender hariç, amfibilerde iyi gelişmiştir ve karasal türlerde gözyaşı bezleri ve göz kapaklarının evrimsel gelişimi daha da ilerlemiştir. Amfibilerde, memelilerde olduğu gibi merceğin şekli değiştirilmez; bunun yerine mercek, korneaya doğru veya korneadan uzaklaşacak şekilde hareket ettirilir. Gözbebeği çapı çevresel ışık değişikliklerine uyum sağlar; ancak iris, istemli kontrol altındaki çizgili kaslardan oluştuğundan, gözbebeğinin ışık tepkilerini değerlendirmek klinisyenler için zordur.

Çoğu karasal amfibinin retinası karmaşık yapıya sahiptir, fakat görme yetenekleri keskinlikten çok, görme alanındaki desenlerin tanınmasına dayanır. Farklı tipte retinal ganglion hücreleri, görme alanındaki çeşitli özelliklere yanıt vererek amfibinin çevresinin kaba ama işlevsel bir haritasını oluşturmaya olanak tanır. Görsel bilginin yaklaşık %90'ı retinada işlenirken, yalnızca %10'u optik loblardaki refleks merkezlerine iletilir. Bu iyi gelişmiş retina, nispeten basit yapılu beyni telafi ettiği düşünülmektedir. (Goin vd. 1978; Mitchell vd. 1988; Whitaker vd. 1999; Wright 1996).

KAYNAKLAR

- Berkovitz Barry Bds MSc PhD Fds, and Peter Shellis (2016). *The Teeth of Non-Mammalian Vertebrates*. 1st ed., Academic Press.
- Boutilier, R. G., Stiffler, D. F., & Toews, D. P. (1992). Exchange of respiratory gases, ions, and water in amphibious and aquatic amphibians. *Environmental physiology of the amphibians*, 81-124.
- Duellman, W. E., & Trueb, L. (1986) Morphology: musculoskeletal, integumentary, sensory, and visceral systems. In W. E. Duellman & L. Trueb (eds.), *Biology of amphibians*. New York: McGraw-Hill. pp. 287-414.
- Frank, N., & Ramus, E. A. (1995) Complete guide to the scientific and common names of reptiles and amphibians of the world. Pottsville: Ramus Publishing.
- Goin, C. J., Goin, O. B., & Zug, G. R. (eds.) (1978) Introduction to herpetology, 3rd edn. San Francisco: WH Freeman. Structure of amphibians; pp. 15-38.
- Green, D. E. (2001) Pathology of amphibia. In K. M. Wright & B. R. Whitaker (eds.), *Amphibian medicine and captive husbandry*. Malabar, Fla.: Krieger Publishing. pp. 401-485.
- Mitchell, L. G., Mutchmor, J. A., & Dolphin, W. D. (eds.) (1988) *Zoology*. Menlo Park, Calif.: Benjamin-Cummings. Amphibians; pp. 727-748.
- Stebbins, R. C., & Cohen, N. W. (1995) A natural history of amphibians. Princeton, N.J.: Princeton University Press.
- Stebbins, R. C., & Cohen, N. W. (2021). A natural history of amphibians.
- Wallace, R. A., Sanders, G. P., & Ferl, R. J. (1991) The Chordates. In R. A. Wallace, G. P. Sanders, & R. J. Ferl (eds.), *Biology: The science of life*, 3rd edn. New York: HarperCollins. pp. 718-751.
- Wallace, R. A., Sanders, G. P., & Ferl, R. J. (1991) The Chordates. In R. A. Wallace, G. P. Sanders, & R. J. Ferl (eds.), *Biology: The science of life*, 3rd edn. New York: HarperCollins. pp. 718-751.
- Whitaker, B. R., Wright, K. M., & Barnett, S. L. (1999) Basic husbandry and clinical assessment of the amphibian patient. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice* 2, 265-290.
- Wright, K. M. (1996) Amphibian husbandry and medicine. In D. R. Mader (ed.), *Reptile medicine and surgery*. Philadelphia: WB Saunders. pp. 436-459.
- Wright, K. M. (2001b) Taxonomy of amphibians kept in captivity. In K. M. Wright & B. R. Whitaker (eds.), *Amphibian medicine and captive husbandry*. Malabar, Fla.: Krieger Publishing. pp. 3-14.
- Wright, K. M. (2001c) Anatomy for the clinician. In K. M. Wright & B. R. Whitaker (eds.), *Amphibian medicine and captive husbandry*. Malabar, Fla.: Krieger Publishing. pp. 15-30.



“NEOSPOROSİS ENFEKSİYONLARINDA KONAK-PARAZİT İLİŞKİSİ, TEŞHİS VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ”

“

”

Bünyamin İREHAN¹

Adem ŞAHAN²

¹ **Dr. Öğretim Üyesi** Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye. birehan@harran.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1745-2535

² **Dr. Öğretim Üyesi** Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye. ademsahan@harran.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4779-0893

GİRİŞ

Neosporosis, Apicomplexa filumunda yer alan zorunlu hücre içi protozoon bir patojen olan *Neospora caninum* tarafından meydana getirilen enfeksiyöz bir hastalıktır (Donahoe ve ark., 2015). Filogenetik olarak yakın akrabası olan *Toxoplasma gondii* ile morfolojik, biyokimyasal ve ultrastrüktürel düzeyde pek çok ortak fenotipik özellik sergilemektedir (Athanasiosu ve ark., 2021). Günümüzde küresel bir prevalansa sahip olan *N. caninum*, özellikle kanidlerde (köpeklerde) ve ruminantlarda (çiftlik hayvanlarında) ciddi patolojik etkilere yol açan majör bir paraziter etken olarak kabul edilmektedir. Geniş bir konak çeşitliliğine sahip olan bu etkenin; sığırların yanı sıra koyun, keçi, manda, at, deve, tavşan ve tavuk gibi taksonomik olarak farklılık gösteren birçok canlı türünde de enfeksiyona sebebiyet verdiği bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur (Dubey, 2003). Neosporosis, özellikle yoğun tarım yapılan işletmelerdeki sığırlarda abort nedenlerinden biridir (Dubey ve ark., 2007; Kasap ve ark., 2020). Koyunlar, keçiler, mandalar ve develer de Neosporosis nedeniyle abort yapabilirler, ancak sığırlar enfeksiyona çok daha fazla duyarlıdır (Shaapan, 2016; Wang ve ark., 2018; Ciuca ve ark., 2020).

Hastalık ilk olarak 1984 yılında Norveç’te köpeklerde tespit edilmiş ve 1988 yılında hastalık etkeni *N. caninum* olarak belirlenmiştir (Klevar ve ark., 2010). Son raporlara göre, köpekler *N. caninum*’un kesin konakçılarıdır, köpeklerdeki ve sığırlardaki etkenler birbirlerinden ayırt edilemezler (Reichel ve ark., 2020). Neosporosis, köpeklerde ve çiftlik hayvanlarında büyük bir sorun haline gelmiştir. Güncel literatür verileri, *Neospora caninum*’un biyolojik yaşam döngüsünde köpeklerin definitif (kesin) konakçı rolünü üstlendiğini ve bu türde saptanan izolatların sığırlarda görülen etkenlerle morfolojik veya genetik açıdan ayrımının yapılamayacak derecede özdeş olduğunu doğrulamaktadır (Reichel ve ark., 2020). Bu paraziter patojen, köpekler ile çiftlik hayvanları arasındaki bulaş dinamikleri nedeniyle küresel hayvancılık ekonomisi ve hayvan sağlığı için ciddi bir tehdit unsuru haline gelmiştir. Kanidlerdeki kesin konakçılık durumu, enfeksiyonun sürülerdeki sürekliliğini destekleyerek Neosporosis’i modern veteriner tıbbında yönetilmesi gereken majör bir problem sınıfına dahil etmiştir. *N. caninum* etkeni, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Afrika ve Japonya dahil olmak üzere birçok ülkede sığırlarda görülen abort vakaları ile ilişkilendirilmiştir (Reichel ve ark., 2013a).

Neospora caninum yaşam döngüsünde; sporozoit, takizoit ve bradizoit olmak üzere üç farklı aşama bulunmaktadır (Winzer ve ark., 2020). Ookistin içerisinde bulunan ve uyku halindeki evre olan sporozoitlerin yutulması, ara konakların enfeksiyonuna yol açabilir. Ara konakçada iki ayrı hücre içi aşama ayırt edilebilir: hastalığın akut fazında birden fazla organda bulunan, hızla çoğalan takizoit ve yeniden aktif hale gelene kadar çoğunlukla merkezi sinir sisteminde bulunan doku kistlerinde uykuda kalan, yavaş bölünen bradizoit formlarıdır (Winzer ve ark., 2020).

N. caninum'un biyolojik yapısı ve patogenezi üzerine yapılan araştırmalar, parazitin ilk tanımlandığı tarihten bu yana moleküler ve klinik düzeyde ciddi bir ivme kazanmıştır. Kesin konakçılar tarafından dışkı yoluyla çevreye saçılan ookistler, sığırlar başta olmak üzere ara konakçı popülasyonlarında vertikal veya horizontal bulaş sonrası abort (yavru atma) ve ölü doğumlara sebebiyet veren temel etken konumundadır (Lefkaditis ve ark., 2020). Klinik Neosporosis olgularının kayda değer bir kısmı, dört aylıktan küçük olan ve intrauterin yolla enfekte olmuş neonatal yavruları kapsamaktadır (Dubey ve ark., 2007). Bununla birlikte, hastalık spesifik bir yaş grubuyla sınırlı kalmayıp her yaştaki köpek popülasyonunu enfekte etme ve letal (ölümcül) sonuçlar doğurma potansiyeline sahiptir. Köpeklerde gözlenen en karakteristik patolojik bulgu, nöromusküler sistemin etkilenmesine bağlı olarak özellikle arka ekstremitelerde belirginleşen ilerleyici felç tablosudur (Fayisa, 2023). Sığırlarda Neosporosis' in endemik, epidemik ve ara sıra abortlar ile bağlantılı olduğu ve küresel olarak önemli ekonomik kayıplara yol açtığı bilinmektedir (Wilson ve ark., 2016).

Neosporosis, hayvancılık üretimi yüksek olan ülkelerde bulaşıcı özellikte olan abortların önde gelen nedenlerinden biridir ve mevcut durumda küresel olarak bir endişe kaynağı olduğu bildirilmektedir. Bu bölüm, Neosporosis enfeksiyonları ve konak-parazit ilişkileri ile ilgili bilgi vermektedir.

Etiyoloji

Neospora caninum, heteroksen kist oluşturan bir apikompleksan grubunda olup, dünya çapında sığırlarda fetal enfeksiyon ve abortlara neden olan yoğun bir şekilde görülebilen protozoan bir parazittir (Rosa ve ark., 2021). Söz konusu patojen, fenotipik düzeyde *T. gondii* ile morfolojik ve biyolojik açıdan dikkate değer bir benzerlik spektrumu sergilemektedir. Ancak, bu iki yakından ilişkili protozoon arasındaki filogenetik yakınlığa rağmen; doğal konak yelpazesi, antijenik determinantlar, virülans mekanizmaları ve patogenetik süreçler bakımından belirgin distinktif (ayırt edici) farklılıklar mevcuttur (Nazari ve ark., 2020). Özellikle konak-parazit etkileşimindeki bu spesifik varyasyonlar, enfeksiyonun epidemiyolojik seyri ve klinik sonuçlarının birbirinden net bir şekilde ayrılmasına neden olmaktadır. (Nazari ve ark., 2020).

Köpek dışkısında *N. caninum* varlığı araştırılırken, filogenetik açıdan yakınlığı bulunan *Hammondia heydorni* ile olan benzerlik teşhis aşamasında dikkate alınmalıdır. Her iki parazitin de benzer ookist morfolojisine sahip olması nedeniyle, dışkı analizlerinde bu iki etkenin birbirinden titizlikle ayırt edilmesi önem arz etmektedir. Ek olarak, rhoptriaların sayısı, görünümü ve yerleşimi, ışık mikroskobu altında benzer görünümüne rağmen, elektron mikroskobu altında takizoitlerin ve bradizoitlerin ayırt edilmesini sağlar (Dubey ve ark., 2007). Parazitin proliferatif evresi olan takizoitler, tipik olarak $4-8 \times 2-4$ µm ebatlarında olup, karakteristik olarak hilal veya muz ben-

zeri bir morfoloji sergilerler; bu yapıların uç kısımları sivri veya yuvarlak bir formdadır. Buna karşın, yaklaşık $6,5 \times 1,5 \mu\text{m}$ boyutlarındaki daha ince bir yapıya sahip olan bradizoitler, terminal uçlarında konumlanmış bir nukleus barındırırlar. Ayrıca bradizoitler, periyodik asit Schiff (PAS) boyama yöntemiyle kırmızı reaksiyon veren sınırlı sayıda amilopektin granülü içermeleriyle ayırt edilirler (Dubey ve ark., 2004). Yabani hayvanlarda Neosporosis vakaları az sayıda kaydedilmiş olsa da, çeşitli yabani memeli türlerinde *N. caninum*' a karşı antikorların varlığı, parazitin yaban hayatında yaygın olma olasılığını artırmaktadır (Almería, 2013).

Tarihçe

N. caninum türü protozoonun köpekler ve çeşitli hayvan popülasyonlarındaki varlığı yakın bir geçmişte rapor edilmiştir (Lindsay ve Dubey, 1989). Ancak, retrospektif (geriye dönük) araştırmalar, parazitin 1957 ve 1958 yıllarında ABD'de eksitus olan köpeklerin dokularında bulunduğunu ortaya koyarak, Neosporosis'in aslında yeni ortaya çıkan bir patoloji olmadığını kanıtlamıştır (Dubey, 1989; Dubey, 1992). Literatürde Neosporosis ile uyumlu klinik semptomlara dair ilk veriler Bjerkås ve ark. (1984) tarafından sunulmuştur; bu araştırmacılar, günümüzde bu hastalıkla ilişkilendirilen klinik tabloyu ilk kez dökümanente eden grup olarak kaydedilmiştir. Norveç'te altı Boxer köpeğinde kist oluşturan protozoan etkenler bildirilmiştir. Bu köpeklerin beşinde doğumdan 2 ila 6 ay sonra nörolojik sorunlar ortaya çıktığı belirtilmiştir. Beyin ve kaslardaki lezyonlar, *T. gondii* gibi parazitleri içerdiği, bununla birlikte köpektaki parazitler etkenlerin farelere bulaşmadığı ve köpek serumlarında *T. gondii* antikorlarının bulunmadığı bildirilmiştir. Söz konusu patolojik tablo, benzer semptomatoloji ve morfoloji nedeniyle 1988 yılına kadar hatalı bir şekilde *T. gondii* enfeksiyonu olarak klasifiye edilmiştir. Ancak Dubey ve ark. (1988a), Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 köpek vakasında gözlemledikleri klinik tabloyu detaylıca analiz ederek, etkeni *T. gondii*'den biyolojik olarak izole etmiş ve yeni bir tür olan *N. caninum* olarak literatüre kazandırmışlardır. Takip eden süreçte Dubey ve ark. (1988b), köpeklerde deneysel olarak Neosporosis tablosunu indüklemeyi başarmış; doğal enfekte köpek dokularını fare modellerine ve hücre kültürlerine inoküle ederek *N. caninum*'un canlı formlarını taksonomik olarak dökümanente etmişlerdir.

Yaşam Döngüsü

Doku kistlerini sindirim yolu ile tüketen köpekler, kesin konak görevi görerek 5-17 gün boyunca çevreye sporlanmamış ookistler saçarlar. Bu ookistler çevre şartlarına oldukça dayanıklı olup, sağlam bir dış kabuğa sahiptir ve uygun koşullarda 6 aya kadar enfektivitesini koruyabilirler (Al-Qassab ve ark., 2010). Ara konak olan sığırlar, kontamine olmuş yiyecek ve su vasıtası ile ookistleri sindirim yolu ile alırlar. Bağırsak lümenine ulaşan sporozoitler, intestinal epitel hücrelerine penetre olarak burada invazyon sürecini başlatır-

lar ve hızla çoğalan eşeysiz bir form olan takizoit evresine diferansiye olurlar (Almería, 2013). Bu safha, parazitin konak dokularında süratle proliferasyon gösterdiği kritik bir gelişim aşamasını temsil etmektedir. Diğer konak hücrelerini istila eden ve sıklıkla yok eden takizoitler hızla bölünür ve yayılır. Hepatositler, vasküler endotel hücreleri, sinir hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar ve kas hücreleri de dahil olmak üzere gebe sığırlarda plasenta ve miyokardın tamamında takizoit bulunduğu gösterilmiştir (Benavides ve ark., 2012).

Doku kistlerinin içinde uykuda saklanarak bekleyen yüzlerce takizoit, bağışıklık sisteminden kaçmaya çalışır (Fereig ve Nishikawa, 2020). Parazitin latent (uyku) dönemindeki yavaş üreme safhası “bradizoit” terimi ile tanımlanmaktadır. Enfeksiyonun yayılım mekanizması konakçının beslenme biyolojisine göre farklılık gösterir; nitekim otçul canlılar, sporlanmış *N. caninum* ookistleri ile kontamine olmuş su veya yemlerin tüketilmesi yoluyla enfeksiyona maruz kalırken, etçil canlılar bradizoit içeren doku kistlerini barındıran enfekte dokuları sindirim yoluyla alarak paraziti bünyelerine katarlar (Dubey ve ark., 2007). Bununla birlikte, parazitin yaşam biyolojisinde; gebelik döneminde etken yeniden aktif hale gelir, doku kistinden çıkar ve plasentaya göç eder (RegidorCerrillo ve ark., 2014). Plasenta dokusunda gelişen enfeksiyon süreci, gebeliğin abort (yavru atma) ile sonlanmasına sebebiyet verebilmektedir. Bu patolojik durum, çevrede bradizoitleri barındıran enfekte bir doku kaynağının oluşmasına yol açar; söz konusu kontamine materyallerin kesin konakçı olan köpekler tarafından tüketilmesi ise parazitin biyolojik döngüsünün tamamlanmasını sağlar.

Ayrıca, parazit intrauterin dönemde fetüse bulaşarak doğuştan ve sürekli enfekte olmuş buzağların doğmasına neden olabilir (Staska ve ark., 2003; Şentürk ve ark., 2020). Doğuştan enfekte olan buzağlar klinik olarak normal olsalar bile (hiçbir belirti göstermeseler bile) yetişkin olduklarında, abort yapmakta ve paraziti yavrularına bulaştırmaktadır (Dubey, 2003). *N. caninum* enfeksiyonlarında semptom olarak aralıklı olarak abort vakaları görüldüğünden enfeksiyon klinik olarak fark edilmeyebilir. Parazit, sığırlardan yavrulara doğuştan bulaşma yoluyla birden fazla nesil boyunca sığır sürülerinde yaşayabilir (Nam ve ark., 2011). Bununla birlikte, kesin konakçıdan gelen ookistlerin içme suyunu ve hayvan yemini kontamine etmesi durumunda, sürülerde abortlar ve ölü doğumlar meydana gelebilir (Lefkaditis ve ark., 2020b).

Epidemiyoloji

Sığır sürülerinde, klinik olarak belirgin bir abort (yavru atma) tablosu izlenirse dahi yüksek seroprevalans oranlarına rastlanması mümkündür; buna karşın, endemik veya epidemik seyreden abort dalgaları Neosporosis enfeksiyonunun karakteristik göstergeleri arasında yer alır. Gebelik öncesinde *N. caninum* yönünden negatif olan birçok sığırın, partürisyon (doğum)

öncesindeki süreçte etkene maruz kalarak enfekte olabileceği bildirilmektedir (Benavides ve ark., 2012). Sığırlarda *N. caninum* bulaşmasının birincil yönteminin plasenta yoluyla olduğuna inanılmaktadır (González-Warleta ve ark., 2018a). *N. caninum*, dünya genelinde kozmopolit bir dağılım sergilemekte olup, sığır ve koyun popülasyonlarında enfeksiyon prevalansının yer yer %100'e ulaştığı bildirilmektedir (González-Warleta ve ark., 2018b; Noori ve ark., 2019; Selim ve ark., 2023b).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ilk saptamalarda, patojenin neonatal buzağı ölümleri ve sığır abortları üzerinde majör bir etkisi olduğu ortaya konmuştur (Barr ve ark., 1993). Benzer şekilde Brezilya, İtalya ve Kosta Rika gibi farklı coğrafyalardaki süt sığırı işletmelerinde de abort ve ölü doğum vakalarının arkasındaki temel etkenlerden biri olarak tanımlanmıştır (Cerqueira-Cézar ve ark., 2017; Manca ve ark., 2022; Romero ve ark., 2005). Güney Amerika develerinde *T. gondii* ve *N. caninum*'a karşı gelişen antikör varlığı ilk kez İsviçre'deki çalışmalarda rapor edilmiştir (Basso ve ark., 2014). Son yıllarda yetersiz yönetsel uygulamalar, rasyonel olmayan besleme yöntemleri ve stres faktörlerine bağlı olarak konakçı direncinin kırılması, *N. caninum* gibi fırsatçı patojenlerin epidemiyolojik bir tehdit haline gelmesine zemin hazırlamıştır (Tamponi ve ark., 2015).

Bölgesel verilere bakıldığında, Khuzestan eyaletindeki koyun ve keçilerde seropozitiflik oranları sırasıyla %10,8 ve %32,4 olarak belirlenmiş; her iki etkenin (*T. gondii* ve *N. caninum*) eş zamanlı enfeksiyon (ko-enfeksiyon) oranı ise %5,4 olarak kaydedilmiştir (Gharekhani ve ark., 2018). Pakistan' da Nasir vd. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, mandalarda *N. caninum* varlığı gösterilmiştir. Hayvanların büyük çoğunluğunun gebe olması nedeniyle, özellikle yaz aylarında bağışıklık sistemi değişiklikleri ve parazit bulaşması etkili olabilir (Regidor-Cerrillo ve ark., 2014). Hindistan' da, mandalardaki abort ile bağlantılı Neosporosis ilk olarak iki fetüsten alınan doku örneklerinde pozitif immünohistokimya sonuçları görüldüğünde tespit edilmiştir (Mahajan ve ark., 2020). Orta Çin' de *N. caninum*' un seroprevalansı genel olarak %15' tir (172/1176) (Wang ve ark., 2016).

Patogenez

N. caninum patofizyolojisinin temelinde, takizoitlerin konak hücrelere penetrasyonu ve intraselüler proliferasyon kapasitesi yer almaktadır; bu büyüme döngüsünün inhibe edilebilmesi hastalığın kontrolü açısından kritiktir (Imhof ve ark., 2024a). Hücre istilası mekanizması; konak hücre membranına adhezyon (yapışma) ve aktif penetrasyon (nüfuz etme) olmak üzere iki fazlı bir süreçten oluşur. Adhezyonun başlangıç safhası, mikronem proteinlerinin sekresyonunu stimüle eden düşük afiniteli moleküler etkileşimler vasıtasıyla şekillenmektedir (Keller ve ark., 2002). Bu ön etkileşimi takiben, konak hücre yüzeyindeki reseptörlere daha yüksek spesifite ile bağlanma gerçekleşmekte

ve böylece invazyon süreci aktif hale gelmektedir. Dolayısıyla, parazitin sitoplazmaya girişi için gerekli sinyal mekanizmalarının aktivasyonu, konak hücre yüzeyindeki reseptörlerin varlığına bağlıdır.

Takizoit, öncelikle apikal ucunu (anterior pol) yönlendirerek konak hücre yüzey zarına dik bir pozisyon alır ve ardından parazitofor vakuol (PV) oluşumuyla sonuçlanacak aktif invazyon sürecini başlatır (Nolan ve ark., 2015). Bu invazyon aktif bir mekanizma olup, parazit için metabolik enerji gerektirirken konak hücrenin sürece enerji katkısı bulunmamaktadır. *Neospora caninum* takizoitleri, konak hücre etkileşiminde Apicomplexa filumuna özgü, evrimsel olarak yüksek düzeyde korunmuş bir mekanizma kullanmaktadır (Pollo-Oliveira ve ark., 2013). Diğer bazı cinslerin aksine *N. caninum*, ilk adhezyon ve invazyon aşamalarından sorumlu bir veya daha fazla spesifik konak hücre yüzey reseptörünü tanıma yeteneğine sahiptir (Silva ve Machado, 2016). Hücresel düzeydeki incelemeler, *N. caninum* takizoitlerinin metabolik besin temini, konak hücre organelleri ile kurulan interaksiyonlar ve yüzeyel karbonhidrat kompozisyonu açısından *Toxoplasma gondii*'den belirgin patobiyolojik farklılıklar sergilediğini ortaya koymaktadır (Naguleswaran ve ark., 2003). Bu distinktif (ayrıt edici) özellikler, her iki parazitin konak içerisindeki hayatta kalma stratejileri ve patogeneze mekanizmalarındaki spesifik ayrışmaları yansıtmaktadır.

İnvazyonun ardından parazit, kendi biyolojik sürdürülebilirliğini sağlamak amacıyla konak metabolizmasını modüle eder. Konak hücre mikrotübüler iskeletinin yeniden organize edilmesiyle; endoplazmik retikulum (ER), lizozomlar, mitokondriler, multiveziküler cisimcikler (endositoz ve ekzositozun kesişim noktasında sfingolipid ve kolesterol yüklü geçici depolama kompartımanları) ve golgi vezikülleri parazitofor vakuol (PV) çevresine mobilize edilir. Bununla birlikte, *N. caninum* enfeksiyonunda konak ER' si, PV membranına doğrudan fiziksel olarak yapışmak yerine vakuol etrafında kümelenme eğilimi gösterir (Nolan ve ark., 2015). Parazit, konak golgi aygıtını PV çevresinde toplasa da, bu yapı *T. gondii* enfeksiyonundakine kıyasla daha seyrek fragmanlara (mini parçalara) ayrılır. Sonuç olarak parazit, konak organellerinden kolesterolü valide edip lipid cisimciklerinde depolar; aynı zamanda konak golgi veziküllerinden sfingolipidleri geri kazanarak PV içerisinde muhafaza eder. Ayrıca, konak mitokondrilerini PV çevresine çekip bu organelleri sekestre ederek konak kaynaklı enerjiden faydalanır. Her iki parazit de konak hücreyi manipüle ederek memeli kaynaklarını kendi yararına kullanma noktasında evrimsel olarak yüksek düzeyde korunmuş bir strateji sergilemektedir (Paone ve Olivieri, 2022).

Bağışıklık Tepkisi

Parazitlerin konak bağışıklık yanıtından kaçınabilmesi için konak hücrelerine invazyonu kritik bir aşamadır. Bu savunma mekanizmalarından biri

olan CD8+ T hücre yanıtı, Apicomplexa grubuna dahil protozoon enfeksiyonlarına karşı geliştirilen konak savunmasında temel bir rol oynamaktadır (Jordan ve Hunter, 2010). İmmün sistemin kritik bileşenlerinden olan CD8+ T hücreleri, sitokin sekresyonu yoluyla modülasyon sağlayabildikleri gibi, doğrudan sitotoksik T lenfositleri (CTL) olarak da fonksiyonel rol üstlenmektedirler. Bu hücre yanıtlarının maturasyonu; hücre proliferasyonu, canlılığın sürdürülmesi (sağkalım) ve spesifik efektör yeteneklerin kazanılması aşamalarını kapsayan karmaşık bir süreçtir. Söz konusu gelişimsel evreler, başta IL-2 ve IL-12 olmak üzere çeşitli interleokinlerin ve sitokin ağlarının sinerjik etkileri altındaki çok sayıda değişkene bağlı olarak şekillenmektedir (Jordan ve ark., 2009). Correia vd. (2015), Neosporosis seyri sırasında CD8+ T hücrelerinin konak korunmasında belirleyici bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur. Enfeksiyonun kontrol altında tutulmasında humoral bağışıklık ile hücresel bağışıklık yanıtları sinerjik bir şekilde işlev görmektedir. Tipik olarak, doku kistlerinin oral yolla alınmasını takiben 5-8 gün içerisinde intestinal semptomlar gelişse de, kistlerin organ ve dokulardaki spesifik lokalizasyonunu belirlemek güçtür (Lindsay ve Dubey, 2000).

Patoloji

Neosporosis' e bağlı abort vakalarının şekillenmesi, multifaktöriyel bir mekanizma ile gelişmektedir. Bu süreçte sığır kaynaklı prostaglandinlerin salınımı luteolizise yol açarak abortu indüklemekte; parazit proliferasyonu ise fetal ve plasental dokularda kritik hasara sebebiyet vermektedir. Ayrıca, proinflatuar sitokin sekresyonuna bağlı olarak gelişen plasental immünitadaki değişimler, fetüsün maternal reddi (fetal rejection) ile sonuçlanabilmektedir (Rosbottom ve ark., 2011a).

Gebelikte erken dönem fetal kayıplar sıklıkla otoliz ile sonuçlanmakta; enfekte plasentalarda ise tipik olarak sağlam interkotiledon alanlar ile kotiledonlarda multifokal nekrotik odaklar gözlenmektedir (Dubey, 2003). Oluşan nekrotik odaklar, tipik olarak yoğun bir mononükleer hücre infiltrasyonu ve eşlik eden distrofik kalsifikasyon oluşumları ile patognomonik bir görünüm sergilemektedir. Bu lezyonların mikroskopik karakterizasyonu, doku hasarının kronisitesini ve inflamatuar yanıtın şiddetini yansıtan temel morfolojik kriterler arasında yer almaktadır. Sığır karunkullarında şekillenen enfeksiyonu takiben hücresel infiltrasyon fetal kotiledonlara yayılmakta, bu durum nekroz ve hemoraji alanları şeklinde ortaya çıkmaktadır (Cantón ve ark., 2014). Abort edilen fötüslerin ve ölü doğan yavruların beyin dokusunda en sık rastlanan lezyonlar; perivasküler kılıflanma (cuffing), gliosis ve gliosis odakları ile çevrili multifokal likefaksiyon nekrozlarıdır (Benavides ve ark., 2022). Daha seyrek olarak karaciğer, böbrek, iskelet kası veya akciğerlerde benzer non-supuratif (iltihapsiz) odaklara rastlanabilmektedir. Ayrıca saptanan hidrosefali olguları; konjenital enfekte buzağılarda gözlenen ataksi, refleks kaybı ve paraliz gibi klinik semptomları açıklamaktadır. Söz konusu

buzağılarda spinal kordda şekillenen inflamatuvar lezyonların, serebral dokuya kıyasla daha yaygın bir insidans sergilediği saptanmıştır (Malaguti ve ark., 2012a). Buna karşın, klinik olarak asemptomatik seyreden yetişkinlerde ve genç hayvanlarda patolojik tablo ekseriyetle doku kistleri ile sınırlı kalmaktadır. Bu kistler öncelikli olarak santral sinir sistemi (beyin) dokusunda lokalize olmakla birlikte; daha düşük frekansta miyokard, karaciğer ve iskelet kası gibi ekstraneural dokularda da tespit edilebilmektedir (Dubey ve ark., 2007).

Klinik semptomlar

Neosporosis enfeksiyonlarının klinik olarak teşhisi; etkilenen dokularda parazit sayısının az ve erken dönemde klinik semptomların belirsiz olması nedeniyle oldukça zordur. *Neospora caninum*, süt ve et amaçlı yetiştirilen sığırlarında aborta yol açmaktadır. Tüm yaş gurubundaki ineklerde, gebeliğin 3. ayına kadar abort görülebilir. Neosporosis ile ilişkili abort vakalarının insidansı incelendiğinde, fetal kayıpların büyük bir çoğunluğunun gestasyonun (gebeliğin) beşinci ve altıncı haftaları arasındaki kritik periyotta yoğunlaştığı gözlenmektedir (Rosbottom ve ark., 2011b). Bu zaman dilimi, parazitin fetal dokular üzerindeki patojenik etkisinin klinik olarak en belirgin hale geldiği aralığı temsil etmektedir. Enfekte olan fetüs: otoliz, mumifikasyon, rezorpsiyon, uterus içinde ölüm, ölü doğum, klinik olarak normal doğum ve persiste enfeksiyon gibi sonuçlar ile karşılaşabilir (Williams ve ark., 2000). Literatür verileri, *N. caninum* yönünden seropozitif olan ineklerin, seronegatif hemcinslerine oranla abort yapma riskinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir; bu korelasyon hem süt hem de et sığırı işletmeleri için geçerliliğini korumaktadır (Peregrine ve ark., 2004). İlginç bir paradoks olarak, seropozitif annelerden şekillenen konjenital enfeksiyonlarda, yenidoğanların yaklaşık %95 gibi yüksek bir oranı klinik olarak asemptomatik kalmaktadır (Dubey, 2003). Konjenital transmisyon prevalansının; maternal yaş, laktasyon periyodu veya geçmişteki abort öyküsü gibi parametrelerden bağımsız bir seyir izlediği bildirilmektedir (Stenlund ve ark., 2003). Hastalığa özgü klinik semptomların tezahürü ise literatürde spesifik olarak 2 aylık sığırlarda dökümanite edilmiştir. *N. caninum* ile enfekte olan buzağılar herhangi bir klinik belirti göstermeden doğabilir ve nörolojik belirti, zayıf doğum veya inkordinasyon bozukluğu gibi belirtilere neden olabilir (Uesaka ve ark., 2018). Enfeksiyondan etkilenen ineklerin ekstremitelerinde karakteristik postüral bozukluklar gözlenmekte; bacakların birinde veya her ikisinde aşırı gerilme (ekstansiyon) veya fleksiyon postürü saptanabilmektedir. Yapılan nörolojik muayeneler sonucunda, hastada bilinçli propriosepsiyon kaybı, ataksi (koordinasyon bozukluğu) ve patellar refleksde azalma gibi derin nöral disfonksiyon bulguları dökümanite edilmiştir (Malaguti ve ark., 2012b). Buzağılarda gözlerinde asimetri veya ekzoftalmi (gözlerin dışarı doğru çıkması) gibi belirtilerle kendini gösterebilir (Aroch ve ark., 2008). *N. caninum* enfeksiyonu, primer patolojilerin yanı sıra nadiren omurilik stenozu ve hidrosefali

gibi konjenital gelişim anomalilerine de sebebiyet verebilmektedir (Kamali ve ark., 2014). Hastalık seyrinde gözlenen abortus olguları, sürünün epidemiyolojik durumuna göre endemik veya epidemik bir karakter sergileyebilir. Kontaminasyonun mevcut olduğu odaklarda, fetal kayıpların boyutuyla ilgili tahminler, enfeksiyonu takip eden birkaç aylık süreç içerisinde fütusların %33 gibi önemli bir kısmının abortusla sonuçlanabileceğini göstermektedir (Selim ve ark., 2023a). İnekler de gebeliğin ilk 6-8 haftası içinde %10' un üzerinde abort görülmesi bulaşıcı bir salgın olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bu ineklerin küçük bir kısmı (<%5) Neosporosis enfeksiyonlarına bağlı tekrarlayan abortlara yol açmaktadır (Basso ve ark., 2022).

Teşhis

Neosporosis enfeksiyonlarının kesin teşhisi, hem operasyonel maliyetlerin yüksekliği hem de metodolojik kompleksite nedeniyle teknik açıdan zorlu bir süreci kapsamaktadır. Abort vakalarının etiyolojik incelemesinde *N. caninum*, fertilité kayıplarına yol açan potansiyel patojenler spektrumunun yalnızca bir bileşenini temsil etmektedir. Bu durum, sahadaki vakaların diğer enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz abort nedenlerinden dikkatle izole edilmesini gerektiren multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Tanı amaçlı yapılan çalışmalarda çeşitli potansiyel etiyolojik faktörler dikkate alınmalıdır. Abort gelişmesi durumunda ise anneden alınan plasenta ve serum örnekleri ve fetüs örnekleri birlikte veteriner tanı laboratuvarlarına sevk edilmelidir (Corbellini vd., 2006). İncelenen fetüs örneklerinin sayısı arttıkça doğru teşhis konulma olasılığında bir o kadar yüksek olacaktır (Rimayanti ve ark., 2025). Teşhis için indirekt ELISA (indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ve IFAT (Indirect Fluorescent Antibody Test) kullanılmaktadır (Packham vd., 1998). Histolojik incelemede ise beyinde non purulent ensefalit gözlenmesi Neosporosis enfeksiyonunun varlığına işaret etmekte ve ayrıca kalpte meydana gelen patolojik anormalliklerle de desteklenmektedir (Gaitero vd., 2006). Anne kanı ve fetüs vücut sıvılarının histopatolojik, serolojik ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) incelemeleri, *N. caninum* ile bağlantılı abortun ön bulgularını sağlasada, kesin bir kanıt niteliği taşımaz (Baszler ve ark., 1999). Patoloji uzmanları, fetüs dokusunda, immünohistokimyasal olarak enfeksiyonla bağlantılı lezyonlar tespit ettiğinde, abortun *N. caninum* etkenlerinden ileri geldiği kabul edilebilir (González-Warleta ve ark., 2018a). Risk gurubunda bulunan ineklerdeki seropozitiflik ile abort vakaları arasındaki anlamlı istatistiksel bir ilişkinin bulunması *N. caninum*' un abort vakalarındaki rolünü desteklemektedir (Sánchez-Sánchez ve ark., 2021).

Bulaşma

N. caninum' un bir sığırdan diğerine bulaşması gözlemlenmemiştir (Rimayanti ve ark., 2025). Anderson ve ark. (1997), *N. caninum* enfeksiyonunun sürü içi yayılım dinamiklerini incelemek amacıyla, doğumdan itibaren 25

seronegatif ve 25 seropozitif düvenin aynı ortamda barındırıldığı bir kohort çalışması dizayn etmişlerdir. Bu araştırma kapsamında, ortak yaşam alanını paylaşan bu hayvanlardan doğan yavruların enfeksiyon statüleri sistematik olarak analiz edilerek, parazitin yatay geçiş potansiyeli ve vertikal transmisyon dışındaki bulaş yolları boylamsal bir perspektifle değerlendirilmiştir. *N. caninum* analizleri yönünden seronegatif tespit edilen inekler, enfekte olmayan sağlıklı buzağılar, seropozitif tespit edilen inekler klinik olarak normal görünmelerine rağmen, konjenital olarak enfekte buzağılar doğurmuşlardır. Bu konjenital enfekte buzağılardan dördü yatış pozisyonunda ve yedisinde nekropsi sonucunda *N. caninum* enfeksiyonunun histopatolojik bulguları tespit edilmiştir. Sığırlarda *N. caninum* enfeksiyonlarının çoğu transplasental yolla bulaşmakla birlikte, doğum sonrası enfeksiyon oranları ülkenin coğrafi konumu, teşhis amacıyla kullanılan test türü ve uygulanan moleküler testlerde kullanılan eşik değerine (cut-off) bağlı olarak değişiklik gösterir (Reichel ve ark., 2014). Baillargeon ve ark., (2001), *N. caninum* enfeksiyonu ile embriyo transferi arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yaptıkları bir çalışmada, toplam 87 adet inek veya düve kullanmışlardır. Araştırma verilerine göre, seropozitif donörlerden alınan embriyoların seronegatif ineklere nakledildiği 70 fötüs veya buzağılık kohortun hiçbirinde *N. caninum* enfeksiyonuna dair bir kanıt saptanmamıştır. Buna mukabil, seronegatif donörlerden seropozitif alıcılara gerçekleştirilen embriyo transferi sonucunda doğan altı buzağıdan beşinde enfeksiyonun mevcudiyeti dökümante edilmiştir. Bu çarpıcı bulgular, standart ticari embriyo transfer prosedürlerinin, patojenin seropozitif donörlerden negatif alıcılara vertikal geçişini efektif bir şekilde elimine ettiğini ileri süren Landmann ve ark. (2002) çalışmalarıyla tam bir korelasyon içerisindedir. Ayrıca, daha önce implante olan embriyoların *N. caninum* enfeksiyonuna karşı direnç sergilediği belirlenmiştir (Rimayanti ve ark., 2025). Doğal koşullar altında *N. caninum*'un galaktojen (süt) yoluyla bulaştığına dair spontan bir kanıt henüz literatürde yer almasa da, bu transmisyon rotasının potansiyeli deneysel modellerle dökümante edilmiştir. Nitekim, takizoitler ile inoküle edilmiş kolostrumla beslenen yenidoğan buzağılarda enfeksiyonun şekillendiği, kontrollü çalışmalar aracılığıyla ispatlanmıştır (Lefkaditis ve ark., 2020a). Bu durum, patojenin vertikal geçiş dışındaki alternatif bulaş yollarının klinik ve epidemiyolojik önemini vurgulamaktadır. Köpeklerde ise takizoit içeren süt içtiklerinde ookist üretmedikleri belirlenmiştir (Rimayanti ve ark., 2025).

Risk faktörleri

Neospora caninum' un kesin konağı köpeklerin olduğu göz önüne alındığında, çiftlik hayvanlarının enfekte köpek ookistleriyle temas ederek hastalığa yakalanması olasıdır. Yakın zamanda yapılan iki epidemiyolojik araştırmaya göre, çiftliklerde köpek bulunması, çiftlik hayvanlarında abort yapma olasılığını artırmaktadır (Fávero ve ark., 2017; Semango ve ark., 2019). İşletme

bazında *N. caninum* prevalansının yüksek seyretmesi, çevresel kontaminasyonun ana kaynağı olan köpeklerin varlığı ile doğrudan ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalar, aynı işletme çatısı altında parazit yönünden pozitiflik gösteren köpeklerin bulunmasının, sığır popülasyonundaki enfeksiyon riskini ve yayılım hızını anlamlı derecede artırdığı hipotezini desteklemektedir (Gao ve Wang, 2019). Bu bulgular, *N. caninum*' un neden olduğu hastalığın çiftlik hayvanları ile aynı çiftlikte bulunan köpekler arasında bulaşma açısından bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, köpeklerden yeni atılan ookistlere maruziyetin doğrudan abortusa yol açmasının düşük bir olasılık olduğu bildirilmektedir (Dubey ve ark., 2007). Çiftliklerde evcil kümes hayvanlarının bulunmasının da bir risk faktörü teşkil ettiği ortaya konmuştur (Llano ve ark., 2018). Bu hayvanların ise ookistlerin mekanik taşıyıcısı olarak görev aldığına inanılmaktadır (Rimayanti ve ark., 2025). Ayrıca, hayvanlarda *N. caninum* enfeksiyonunun yüksek prevalansı, çiftlik ortamlarında parazit testi pozitif saptanan köpeklerin bulunmasıyla ilişkilendirilmiştir (Gao ve Wang, 2019). İn vitro kültürlerden elde edilen ve süte eklenen takizoitlerin, oral yolla alınmasını takiben yeni doğan buzağılar için bulaşıcı olduğu belirlenmiştir (Ugglu ve ark., 1998). Sığırlarda *N. caninum*' a karşı seropozitif olan bireylerde abortus görülme olasılığının daha yüksek olması nedeniyle, kronik enfeksiyonun reaktivasyonunun endemik ve sporadik Neosporosis'e bağlı abortusların çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Sánchez-Sánchez ve ark., 2021). Seropozitif ineklerin abort yapma olasılığının, seronegatif ineklere göre 2-3 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Špilovská ve ark., 2015). Aslında, seronegatif düvelerle karşılaştırıldığında, doğuştan enfekte olan düvelerin ilk gebeliklerinde abort yapma olasılığının 7,4 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Ståhl ve ark., 2006). Bağışıklık sisteminin baskılanmasıyla ilgili durumlar, persiste seyreden Neosporosis enfeksiyonunun yeniden nüksetmesine yol açabilmektedir. Küflü mısır silajı gibi yemlerin tüketiminin Neosporosis ile bağlantılı abortuslar için bir risk faktörü olduğu görülmüştür. (Vanleeuwen ve ark., 2010). Mikotoksinlerin bağışıklık sistemini baskıladığı ve küflü yemlerin mikotoksin içerebileceği bildirilmiştir (Kraft ve ark., 2021).

Ekonomik etki

Küresel hayvancılık endüstrisinde Neosporosis enfeksiyonlarına bağlı olarak şekillenen ekonomik kayıpların kesin boyutlarını belirleyecek kapsamlı istatistiksel veriler henüz tam anlamıyla olgunlaşmamış olsa da, mevcut literatür bu zararın yıllık bazda milyonlarca dolarlık bir büyüklüğe ulaştığını öngörmektedir (Reichel ve ark., 2013b). Söz konusu finansal kayıplar; yalnızca abort vakalarıyla sınırlı kalmayıp, süt verimindeki düşüş, döl verimi problemleri, erken ayıklama (culling) maliyetleri ve veteriner sağlık harcamalarını da kapsayan multifaktöriyel bir tablo sergilemektedir. Doğrudan giderler ile kaybedilen fetüslerin değeri, ineklerin %42' sine kadarında abortusa

yol açabilen Neosporosis'in ekonomik etkisini ortaya koymaktadır (Ghanem ve ark., 2009). Enfeksiyonun finansal izdüşümü incelendiğinde; tanısal protokol giderleri, fertilitite kaybına bağlı tekrarlanan suni tohumlama uygulamaları, laktasyon verimindeki muhtemel azalmalar ve abort yapan hayvanların sürüden erken ayıklanmasına (itlaf) bağlı ikame maliyetleri, hastalığın dolaylı maliyet kalemlerini oluşturmaktadır (Lefkaditis ve ark., 2020b). İran'daki süt sığırları işletmeleri üzerinde yapılan çalışmalar; itlaf, abort ve reproduktif disfonksiyonlar nedeniyle kayda değer ekonomik kayıpların yaşandığını teyit etmektedir (Gharekhani ve Yakhchali, 2019). Etçi sığır yetiştiriciliğinde ise patojenin ekonomik etkisi, süt sığırcılığına kıyasla daha az anlaşılmış durumdadır; zira gestasyonun ilk trimesterinde (ilk üç aylık dönem) şekillenen fetal kayıpların saha şartlarında tespit edilmesi teknik zorluklar barındırmaktadır (Dubey ve ark., 2007). Bu tanısal kısıtlamalar, Neosporosis'in etçi sığır popülasyonlarında yol açtığı gerçek finansal kaybın tam ve doğru bir şekilde projeksiyonunu zorlaştırmaktadır. *N. caninum*' un 2 aydan büyük buzağılarda hiçbir klinik hastalık belirtisi göstermediği için yetişkin sığırlarda morbiditeye neden olduğuna dair somut bir kanıt ortaya konmamıştır. Finansal etki analizleri kapsamında Barling ve ark. (2001), gerçekleştirdikleri seroepidemiolojik bir araştırmada, enfeksiyonun birim maliyetini buzağı başına 15,62 dolar olarak öngörmüşlerdir. Aynı çalışma, buzağılardaki canlı ağırlık artışı ile *N. caninum* seropozitifliği arasında istatistiksel açıdan güçlü bir korelasyon bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu ekonomik projeksiyonlar yalnızca sığırlarla sınırlı kalmamakta; patojenin geniş konakçı spektrumu nedeniyle çok sayıda evcil ve yabani ruminant türünde de ciddi ekonomik kayıplara yol açtığı bildirilmektedir (Fávero ve ark., 2017). Neosporosis, koyunlarda fertilitite problemlerine yol açıp büyük ölçüde ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Benavides ve ark., 2022). Fereig ve ark. (2016), Neosporosis'in kronik seyirli persiste enfeksiyonlara ve ciddi reproduktif kayıplara zemin hazırlayarak; yüksek abort insidansı ve artan itlaf oranlarına sebebiyet verdiğini vurgulamışlardır. Süt sığırcılığında abort vakalarının majör etkenlerinden biri olan bu enfeksiyon, hayvancılığın temel geçim kaynağı olduğu Mısır gibi düşük gelirli ülkelerde, sektörel verimliliği ve sürdürülebilir kalkınma hedeflerini sekteye uğratan kritik bir bariyer teşkil etmektedir (Selim ve ark., 2023b). *Neospora caninum* ile seropozitif olduğu belirlenen ineklerde gebelik başına gerekenden daha fazla sayıda tohumlama işlemi göz önüne alındığında, çok daha büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Tagwireyi ve ark., 2024). *Neospora caninum* etkenlerinin pozitif olarak belirlenen bir ineğin gebe kalma oranının, etkenin negatif olarak belirlendiği diğer bir ineğe göre 1,8 kat daha düşük olduğu belirlenmiştir (Muñoz-Zanzi ve ark., 2004).

Tedavi

N. caninum' a karşı çeşitli Toxoplazmoz ilaçları araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda enfekte hücre kültürlerinde, piritreksim, monensin,

lasalocid, pirimetamin ve trimetoprim, *N. caninum*' un hücre içi büyümesini inhibe ettiği belirlenmiştir (Qian ve ark., 2015). Deneyisel olarak enfekte edilmiş farelerde, sülfadiazin maddesinin klinik Neosporosis' i azaltmıştır (Lindsay ve Dubey, 1990). Bununla birlikte, klinik semptomların başlangıcından sonra sülfadiazin uygulanmasının ise etkisiz kaldığı belirlenmiştir. Çeşitli tedavilerin in vitro olarak *Neospora caninum* takizoitlerine karşı etkilidir, ancak kemoterapinin in vivo olarak kistlenmiş bradizoitlere karşı işe yaramadığı düşünülmektedir (Ojo ve ark., 2014). Kullanılan ilaçlar süte geçerek uzun bir süre süte kalıntı bırakması nedeniyle süt ineklerinin tedavisi uygulanabilir değildir. Gebelerde ise vertikal enfeksiyon bulaşı ve abortusu önlemek için ilaç uygulaması yapılabilmektedir (Imhof ve ark., 2024b). Ancak, *Neospora caninum* kaynaklı aborta karşı düvelerin ilk üç aylık dönemde monensin tedavisi (40–120 mg/hayvan/gün) yapılmasına rağmen tamamen korunma sağlamadığı belirtilmiştir (Sánchez-Sánchez ve ark., 2018). Fare modelleri kullanılarak ilaç toksisitesi ve farmakokinetiğine odaklanan, akut enfeksiyonlara ve plasenta yoluyla bulaşan enfeksiyonlara karşı etkinliğin değerlendirilmesine yönelik in vivo deneyler gerçekleştirilmiştir. Neosporosis tedavisinde Toltrazuril, ponazuril, tiazoller ve bumped-BKI-1294 kinaz inhibitörü gibi ilaçlar etkili olduklarını göstermiştir (Hemphill ve ark., 2016). Sığırlarda *N. caninum* enfeksiyonlarının yönetimi için kullanılan kemoterapötik yöntemlerin, parazit yükünü, vertikal bulaşmayı ve abort oranlarını düşürme potansiyeli olduğunu göstermiştir (Rimayanti ve ark., 2025). Cuteri ve ark. (2005), İtalya'da 18 farklı sürüye 936 Friesian sığırı üzerinde trimetoprim, toltrazuril ve sülfadiazin kombinasyonunu kullanarak bir saha çalışması gerçekleştirmişlerdir. Bir yıl içinde abort oranının 188' den 9' a, seroprevalans oranının ise %68,7' den %0' a düştüğü belirlenmiştir. Uzun süreli parazit baskılamadaki etkinliğini desteklemek amacıyla Dirikolu ve ark. (2009), altı buzağıda toltrazuril sülfonun (Ponazuril) farmakokinetiğini incelemiş ve belirgin emilim ile uzun bir eliminasyon yarı ömrü saptamıştır. Haerdi ve ark. (2006), seropozitif annelerden yeni doğan buzağılar üzerinde yaptıkları çalışmada, toltrazuril uygulamasının enfekte sürülerde parazit varlığı tespit edilmeyen yavruların elde edilmesine katkı sağlayabileceğini göstermiştir. Kritznern ve ark. (2002), deneyisel olarak enfekte edilen 19 buzağı üzerinde Ponazuril'in etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışma yürütmüşlerdir. Yapılan incelemeler, altı günlük tedavi periyodunun ardından, beyin dokusu ve visseral organlardaki parazitik yükün büyük ölçüde elimine edildiğini göstermiştir. Buna mukabil, kontrol grubunda yer alan (tedavi edilmeyen) hayvanlarda yüksek parazitemi ile korele klinik semptomların devam ettiği gözlenmiştir. Bu veriler, Toltrazuril ve Ponazuril gibi kemoterapötik ajanların, sığır Neosporosis'inde pratik ve potansiyel olarak efektif tedavi stratejileri olduğunu kanıtlamaktadır. Ancak genel klinik tabloda Neosporosis tedavisi; metodolojik zorluklar barındıran, kısmi başarı sağlanan veya çoğu zaman etkisiz kalan bir süreçtir. Terapötik başarının sağlanabilmesi için sekiz haftaya yayılan uzun süreli protokollerin

uygulanması gerekebilmektedir. Özellikle nörolojik semptomların progresyon gösterdiği köpeklerde prognoz oldukça zayıf (infonust) olduğu ve tedavi sürecinin uzunluğu nedeniyle klinik başarının kısıtlı kaldığı bildirilmektedir (Fisher ve ark., 2024). Kas kontraktürlerinin geliştiği durumlarda yapılan erken tedavi yüksek oranda başarı göstermektedir. Kutanoz Neosporosis olgularında ise tedavinin daha etkili olduğu bildirilmektedir (Jiménez-Pelayo vd., 2019). Köpek Neosporosis' inin tedavisinde temel olarak klindamisin kullanılmaktadır (Silva ve Machado, 2016). Klindamisin, ek antiprotozoal özelliklere sahip tek linkozamid olup *N. caninum* takizoitlerine karşı belirgin etki göstermektedir (Wang ve ark., 2022). Ayrıca, sülfonamidler klindamisin ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki oluşturarak hastalığın kontrolüne katkı sağlamaktadır. Antiprotozoal etkinliği artırmak amacıyla pirimetaminin sülfonamidler ile kombinasyon halinde kullanıldığı da bildirilmektedir (McFarland ve ark., 2016). Klindamisinin bradizoit üzerinde çok az veya hiç etkisi olmadığı, ancak *N. caninum* takizoitinin büyümesini etkilediği düşünülmektedir (Silva ve Machado, 2016). Bu nedenle doku kistleri tedaviden sonra yaklaşık 2 ay boyunca varlığını sürdürebilir ve persiste Neosporosis' in tedavisi olarak bradizoitlerin bağışıklık yanıtına maruz kalması dikkate alınmalı ve incelenmelidir. Damızlık hayvanların herhangi birinde Neosporosis varsa, *N. caninum* antikör düzeyleri kontrol edilmeli ve seropozitif olanlar tedavi edilmelidir. Seropozitif yavru köpeklere immünosupresif ilaçlar verilmemelidir (Lyon, 2010). Koruyucu tedavinin bulunmaması nedeniyle, parazit enfekte bir dişi köpekten yavrularına birden fazla kez bulaşabilmektedir (Rimayanti ve ark., 2025).

Aşılama

Günümüzde, Neosporosis kaynaklı abortus vakalarının yayılımını tamamen eradike edecek genel kabul görmüş bir tedavi protokolü veya ticari bir aşı bulunmamaktadır. Geçmişte ruhsatlandırılan yegane seçenek olan Bovilis Neoguard; inaktive edilmiş 3×10^6 ml⁻¹ *N. caninum* takizoit, %10 Havlogen adjuvanı, %5 stabilizatör ve %5 fosfat tamponlu salin (PBS) içeren formülasyonuyla dikkat çekmiştir (Mazuz ve ark., 2021). Ancak bu preparat, klinik etkinliğinin %20 gibi düşük bir seviyede kalması, transplasental bulaşma riskini artırması ve dolaylı olarak embriyonik ölümlere sebebiyet vermesi nedeniyle piyasadan geri çekilmiştir (Weston ve ark., 2012; Mansilla ve ark., 2015). Son dönemdeki araştırmalar, daha efektif immün yanıtlar elde etmeye odaklanmıştır. Gebe inekler üzerinde yapılan çalışmalarda, takizoit lizatının çözünür bir fraksiyonu ile soya bazlı sulu bir adjuvanın (sNcAg/AVEC) kombinasyonuna karşı güçlü bir immünojenite geliştiği ve koruyucu hücresel yanıtta kritik rol oynayan interferon gamma (IFN- γ) aktivasyonunun indüklendiği rapor edilmiştir (Mansilla ve ark., 2012). Nc-Nowra, Nc-Spain1H ve Arjantin izolatu Nc-6 gibi doğal olarak zayıflatılmış veya düşük virülanslı izolatları içeren canlı takizoit aşılarının uygulanması sonucunda abort oran-

larının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Imhof ve ark., 2024a). Bu aşılarda ayrıca *N. caninum*' a karşı antikor yanıtlarını da belirgin biçimde artırmaktadır. Bununla birlikte, canlı aşılarda aşılamadan sonra patojenitenin yeniden nüks etme riski ve canlı parazitlerin toplu olarak muhafaza edilmesi gerekliliği gibi yapısal dezavantajları bulunduğundan, inaktive veya antijenik alt birimlere dayalı aşı yaklaşımları daha cazip seçenekler olarak değerlendirilmektedir (Hou ve ark., 2023). Oligomannoz mikrozomlarına hapsedilmiş rekombinant NcGRA7 (50–200 µg) (M3-NcGRA7) ile rNcSAG1, rNcHSP20 ve rNcGRA7 gibi bakteriyel sistemlerde eksprese edilip saflaştırılan rekombinant proteinler, gebe ineklerde enfeksiyonu önleyememeleri nedeniyle sınırlı düzeyde umut vaat etmiştir (Reichel ve ark., 2015). Neosporosis enfeksiyonlarına karşı uzun süreli koruma sağlanabilmesi için, Ca^{2+} -bağımlı protein kinaz 2' den yoksun takizoitler içeren canlı zayıflatılmış *Neospora caninum* suşları gibi yeni ve daha etkili aşı stratejilerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (Khan ve ark., 2020).

Kontrol

Neosporosis enfeksiyonlarının önemli ekonomik kayıplara yol açması ve etkili bir tedavi ya da aşının bulunmaması, *N. caninum*' un kontrolünde en etkili yaklaşımın uygun önleme ve kontrol stratejilerinin uygulanması olduğunu göstermektedir. Seroprevalans verilerinin elde edilmesine yönelik serolojik çalışmalar, Neosporosis' in etkin yönetimi açısından temel öneme sahiptir (Guido ve ark., 2016). Vertikal ve horizontal bulaşma riskinin azaltılması, hastalığın önlenmesi ve kontrolüne önemli katkı sağlamaktadır. Nitekim, vertikal bulaşma, sürülerde Neosporosis enfeksiyonunun devamlılığının başlıca nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (Marugán-Hernández, 2017). Bu nedenle, mevcut bilgi birikimi ışığında, vertikal bulaşmanın engellenmesine yönelik önlemler, sığır sürülerinde Neosporosis enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında en pratik yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Hastalık prevalansının düşük olduğu sürülerde, radikal bir kontrol önlemi olarak enfekte hayvanlar ve etkilenmiş yavrularının sürüden çıkarılması uygulanabilir. Orta ve yüksek enfeksiyon yaygınlığına sahip sürülerde ise, buzağların doğumda enfekte olmasının önlenmesine odaklanan yaklaşımlar daha pratik, etkili ve düşük maliyetli önlemler olarak değerlendirilmektedir (Haddad ve ark., 2005). Bu strateji, doğumda enfekte olan düvelerde, özellikle ilk gebelikte, etkenin yavrularına vertikal bulaşma ve abort riskinin önemli ölçüde arttığını gösteren kanıtlar ışığında önerilmektedir. Neosporosis seropozitifliği, genel sürü yönetimi uygulamaları kapsamında süt ineklerinin hedefe yönelik olarak ayrılması bir kriter olarak kullanılabilir; ayrıca yalnızca seronegatif düvelerin damızlık olarak kullanılmasına izin verilebilir (Pabón ve ark., 2007). Damızlık değeri yüksek seropozitif hayvanların korunması amacıyla, seropozitif sığırlardan seronegatif alıcılara embriyo transferi uygulanabilmektedir (Baillargeon ve ark., 2001). Köpekler hastalığın yayılmasında

ve bulaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Enfekte köpekler karantina yoluyla parazitin yaşam döngüsünün durdurulması, son ve ara konaklar arasındaki horizontal bulaşmanın engellenmesi ve hastalığın kontrolüne yardımcı olur (Silva ve Machado, 2016). Ayrıca, konakçının inek ve buzağılardan abort yapmış fetüslere veya plasentalara erişimi engellenmelidir. Ookist enfeksiyonunu önlemek amacıyla ineklere kontaminasyonu önlenmiş yem ve su verilmelidir. Köpek dışkısının yemi kirletmesini önlemek önemlidir. Mikotoksin içerme ihtimalinden dolayı küflü yemlerin verilmesinden kaçınılmalıdır (Dubey ve ark., 2007). Stres faktörleri ve beslenme bozuklukları, bağışıklık sisteminin zayıflamasına yol açabilecek önemli faktörlerdir (Monney ve ark., 2011). Hastalığın yayılmasını durdurmak için, fareler, sığırcılar ve tavşanlar da dahil olmak üzere tüm kemirgenleri kontrol altına alma önlemleri uygulanmalıdır (Jenkins ve ark., 2007). Güvercinler ve tavuklar parazit için ara konak görevi görebileğinden, kümes hayvanları için de benzer taktikler kullanılmalıdır (Furuta ve ark., 2007). Etkili bir kontrol programı, *N. caninum* enfeksiyonu veya abortlara bağlı ekonomik kayıpların azaltılması ile test ve kontrol önlemlerinin maliyetlerinin karşılaştırılması olarak değerlendirilmesini içermelidir (Liu ve ark., 2020).

KAYNAKÇA

1. Almería, S. 2013. *Neospora caninum* and wildlife. ISRN Parasitol. 2013, 947346.
2. Al-Qassab, S. E., Reichel, M. P. and Ellis, J. T. 2010. On the biology of *Neospora caninum*. Advan. Parasitol. 72, 1–15.
3. Anderson, M. L., Reynolds, J. P., Rowe, J. D., Sverlow, K. W., Packham, A. E., Barr, B. C. and Conrad, P. A. 1997. Evidence of vertical transmission of *Neospora* sp infection in dairy cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc. 210(8), 1169–1172.
4. Aroch, I., Ofri, R. and Sutton, G. A. 2008. Ocular manifestations of systemic diseases. Slatter Fundamentals Vet. Ophthalmol. 2008(1), 374–418.
5. Athanasiou, L. V., Katsogiannou, E. G., Diamantidou, A., Spanos, S. A., Katsoulos, P. D. and Papadopoulos, E. 2021. *Neospora caninum* infection in sheep and goats: a review. Animals (Basel) 11(12), 3507.
6. Baillargeon, P., Fecteau, G., Paré, J., Lamothe, P. and Sauvé, R. 2001. Evaluation of the embryo transfer procedure proposed by the International Embryo Transfer Society for controlling vertical transmission of *Neospora caninum* in cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc. 218(11), 1803–1806.
7. Barling, K. S., McNeill, J. W., Paschal, J. C., McCollum, F. T. 3rd, Craig, T. M., Adams, L. G. and Thompson, J. A. 2001. Ranch-management factors associated with antibody seropositivity for *Neospora caninum* in consignments of beef calves in Texas, USA. Prev. Vet. Med. 52(1), 53–61.
8. Barr, B. C., Anderson, M. L., Dubey, J. P. and Conrad, P. A. 1993. *Neospora caninum* infection in a newly born calf. Vet. Pathol. 30(4), 385–389.
9. Basso, W., Holenweger, F., Schares, G., Müller, N., Campero, L. M., Ardüser, F., Moore-Jones, G., Frey, C. F. and Zanolari, P. 2022. *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* infection of sheep and goats in Switzerland: seroprevalence and occurrence in aborted fetuses. Food Waterborne Parasitol. 28(1), e00176.
10. Basso, W., Moré, G., Quiroga, M. A., Balducchi, D., Schares, G. and Venturini, M. C. 2014. *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in South American camelids. Vet. Parasitol. 204(3–4), 143–156.
11. Baszler, T. V., Gay, L. J., Long, M. T. and Mathison, B. A. 1999. Detection of *Neospora caninum* in fetal tissues from spontaneous bovine abortions by polymerase chain reaction. J. Clin. Microbiol. 37(12), 4059–4064.
12. Benavides, J., González-Warleta, M., Artech-Villasol, N., Pérez, V., Mezo, M. and Gutiérrez-Expósito, D. 2022. Ovine neosporosis: the current global situation. Animals 12(16), 2074.
13. Benavides, J., Katzer, F., Maley, S. W., Bartley, P. M., Canton, G. J., Palarea-Albaladejo, J., Pang, Y., Smith, S. and Innes, E. A. 2012. Barriers to vertical transmission of *Neospora caninum* in 90-day pregnant ewes. Int. J. Parasitol. 42(1), 35–45.
14. Benavides, J., Martínez-Sánchez, M. V., Re, M., Castiblanco, M. L. and Pérez, V.

2022. Lesions in *Neospora caninum* naturally infected bovine fetuses. *Animals (Basel)* 12(11), 1435.
15. Bjerkås, I., Mohn, S. F. and Presthus, J. 1984. Unidentified cyst-forming protozoon causing encephalomyelitis and myositis in dogs. *Z. Parasitenkd.* 70(2), 271–274.
 16. Cantón, G. J., Moore, D. P., Caspe, S. G., Campero, C. M. and Odriozola, E. 2014. *Neospora caninum* in a stillborn water buffalo (*Bubalus bubalis*) in Argentina. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 23(3), 392–395.
 17. Cerqueira-Cézar, C. K., Calero-Bernal, R., Dubey, J. P. and Gennari, S. M. 2017. All about *Neospora caninum* in Brazil: 20 years Review. *Vet. Parasitol.* 236, 146–165.
 18. Ciuca, L., Maurelli, A. P., Pepe, P., Bosco, A., Cringoli, G., Rinaldi, L. and Acutanza, G. 2020. *Neospora caninum* in sheep: a review of the current knowledge. *Animals (Basel)* 10(9), 1542.
 19. Corbellini, L. G., Pescador, C. A., Frantz, F., Wunder, E., Steffen, D., Smith, D. R. and Driemeier, D. 2006. Diagnostic survey of bovine abortion with special reference to *Neospora caninum* infection: importance, repeated abortion and concurrent infection in aborted fetuses in Southern Brazil. *Vet. J.* 172(1), 114–120.
 20. Correia, A., Costa, S., Vilanova, M., Mesquita, J. R. and Teixeira, L. 2015. *Neospora caninum* infection: mechanisms of immunity and prospects for vaccination. *Vaccine* 33(36), 4423–4432.
 21. Cuteri, V., Nisoli, L., Preziuso, S., Attili, A. R., Guerra, C., Lulla, D. and Traldi, G. 2005. Application of a new therapeutic protocol against *Neospora caninum*-induced abortion in cattle: a field study. *J. Anim. Vet. Adv.* 4(5), 510–514.
 22. Dirikolu, L., Yohn, R., Garrett, E. F., Chakkath, T. and Ferguson, D. C. 2009. Detection, quantification, and pharmacokinetics of toltrazuril sulfone (Ponazuril) in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 32(3), 280–288.
 23. Donahoe, S. L., Krockenberger, M., Phalen, D. and Slapeta, J. 2015. A review of neosporosis and *Hammondia hammondi* in dogs and cats. *Vet. Parasitol.* 210(3–4), 111–123.
 24. Dubey, J. P. 1989. Congenital neosporosis in a calf. *Vet. Rec.* 125(19), 486.
 25. Dubey, J. P. 1992. A review of *Neospora caninum* and neosporosis. *Vet. Parasitol.* 40(3–4), 163–176.
 26. Dubey, J. P. 2003. Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. *Korean J. Parasitol.* 41(1), 1–16.
 27. Dubey, J. P., Barr, B. C., Barta, J. R., Bjerkas, I., Björkman, C., Blagburn, B. L., Bowman, D. D., Buxton, D., Ellis, J. T., Gottstein, B. and Hemphill, A. 2004. *Neospora caninum*, *Hammondia heydorni*, *Toxoplasma gondii* and related cyst-forming coccidia. *Vet. Parasitol.* 119(4), 263–281.
 28. Dubey, J. P., Carpenter, J. L., Speer, C. A., Topper, M. J. and Uggla, A. 1988a. Newly recognized fatal protozoan disease of dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 192(9),

1269–1285.

29. Dubey, J. P., Hattel, A. L., Lindsay, D. S. and Topper, M. J. 1988b. Neonatal *Neospora caninum* infection in dogs: isolation of the causative agent and experimental transmission. J. Am. Vet. Med. Assoc. 193(10), 1259–1263.
30. Dubey, J. P., Schares, G. and Ortega-Mora, L. M. 2007. Epidemiology and control of neosporosis and *Neospora caninum*. Clin. Microbiol. Rev. 20(2), 323–367.
31. Fávero, J. F., Da Silva, A. S., Campigotto, G., Machado, G., de Barros, L. D., Garcia, J. L., Vogel, F. F., Mendes, R. E. and Stefani, L. M. 2017. Risk factors for *Neospora caninum* infection in dairy cattle and their possible cause-effect relation for disease. Microb. Pathog. 110(1), 202–207.
32. Fayisa, A. 2023. Review on neosporosis: A major cause of abortion in cattle. J. Vet. Med. Anim. Sci. 6(1), 1113.
33. Fereig, R. M. and Nishikawa, Y. 2020. Towards a preventive strategy against neosporosis: considerations for the development of a vaccine. Pathogens 9(2), 154.
34. Fereig, R. M., AbouLaila, M. R., Mohamed, S. G. A., Mahmoud, H. Y. A. H., Ali, A. O., Ali, A. F., Hilali, M., Zaid, A., Mohamed, A. E. A. and Nishikawa, Y. 2016. Serological detection and epidemiology of *Neospora caninum* and *Cryptosporidium parvum* antibodies in cattle in southern Egypt. Acta Trop. 162, 206–211.
35. Fisher, C., Seferidis, N., Zilli, J., Roberts, T. and Harcourt-Brown, T. 2024. Insights into the clinical presentation, diagnostics, and outcome of dogs with neurological signs secondary to infection with *Neospora caninum*: 41 cases (2014–2023). J. Small Anim. Pract. 65(7), 582–588.
36. Furuta, P. I., Mineo, T. W. P., Carrasco, A. O. T., Godoy, G. S., Pinto, A. A. and Machado, R. Z. 2007. *Neospora caninum* infection in birds: experimental infections in chickens and embryonated eggs. Parasitology 134(14), 1931–1939.
37. Gaitero, L., Añor, S., Montoliu, P., Zamora, A. and Pumarola, M. 2006. Detection of *Neospora caninum* tachyzoite in canine cerebrospinal fluid. J. Vet. Intern. Med. 20(2), 410–414.
38. Gao, X. and Wang, H. 2019. Seroprevalence and risk factors of *Neospora caninum* infection in dogs in rural northeastern mainland China. Parasite 26(1), 32.
39. Ghanem, M. E., Suzuki, T., Akita, M. and Nishibori, M. 2009. *Neospora caninum* and complex vertebral malformation as possible causes of bovine fetal mummification. Can. Vet. J. 50(4), 389–392.
40. Gharekhani, J. and Yakhchali, M. 2019. *Neospora caninum* infection in dairy farms with a history of abortion in West of Iran. Vet. Anim. Sci. 8(1), 100071.
41. Gharekhani, J., Esmaeilnejad, Z. and Heidari, H. 2018. Seroprevalence of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in sheep and goats in Khuzestan province, Southwest of Iran. Vet. Med. Sci. 6(3), 354–359.
42. González-Warleta, M., Castro-Hermida, J. A., Calvo, C., Pérez, V., Gutiérrez-Expósito, D., Regidor-Cerrillo, J., Ortega-Mora, L. M. and Mezo, M. 2018a. Endoge-

- nous transplacental transmission of *Neospora caninum* during successive pregnancies across three generations of naturally infected sheep. Vet. Res. 49(1), 106.
43. González-Warleta, M., Castro-Hermida, J. A., Carro-Corral, C., Cortizo-Manteiga, J. and Mezo, M. 2018b. *Neospora caninum* infection in dairy herds: keys to understanding the vertical transmission. Vet. Parasitol. 251, 126–134.
 44. Guido, S., Katzer, F., Nanjiani, I., Milne, E. and Innes, E. A. 2016. Serology-based diagnostics for the control of bovine neosporosis. Trends Parasitol. 32(2), 131–143.
 45. Haddad, J. P., Dohoo, I. R. and VanLeeuwen, J. A. 2005. A review of *Neospora caninum* in dairy and beef cattle—a Canadian perspective. Can. Vet. J. 46(3), 230–243.
 46. Haerdi, C., Haessig, M., Sager, H., Greif, G., Staubli, D. and Gottstein, B. 2006. Humoral immune reaction of newborn calves congenitally infected with *Neospora caninum* and experimentally treated with toltrazuril. Parasitol. Res. 99(5), 534–540.
 47. Hemphill, A., Aguado-Martínez, A. and Müller, J. 2016. Approaches to vaccination and treatment of *Neospora caninum* infection in mice and ruminant models. Parasitology 143(3), 245–259.
 48. Hou, Y., Chen, M., Bian, Y., Zheng, X., Tong, R. and Sun, X. 2023. Advanced subunit vaccine delivery technologies: from vaccine cascade obstacles to design strategies. Acta Pharm. Sin. B 13(8), 3321–3338.
 49. Imhof, D., Hänggeli, K. P. A., De Sousa, M. C. F., Vigneswaran, A., Hofmann, L., Amdouni, Y., Boubaker, G., Müller, J. and Hemphill, A. 2024a. Working toward the development of vaccines and chemotherapeutics against neosporosis—with all of its ups and downs—looking ahead. Adv. Parasitol. 124(1), 91–154.
 50. Imhof, S., Oesch, A., Gottstein, B. and Hemphill, A. 2024b. In vitro activity of various compounds against *Neospora caninum* tachyzoites. Parasitology 151(2), 162–174.
 51. Jenkins, M. C., Parker, C., Hill, D., Pinckney, R. D., Dyer, R. and Dubey, J. P. 2007. *Neospora caninum* detected in feral rodents. Vet. Parasitol. 143(2), 161–165.
 52. Jiménez-Pelayo, L., García-Sánchez, M., Vázquez, P., Regidor-Cerrillo, J., Horcajo, P., Collantes-Fernández, E., Blanco-Murcia, J., Gutiérrez-Expósito, D., Román-Trufero, A., Osoro, K., Benavides, J. and Ortega-Mora, L. M. 2019. Early *Neospora caninum* infection dynamics in cattle after inoculation at mid-gestation with high (Nc-Spain7)- or low (Nc-Spain1H)-virulence isolates. Vet. Res. 50(1), 72.
 53. Jordan, K. A. and Hunter, C. A. 2010. Regulation of CD8+ T cell responses to infection with *Toxoplasma gondii*. Front. Microbiol. 1, 117.
 54. Jordan, K. A., Wilson, E. H., Casciotti, L., Buzoni-Gatel, D. and Hunter, C. A. 2009. Opposing roles for IL-12 and IL-23 in maintaining CD8+ T cell effector fun-

- ction in the brain during chronic *Toxoplasma gondii* infection. J. Immunol. 182(11), 7119–7127.
55. Kamali, A., Seifi, H. A., Movassaghi, A. R., Razmi, G. R. and Naseri, Z. 2014. Histopathological and molecular analyses of *Neospora caninum* infection in bovine aborted fetuses. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 4(12), 990–994.
56. Kasap, M., Erdem, H. and Erdem, M. 2020. Evaluation of *Neospora caninum* seroprevalence in dairy cattle with abortion history in Turkey. Vet. Parasitol. Reg. Stud. Reports 21, 100412.
57. Keller, G. A., Gönczi, E., Gottstein, B. and Hemphill, A. 2002. Adhesion and invasion of *Neospora caninum* tachyzoites into host cells. Int. J. Parasitol. 32(11), 1361–1372.
58. Khan, A., Shaik, J. S., Sikorski, P., Dubey, J. P. and Grigg, M. E. 2020. Neosporosis: an overview of its molecular epidemiology and pathogenesis. Engineering 6(1), 10–19.
59. Klevar, S., Björkman, C., Løken, T. and Uggla, A. 2010. *Neospora caninum* infection in Norwegian cattle. Vet. Parasitol. 171(3–4), 221–226.
60. Kraft, S., Buchenauer, L. and Polte, T. 2021. Mold, mycotoxins, and a dysregulated immune system: a combination of concern? Int. J. Mol. Sci. 22(22), 12269.
61. Kritznier, S., Sager, H., Blum, J., Krebber, R., Greif, G. and Gottstein, B. 2002. An explorative study to assess the efficacy of toltrazuril-sulfone (ponazuril) in calves experimentally infected with *Neospora caninum*. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 1(1), 4.
62. Landmann, J. K., Jillella, D., O' Donoghue, P. J. and McGowan, M. R. 2002. Confirmation of the prevention of vertical transmission of *Neospora caninum* in cattle by the use of embryo transfer. Aust. Vet. J. 80(8), 502–503.
63. Lefkaditis, M., Mpairamoglou, R., Sossidou, A., Spanoudis, K. and Tsakiroglou, M. 2020a. *Neospora caninum*, A potential cause of reproductive failure in dairy cows from Northern Greece. Parasitol. Reg. Stud. Rep. 19(1), 100365.
64. Lefkaditis, M., Sossidou, A., Panigrahi, P. N., Baidya, S., Saratsis, A. and Koukeri, S. E. 2020b. *Neospora caninum* infection in dairy cattle and dogs in Greece: Seroprevalence and risk factors. Vet. Parasitol. Reg. Stud. Reports 22, 100459.
65. Lindsay, D. S. and Dubey, J. P. 1989. *Neospora caninum* (Apicomplexa: Sarcocystidae) infections in raccoons (*Procyon lotor*). J. Parasitol. 75(1), 163–165.
66. Lindsay, D. S. and Dubey, J. P. 1990. Effects of sulfadiazine and amprolium on *Neospora caninum* (Protozoa: Apicomplexa) infections in mice. J. Parasitol. 76(2), 177–179.
67. Lindsay, D. S. and Dubey, J. P. 2000. Canine neosporosis. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30(1), 327–340.
68. Liu, Y., Reichel, M. P. and Lo, W. C. 2020. Combined control evaluation for *Neospora caninum* infection in dairy: economic perspective coupled with population dynamics. Vet. Parasitol. 277, 108967.

69. Llano, H. A. B., Guimarães, M. S., Soares, R. M., Polo, G. and da Silva, A. C. 2018. Seroprevalence and risk factors for *Neospora caninum* infection in cattle from the eastern Antioquia, Colombia. *Vet. Anim. Sci.* 6(1), 69–74.
70. Lyon, C. 2010. Update on the diagnosis and management of neosporosis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 40(6), 1121–1138.
71. Mahajan, V., Filia, G. and Sharma, A. K. 2020. First report of *Neospora caninum* associated abortion in water buffaloes from India. *Trop. Anim. Health Prod.* 52(1), 453–457.
72. Malaguti, J. M., Cabral, A. D., Abdalla, R. P., Salgueiro, Y. O., Galleti, N. T., Okuda, L. H., Cunha, E. M., Pituco, E. M. and Del Fava, C. 2012a. *Neospora caninum* as a causative agent of bovine encephalitis in Brazil. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 21(1), 48–54.
73. Malaguti, J. M., Garcia, J. L., de Almeida Cabral, A. D., Caram-Lopes, L. P., de Carvalho, S. F., de Souza, B. S., de Oliveira, T. M., de Oliveira, S. J. and Navarro, I. T. 2012b. *Neospora caninum* in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) from Brazil: seroprevalence and isolation. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 21(3), 263–268.
74. Manca, R., Zicavo, A., Marangi, M., Scillieri, C., Muscarella, A., Giangaspero, A. and Caracappa, S. 2022. *Neospora caninum* in dairy cattle in Sicily (Italy): Seroprevalence and risk factors. *Animals (Basel)* 12(11), 1438.
75. Mansilla, F. C., García-Martínez, M. A., Fernández-García, A., Jiménez-Pelayo, L. and Ortega-Mora, L. M. 2012. Immunization with a soluble tachyzoite antigen of *Neospora caninum* induces IFN- γ responses and reduces fetal mortality in cattle. *Vet. Res.* 43, 52.
76. Mansilla, F. C., García-Martínez, M. A., Fernández-García, A., Ortega-Mora, L. M. and Jiménez-Pelayo, L. 2015. Safety and efficacy of a killed *Neospora caninum* vaccine in cattle. *Vet. Res.* 46, 60.
77. Marugan-Hernandez, V. 2017. *Neospora caninum* and bovine neosporosis: recent advances in vaccine development. *Vet. Parasitol.* 246, 37–45.
78. Mazuz, M. L., Fish, L., Molad, T., Savitsky, I., Wolkomirsky, R., Leibovitch, B., Shkap, V. and Leibovitch, B. 2021. Vaccination with live *Neospora caninum* tachyzoites reduces abortion in pregnant cattle. *Vet. Parasitol.* 289, 109309.
79. McFarland, M. M., Zamora, A. M., Sim, B. K. L. and Knoll, L. J. 2016. Evaluation of combination therapy with pyrimethamine and sulfonamides against *Neospora caninum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60(6), 3686–3694.
80. Monney, T., Hemphill, A. and Müller, N. 2011. *Neospora caninum*: disease pathogenesis and control in cattle. *Parasitology* 138(7), 768–778.
81. Muñoz-Zanzi, C. A., Thurmond, M. C., Hietala, S. K. and Johnson, W. O. 2004. Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on abortion associated with *Neospora caninum* infection in dairy cows. *Am. J. Vet. Res.* 65(4), 479–485.
82. Naguleswaran, A., Müller, N. and Hemphill, A. 2003. *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* tachyzoites: comparison of their adhesion and invasion into

- host cells. *Int. J. Parasitol.* 33(3), 253–263.
83. Nam, H. W., Kang, S. W. and Choi, W. Y. 2011. Antibody transition of *Neospora caninum* in a dairy herd with high abortion rate. *Korean J. Parasitol.* 49(1), 85–88.
84. Nazari, M., Rostami, A., Alizadeh, A. and Fakhri, Y. 2020. Global prevalence of *Neospora caninum* infection in dogs: A systematic review and meta-analysis. *Parasit. Vectors* 13(1), 384.
85. Nolan, S. J., Romano, J. D. and Coppens, I. 2015. Host organelle sequestration by *Neospora caninum* to scavenge lipids. *Cell. Microbiol.* 17(7), 967–985.
86. Noori, M., Noaman, V. and Nabinejad, A. 2019. Seroprevalence of *Neospora caninum* in cattle in Isfahan province, Iran. *J. Parasit. Dis.* 43(3), 436–440.
87. Ojo, K. K., Reid, M. C., Kallur Siddaramaiah, L., Zhang, Z., Keyloun, K. R., Merritt, E. A., Hol, W. G. J. and Van Voorhis, W. C. 2014. *Neospora caninum* calcium-dependent protein kinase 1 is an effective drug target for neosporosis therapy. *PLoS One* 9(3), e92929.
88. Pabón, M., López-Gatius, F., García-Ispuerto, I., Nogareda, C., Bech-Sabat, G. and Santolaria, P. 2007. The effect of *Neospora caninum* seropositivity on reproductive performance in dairy cattle. *Theriogenology* 67(3), 609–615.
89. Packham, A. E., Sverlow, K. W., Conrad, P. A., Loomis, E. F., Rowe, J. D., Anderson, M. L., Marsh, A. E., Cray, C. and Barr, B. C. 1998. A modified agglutination test for *Neospora caninum*: development, optimization, and comparison with indirect fluorescent-antibody test and enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 5(4), 467–473.
90. Paone, G. and Olivieri, E. 2022. *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*: host cell manipulation. *Pathogens* 11(5), 567.
91. Peregrine, A. S., Duffield, T. F., Wideman, G., Kelton, D., Hobson, J., Cramer, G. and Hietala, S. K. 2004. Udder health of dairy cattle infected with *Neospora caninum*. *Prev. Vet. Med.* 64(2–4), 101–112.
92. Pollo-Oliveira, L., de Souza, W. and DaMatta, R. A. 2013. Interaction of *Neospora caninum* with host cells. *Front. Biosci. (Elite Ed)* 5, 234–243.
93. Qian, W., Wang, X., Li, X., Zhao, Q., Li, Y., Wang, Y. and Liu, Q. 2015. In vitro effects of several anti-toxoplasma drugs against *Neospora caninum*. *Parasitol. Res.* 114(2), 579–584.
94. Regidor-Cerrillo, J., Gómez-Bautista, M. and Ortega-Mora, L. M. 2014. *Neospora caninum* infection in cattle: review of the current status of knowledge on pathogenesis and immune response. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* 1, 107–119.
95. Reichel, M. P., Alejandra Ayanegui-Alcérreca, M., Gondim, L. F. and Ellis, J. T. 2013a. What is the economic impact of *Neospora caninum* in cattle - the debate continues. *Int. J. Parasitol.* 43(2), 133–142.
96. Reichel, M. P., Ayanegui-Alcérreca, M. A., Gondim, L. F. and Ellis, J. T. 2020. What is the economic impact of *Neospora caninum* in cattle – the debate continues. *Int. J. Parasitol.* 50(4), 255–263.

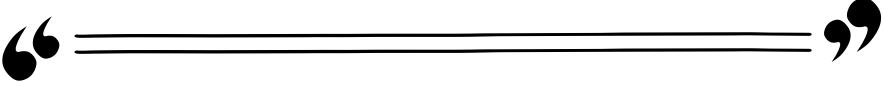
97. Reichel, M. P., Ellis, J. T. and Dubey, J. P. 2013b. Neosporosis and *Neospora caninum*: A review of global economic impact. *Vet. Parasitol.* 197(3–4), 183–195.
98. Reichel, M. P., Ellis, J. T., Dubey, J. P. and Hemphill, A. 2015. Advances in the diagnosis and control of neosporosis in cattle. *Int. J. Parasitol.* 45(7), 447–456.
99. Reichel, M. P., Mcallister, M. M., Pomroy, W. E., Campero, C., Ortega-Mora, L. M. and Ellis, J. T. 2014. Control options for *Neospora caninum*: is there anything new or are we going backward? *Parasitology* 141(11), 1455–1470.
100. Rimayanti, R., Khairullah, A. R., Utama, S., Ahmad, R. Z., Mulyati, S., Damayanti, R., Lestari, T. D., Mustofa, I., Hernawati, T., Wasito, W., Moses, I. B., Wardhani, B. W. K., Kurniasih, D. A. A., Kusumarini, S., Wibowo, S., Yanestria, S. M., Kusala, M. K. J., Lisnanti, E. F. and Fauziah, I. 2025. Review of neosporosis: Disease insights and control approaches. *Open Vet. J.* 15(3), 1078–1090.
101. Romero, J. J., Perez, E. and Frankena, K. 2005. *Neospora caninum* seroprevalence and association with abortion in dairy herds in Costa Rica. *Vet. Parasitol.* 128(3–4), 193–200.
102. Rosa, T., Martins, M., Lima, B., Barbosa, S., Guedes, G., Sousa, G., Ribeiro-Andrade, M. and Garcia, J. 2021. *Neospora caninum* in South America: A systematic review of its prevalence in cattle and dogs. *Animals (Basel)* 11(11), 3045.
103. Rosbottom, A., Gibney, H., Kaiser, P., Hartley, C., Smith, R. F., Robinson, R., Kipar, A. and Williams, D. J. 2011a. Upregulation of the maternal immune response in the placenta of cattle naturally infected with *Neospora caninum*. *PLoS One* 6(1), e15799.
104. Rosbottom, A., Guy, C. S., Gibney, E. H., Smith, R. F., Vaughan, L., Williams, D. J. and Trees, A. J. 2011b. Phenotypic characterization of the inflammatory response in the maternal–fetal interface of *Neospora caninum*-infected cattle. *Infect. Immun.* 79(4), 1534–1543.
105. Sánchez-Sánchez, R., Ferre, I., Regidor-Cerrillo, J., Gutiérrez-Expósito, D., Horcajo, P., Collantes-Fernández, E., Ortega-Mora, L. M. and González-Warleta, M. 2018. Evaluation of monensin treatment during early pregnancy to prevent *Neospora caninum*-induced abortion in cattle. *Vet. Parasitol.* 255, 75–81.
106. Sánchez-Sánchez, R., Vázquez-Calvo, Á., Fernández- Escobar, M., Regidor-Cerrillo, J., Benavides, J., Gutiérrez, J., Gutiérrez-Expósito, D., Crespo- Ramos, F. J., Ortega-Mora, L. M. and Álvarez- García, G. 2021. Dynamics of *Neospora caninum*-associated abortions in a dairy sheep flock and results of a test-and-cull control programme. *Pathogens* 10(11), 1518.
107. Selim, A., Alshammari, A., Gattan, H. S., Marzok, M., Salem, M. and Al-Jabr, O. A. 2023a. *Neospora caninum* infection in dairy cattle in Egypt: a serosurvey and associated risk factors. *Sci. Rep.* 13(1), 15489.
108. Selim, A., El-Atabany, A. and Al-Hosary, A. 2023b. Seroprevalence and risk factors associated with *Neospora caninum* infection in dairy cattle in Egypt. *Front. Vet. Sci.* 10, 1145326.

109. Semango, G., Hamilton, C. M., Kreppel, K., Katzer, F., Kibona, T., Lankester, F., Allan, K. J., Thomas, K. M., Claxton, J. R., Innes, E. A., Swai, E. S., Buza, J., Cleaveland, S. and de Glanville, W. A. 2019. Sero-epidemiology of *Neospora caninum* in Cattle in Northern Tanzania. *Front. Vet. Sci.* 6(1), 327.
110. Şentürk, S., Savaşan, S. and Temizel, E. M. 2020. Investigation of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* seroprevalence in aborted and non-aborted dairy cattle in Bursa province, Turkey. *Kocatepe Vet. J.* 13(1), 1–7.
111. Shaapan, R. M. 2016. Neosporosis: an emerging protozoan disease of animals and man. *Int. J. Zool. Res.* 12(1), 1–16.
112. Silva, L. M. R. and Machado, R. Z. 2016. *Neospora caninum*: advances in the immunobiology of infection. *Parasite Immunol.* 38(1), 1–13.
113. Špilovská, S., Reiterová, K. and Antolová, D. 2015. *Neospora caninum* -associated abortions at the Slovak Dairy Farm. *Iran. J. Parasitol.* 10(1), 96– 101.
114. Ståhl, K., Björkman, C., Emanuelson, U., Rivera, H., Zelada, A. and Moreno-López, J. 2006. A prospective study of the effect of *Neospora caninum* and BVDV infections on bovine abortions in a dairy herd in Arequipa, Peru. *Prev. Vet. Med.* 75(3–4), 177–188.
115. Staska, L. M., McGuire, T. C., Davies, C. J., Lewin, H. A. and Baszler, T. V. 2003. *Neospora caninum*-infected heifer calves: characterization of the immune response to antigen in utero. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 96(3–4), 111–131.
116. Stenlund, S., Kindahl, H., Uggla, A. and Björkman, C. 2003. A long-term *Neospora caninum* infection in a Swedish Dairy Herd. *Acta Vet. Scand.* 44(1), 63–74.
117. Tagwireyi, D., Chibvongodze, R., Matope, G. and Pfukenyi, D. M. 2024. *Neospora caninum* seropositivity and its effect on reproductive performance in dairy cattle. *Trop. Anim. Health Prod.* 56(1), 32.
118. Tamponi, C., Varcasia, A., Brianti, E., Pipia, A. P., Frau, V., Pinna Parpaglia, M. L. and Scala, A. 2015. *Neospora caninum* in cattle in Sardinia, Italy. *Vet. Parasitol.* 210(3–4), 220–223.
119. Uesaka, K., Koyama, K., Horiuchi, N., Kobayashi, Y., Nishikawa, Y. and Inokuma, H. 2018. A clinical case of neosporosis in a 4-week-old holstein friesian calf that developed hindlimb paresis postnatally. *J. Vet. Med. Sci.* 80(2), 280–283.
120. Uggla, A., Stenlund, S., Holmdahl, O. J., Jakubek, E. B., Thebo, P., Kindahl, H. and Björkman, C. 1998. Oral *Neospora caninum* inoculation of neonatal calves. *Int. J. Parasitol.* 28(9), 1467–1472.
121. Vanleeuwen, J. A., Haddad, J. P., Dohoo, I. R., Keefe, G. P., Tiwari, A. and Scott, H. M. 2010. Risk factors associated with *Neospora caninum* seropositivity in randomly sampled Canadian dairy cows and herds. *Prev. Vet. Med.* 93(2–3), 129–138.
122. Wang, H., Gao, X., Wang, H., Li, Y., Wang, Y. and Liu, Q. 2022. Antiprotozoal activity of clindamycin against *Neospora caninum* tachyzoites in vitro. *Parasitol. Res.* 121(2), 493–501.

123. Wang, S., Yao, Z., Zhang, N., Wang, D., Ma, J., Liu, S., Zheng, B., Zhang, B., Liu, K. and Zhang, H. 2018. Serological study of *Neospora caninum* infection in dogs in central China. *Parasite* 23(1), 25.
124. Weston, J. F., Heuer, C., Williamson, N. B., Haines, D., Stankiewicz, M. and McAllister, M. M. 2012. Prevention of abortion in *Neospora caninum*-infected dairy cows vaccinated with an inactivated *Neospora caninum* vaccine. *Vet. Parasitol.* 185(2–4), 177–188.
125. Williams, D. J., Guy, C. S., McGarry, J. W., Guy, F., Tasker, L., Smith, R. F., MacEachern, K., Cripps, P. J., Kelly, D. F. and Trees, A. J. 2000. *Neospora caninum*-associated abortion in cattle: time of experimentally induced parasitemia during gestation determines fetal survival. *Parasitology* 121(Pt 4), 347–358.
126. Wilson, D. J., Orsel, K., Waddington, J., Rajeev, M., Sweeny, A. R., Joseph, T., Grigg, M. E. and Massolo, A. 2016. *Neospora caninum* in wolves, coyotes and domestic dogs in the Canadian Rocky Mountains. *Parasit. Vectors* 9, 27.
127. Winzer, F., Müller, J., Casella, V., Arrizabalaga, G. and Hemphill, A. 2020. The *Neospora caninum* life cycle: a review. *Parasitology* 147(13), 1435–1448.



HİPOMAGNEZEMİ (ÇAYIR TETANİSİ)



Şemistan KIZILTEPE¹

Gizem ESER²

Kadir BOZUKLUHAN³

Oğuz MERHAN⁴

1 Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü,
76000, Iğdır-Türkiye e-mail: semistankiziltepe@hotmail.com

2 Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Milas Veteriner Fakültesi, Patoloji 48200, Milas, Muğla-
Türkiye

3 Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları, 36100, Kars-Türkiye

4 Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Biyokimya, 36100, Kars-Türkiye

1. Giriş

Hayvan beslemede mineraller; iskelet yapısının oluşturulması, ozmotik basıncın dengelenmesi, asit-baz dengesi ve enzim sistemlerinin aktivasyonu için hayati öneme sahiptir. Mineraller makro ve mikro elementler olarak ikiye ayrılır (Underwood ve Suttle 1999). Dokularda kg'da gram olarak bulunan elementler makro elementler olup kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), potasyum (K), klor (Cl), sodyum (Na), kükürt (S) ve demir (Fe)'dir. Magnezyum, kalsiyum ve fosfordan sonra vücutta en fazla bulunan üçüncü makro mineraldir. Mikro (iz, eser) elementler ise dokularda kg'da miligram olarak bulunan elementler olup bakır (Cu), çinko (Zn), mangan (Mn), molibden (Mo), krom (Cr), flor (F), selenyum (Se) ve iyot (I)'tur (Soetan ve ark., 2010; Farag ve ark., 2023).

Hayvan organizmasının sağlıklı bir şekilde büyümesi, gelişmesi ve verimliliğini sürdürebilmesi için makro ve mikro mineral maddelere duyulan ihtiyaç tartışmasızdır. Mineraller; iskelet sisteminin yapısal bütünlüğünün korunması, vücut sıvılarındaki ozmotik basıncın regülasyonu, asit-baz dengesinin tesisi ve sinirsel uyarıların iletimi gibi çok çeşitli hayati fonksiyonlarda rol alırlar. Bu mineraller arasında magnezyum, biyolojik sistemlerdeki çok yönlülüğü ve hayati fonksiyonlardaki merkezi konumu ile öne çıkmaktadır (Barbagallo ve ark., 2023).

Magnezyum, hücre içi katyonlar arasında potasyumdan sonra ikinci sırada yer alan en yoğun mineraldir. Biyokimyasal açıdan magnezyumun en kritik görevi, 300'den fazla enzim sisteminde zorunlu bir kofaktör veya aktivatör olarak işlev görmesidir. Özellikle enerji metabolizmasının temel birimi olan ATP'nin biyolojik olarak aktif olabilmesi için magnezyum ile kompleks oluşturması (Mg-ATP) şarttır. Bu durum, glikoliz, protein sentezi, nükleik asit replikasyonu ve hücre içi sinyal iletimi gibi enerjinin kullanıldığı her türlü metabolik süreçte magnezyumu vazgeçilmez kılar (Nozadze ve ark., 2015; Gröber, 2023; Stanojevic ve ark., 2025).

Vücuttaki toplam magnezyumun yaklaşık %60-70'i kemik dokusunda, kalsiyum ve fosfor ile hidroksiapatit kristallerinin yapısında veya kemik yüzeyinde absorbe edilmiş halde bulunur. Kemik magnezyumu, sadece yapısal bir destek sunmakla kalmaz, aynı zamanda sistemik bir rezervuar görevi görür. Ancak, erişkin ruminantlarda kemiklerdeki bu magnezyumun mobilizasyon hızı, plazma seviyelerindeki ani düşüşleri kompanse edebilecek kadar hızlı değildir. Bu durum, hayvanın günlük magnezyum ihtiyacının sürekli ve kesintisiz olarak dışarıdan alınmasını zorunlu hale getirir (Martens ve ark., 2018; Rondanelli ve ark., 2021).

Magnezyum, sinir ve kas dokularındaki elektriksel aktivitenin düzenlenmesinde kilit bir dengeleyicidir. Hücre dışı sıvıdaki magnezyum konsantrasyonu, sinir liflerindeki uyarılma eşiğini ve motor uç plaklardan asetil-

kolin salınımını doğrudan kontrol eder. Magnezyum iyonları, kalsiyumun antagonistidir. Kalsiyum kas kontraksiyonunu etkilerken, magnezyum kasın relaksasyonunu sağlar. Bu denge bozulduğunda, özellikle hipomagnezemik durumlarda, kaslarda kontrolsüz kasılmalar ve sinirsel aşırı tetani şekillenir. Ayrıca kalp kasının ritmik çalışması ve vasküler düz kasların tonusu da doğrudan magnezyumun iyonik stabilitesine bağlıdır (Montezano ve ark., 2013; Stanojevic ve ark., 2025).

Magnezyumu diğer makro minerallerden ayıran en önemli fark, vücutta magnezyum seviyelerini doğrudan düzenleyen spesifik bir hormonal mekanizmanın bulunmamasıdır. Kandaki magnezyum seviyesi; tamamen bağırsaklardaki (ruminantlarda rumendeki) emilim verimliliği ve böbrekler/süt yoluyla gerçekleşen atılım arasındaki hassas dengeye dayanır. Bu homeostatik yapı, hayvanları diyetle gelen magnezyum eksikliklerine veya emilimi bozan faktörlere karşı son derece savunmasız bırakmaktadır (Martens ve ark., 2018). Hipomagnezeminin patogenezi rasyon içeriği, hayvanın metabolik gereksinimleri ve değişen çevre koşullarının bir araya gelerek magnezyum homeostazını bozmasıyla ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir (Floris ve ark., 2025; Wu ve ark., 2025).

Hipomagnezemi, hayvanlarda serum veya plazma magnezyum düzeyinin fizyolojik sınırların altına düşmesiyle karakterize metabolik bir bozukluktur. Özellikle ruminantlarda yaygın olarak görülür. Hastalık, çayır tetanisi, ot tetanisi veya laktasyon tetanisi gibi isimlerle de bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında bu kitap bölümünde hipomagnezemi hastalığının etiyolojisi, patogenezi, semptomları, teşhisi, tedavisi ve korunma kontrolü hakkında bilgi verilmiştir.

2. Etiyoloji

2.1. Beslenmeye Bağlı Faktörler

Ruminantlar, vücutlarındaki magnezyum rezervlerini (kemiklerdeki Mg gibi) hızla mobilize edemezler. Bu yüzden günlük magnezyum ihtiyaçlarını sürekli olarak diyetle karşılamak zorundadırlar.

Magnezyumun Emilim Bozukluğu: En yaygın nedendir. Rumen sıvısındaki yüksek potasyum (K^+) ve düşük sodyum (Na^+) oranları, magnezyumun rumen duvarından aktif taşıma ile emilmesini engeller.

Yüksek Azotlu Gübreleme: Özellikle amonyum içeren gübreler ve hızlı büyüyen taze meralar (ilkbahar otları) rumende amonyak seviyesini artırarak magnezyumun çözünürlüğünü düşürür.

Düşük Kuru Madde Tüketimi: Taze bahar otlarının su oranı çok yüksek olduğundan, hayvan doygunluk hisseder ancak yeterli miktarda magnezyum alamaz (Schonewille 2013; Constable ve ark., 2017; Martens ve ark., 2018).

2.2. Hayvana Bağlı Faktörler

Laktasyon: Sığırlar sütle birlikte önemli miktarda magnezyum kaybederler. Özellikle doğum sonrası ilk haftalarda süt veriminin zirve yapması, magnezyum ihtiyacını dramatik şekilde artırır.

Yaş Faktörü: Genç hayvanlarda kemiklerden magnezyum mobilizasyonu bir nebze mümkünken, yetişkin ve yaşlı hayvanlarda kemik yapısı daha stabildir ve kandaki düşüşü kompanse edemezler (Constable ve ark., 2017; Martens ve ark., 2018, Yılmaz, 2022).

Genetik Yatkınlık: Bazı sığır ırklarının (Anguslar gibi) magnezyumu absorbe etme kapasitesinin diğerlerine göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Doncel ve ark., 2021).

2.3. Çevresel ve Stres Faktörleri

Magnezyum metabolizması stres faktörlerine karşı oldukça hassastır.

Hava Değişimleri: Ani soğuklar, şiddetli yağmur veya rüzgâr, hayvanın bazal metabolizmasını hızlandırarak magnezyum tüketimini artırır.

Mera Kompozisyonu: Buğdaygiller familyasından bitkiler, baklagillere göre daha az magnezyum içerir. İlkbaharda hızla boylanan “sulu” meralar en riskli alanlardır.

Nakliye ve Hareket: Hayvanların uzun süre nakledilmesi veya yoğun fiziksel aktivite (stres hormonu salınımı) kan magnezyum seviyelerini hızla düşürebilir (Constable ve ark., 2017; Martens ve ark., 2018).

3. Patogenez

Magnezyum eksikliği olduğunda, hücre dışı sıvıda magnezyum iyonları azalır. Bu durum, sinir hücrelerinin eşik değerini düşürerek “nöromusküler irritabilite” dediğimiz aşırı duyarlılığa yol açar. Sonuçta asetilkolin salınımı üzerindeki kontrol kalkar ve tetani başlar (Komaki ve ark., 2013; Stanojevic ve ark., 2025).

Hipomagnezemi patogenezi, vücudun magnezyum depolama kapasitesinin yetersizliği ve düşük magnezyum konsantrasyonunun sinirsel iletim üzerindeki doğrudan bozucu etkisiyle açıklanır. Ruminantlarda plazma magnezyum seviyelerini hassas bir şekilde düzenleyen spesifik bir hormon yoktur. Plazma magnezyum seviyesi tamamen bağırsak emilimi ile idrar/süt çıkışı arasındaki dengeye bağlıdır. Magnezyum emilimi, rumen epitelindeki $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ değişim pompaları aracılığıyla gerçekleşir. Yine rasyonda potasyum (K^+) bu pompaları inhibe ederek, plazma Mg^{2+} seviyelerinin hızla kritik eşiğin altına düşmesine sebep olur. Hipomagnezeminin klinik belirtilerinin (tetanilerin) asıl sorumlusu kandaki seviyesi değil, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) magnezyum seviyesi düşüklüğüdür. Normal şartlarda BOS magnez-

yum seviyesi, aktif taşıma sayesinde kan seviyesinden daha yüksek tutulur. Kan magnezyumu uzun süre 1.0 mg/dL altında kalırsa, bu aktif taşıma mekanizması çöker ve BOS magnezyum seviyesi hızla düşer. BOS'taki bu düşüş, merkezi sinir sisteminde kontrolsüz sinirsel deşarjlara yol açar. Magnezyumun en kritik görevi, sinir hücrelerinin membran stabilitesini sağlamak ve asetilkolin salınımını modüle etmektir. Fizyolojik sağlıklı durumda magnezyum, motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını baskılayan bir inhibitör gibi davranır. Eksikliğinde, motor uç plaklarda aşırı miktarda asetilkolin birikir. Düşük hücre dışı magnezyum konsantrasyonu, sinir liflerinin uyarılma eşiğini düşürür. Çok zayıf uyarılar bile sinirsel deşarja neden olur. Hücre dışı magnezyum azaldığında, sinir hücrelerine kontrolsüz kalsiyum girişi başlar. Bu durum, kas liflerinde tetaniye neden olur. Önlem alınmadığı durumda hastalık gittikçe şiddetlenir. Şiddetli kasılmalar hiperterminin oluşmasına neden olur. Aynı zamanda tetani laktik asit üretimini artırarak metabolik asidoza yol açar. Son aşamada, diyafram ve interkostal kaslarda tetanik felç gelişebilir veya kalp kasındaki iletim bozuklukları (ventriküler fibrilasyon) nedeniyle solunum/dolaşım durması gerçekleşir (Constable ve ark., 2017; Udainiya ve ark., 2024).

4. Klinik Semptomlar

Hipomagnezemi vakaları genellikle perakut veya akut bir seyir izler. Klinik tablo, serum magnezyum seviyesindeki düşüşün hızına ve şiddetine bağlı olarak 3 ana evrede incelenir (Martens ve Schweigel 2000; Klingerman, 2007).

Subklinik ve Hafif Form: Hastalığın bu aşaması genellikle gözden kaçabilir. En belirgin bulgular, yem tüketiminde azalma (iştah kaybı), süt veriminde ani düşüş ve dış uyaranlara karşı artan hassasiyettir. Hayvanda hafif bir huzursuzluk ve kulakların dikleşmesi gibi sinirsel belirtiler gözlemlenir (Klingerman, 2007).

Subakut Form: Magnezyum eksikliğinin derinleşmesiyle nöromusküler irritabilite belirginleşir. Bu evrede şu spesifik semptomlar dikkati çeker: Özellikle kulaklarda, yüz kaslarında ve omuz bölgesinde istemsiz titremeler, ataksi, sert adımlarla yürüme, sık idrar yapma ve alışılmadık böğürmeler ile ses veya dokunma gibi uyaranlara karşı agresif veya aşırı korkulu tepkiler verebilir (Constable ve ark., 2017).

Akut Form: Tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanan bu evre, tipik tetani tablosudur. Hayvan aniden yere düşer. Kasların sürekli ve şiddetli kasılması, bacakların pedal çevirir tarzda hareket ettiği tetanik konvülsiyonlarla beraber, opistotonus, nistagmus ve diş gıcırdatma belirgindir. Aynı zamanda ağızda köpüklü salya artışı, taşikardi ve vücut ısısı hızla yükselir ilerleyen durumlarda tedavi edilmezse solunum kaslarının tetanisi ve dolaşım yetmezliği neticesinde hayvan komaya girer ve ölüm gerçekleşir (Odette, 2005; Klingerman, 2007).

5. Teşhis ve Ayırıcı Tanı

Hipomagnezemi teşhisi; anamnez, rasyon analizi ve spesifik laboratuvar testleriyle yapılmaktadır.

Anamnez: Teşhiste hayvanın yakın geçmişteki beslenme öyküsü kritik öneme sahiptir. Özellikle ilkbahar aylarında, taze ve yoğun potasyumlu meralarda otlatma, rasyonun magnezyum içeriğinin yetersizliği veya ani hava değişimleri teşhisi destekleyen güçlü anamnez bilgileridir (Constable ve ark., 2017).

Serum Analizi: Sağlıklı hayvanlarda 1.8-3.2 mg/dL aralığında seyreden serum magnezyum seviyesinin 1.0 mg/dL'nin altına düşmesi hipomagnezeminin kesin teşhisi için altın standarttır (Kaneko ve ark., 2008).

İdrar Analizi: Böbrekler, vücuttaki magnezyum seviyesini korumak için eksiklik durumunda geri emilimi maksimize eder. Bu nedenle, idrarla magnezyum atılımının neredeyse durması, saha şartlarında ve özellikle sürü taramalarında oldukça güvenilir bir tanı parametresidir (Constable ve ark., 2017).

6. Nekropsi

Hipomagnezemi, dokularda spesifik ve karakteristik bir yapısal bozulmaya yol açmadığı için “biyokimyasal bir ölüm” olarak tanımlanır. Bu durum, patoloji açısından makroskopik teşhisi oldukça güçleştirmektedir. Teşhiste görülen bulguların büyük bir çoğunluğu, hipomagnezemiye doğrudan bağlı lezyonlar olmaktan ziyade, ölüm öncesi şekillenen şiddetli tetanik kasılmaların, hipoksinin ve agoninin yarattığı sekonder izlerdir (Maxie, 2025).

Makroskopik İnceleme: Hayvanın bulunduğu yerde bacaklarıyla yeri kazdığına dair karakteristik çırpınma izleri, yüzde ve eklemlerde ise yere vurmaya bağlı travmatik abrazyon ve kontüzyonlar göze çarpar. Kardiyovasküler sistemde, şiddetli efor ve hipoksiye bağlı olarak kalbin epikardiyum ve endokardiyum tabakalarında yaygın peteşiyal ve ekimotik kanamalar mevcuttur. Kas sisteminde, özellikle diyafram ve interkostal kaslarda aşırı kasılma neticesinde kas lifi yırtılmaları ve konjesyon izlenirken; solunum sisteminde akciğer ödemi ve interstisyel amfizem şekillenebilir. Sindirim sisteminde ise taze mera tüketimine bağlı sulu rumen içeriği ve stres kaynaklı abomazum erozyonları dikkat çekicidir (Constable ve ark., 2017).

Histopatolojik İnceleme: Doğrudan tanı koyduracak patognomonik bir bulgu bulunmamaktadır. Merkezi sinir sisteminde perivasküler ödem, nöronlarda akut hipoksiye bağlı dejeneratif değişiklikler ve kapiller konjesyon izlenir. Miyopati, Zenker nekrozuna benzer şekilde kas liflerinde hiyalinleşme, segmenter nekroz odakları ve mikro-kanamalar saptanabilir (Zachary, 2017). Ayrıca, böbrek tübüllerinde kalsiyumun dokuya çökmesiyle karakteri-

ze nefrokalsinozis odaklarına rastlanabilir; karaciğerde ise hipoksi kaynaklı bulanık şişkinlik ve hafif yağlanma görülebilir (Martens ve Schweigel 2000). Patolojik teşhisin zorluğu, ölüm sonrası serum magnezyum seviyelerinin hızla değişmesi nedeniyle alternatif sıvı analizlerini zorunlu kılar. Bu noktada en güvenilir yöntem, ölümden sonra 48 saate kadar stabilitesini koruyan vitreous humor analizidir. Bu sıvıda magnezyum seviyesinin 0.59 mmol/L (1.43 mg/dL) altında bulunması, tanıyı kesinleştiren en güçlü post-mortem kanıttır (McCoy, 2004). Ayrıca ölümden hemen sonra alınan BOS magnezyum düşüklüğü ve mesane idrarında magnezyumun 1 mg/dL'nin altında olması, tanı sürecini tamamlayan diğer biyokimyasal parametrelerdir. Hastalık gösterdiği semptomlardan dolayı hipokalsemi (süt humması), ketozisin sinirsel formu, kurşun veya üre zehirlenmesi ile karıştırılabilir (Klingerman, 2007; Smith, 2014; Constable ve ark., 2017).

7. Tedavi

Hipomagnezemi, merkezi sinir sisteminde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü blokajının kalkması sonucu şekillenen nöronal eksitotoksikite ve kalıcı beyin hasarı riski nedeniyle acil müdahale gerektiren bir durumdur. Tedavideki temel amaç, sadece serum magnezyum seviyesini yükseltmek değil, aynı zamanda moleküler düzeyde bozulan membran stabilitesini, iyon kanalı dengesini ve nöromusküler fonksiyonları yeniden tesis etmektir. Bu doğrultuda uygulanan farmakolojik yaklaşımın ilk basamağı, NMDA reseptörlerinin yeniden bloke edilerek sinir hücrelerindeki aşırı uyarılmanın durdurulmasıdır. İntravenöz yolla uygulanan magnezyum tuzları ($MgSO_4$ veya $MgCl_2$), kan-beyin bariyerini aşarak BOS'a geçer (Smith, 2014; Constable ve ark., 2017). Klinik uygulamada magnezyumun genellikle kalsiyum ile sinerjistik bir kombinasyon (Magnezyum boroglukonat vs) halinde verilmesi, membran potansiyelinin stabilizasyonu açısından kritiktir. Kalsiyum iyonları, hücre dışı sıvıda sodyum kanallarının uyarılma eşiğini yükselterek kas-sinir kavşağında elektriksel dengeyi sağlarken; magnezyum iyonları ATP'ye bağlanarak Mg-ATP kompleksini oluşturur. Bu kompleks, sodyum-potasyum pompasını (Na^+/K^+ -ATP az) aktive ederek hücre içi ve dışı iyon polarizasyonunu normale döndürür. Ancak magnezyumun negatif inotrop ve kronotrop etkileri nedeniyle, IV uygulama kalp ritmi oskültasyon eşliğinde izlenerek oldukça yavaş yapılmalıdır. Aksi takdirde ani yüklemeler asistoli (kalp durması) ile sonuçlanabilir (Klein 2013; Kurt ve Cirit 2014; Smith, 2014)

8. Korunma ve Kontrol

Ruminantların magnezyum rezervlerini hızla mobilize edememesi nedeniyle, korunma stratejileri hayvan yönetimi, diyet modifikasyonu ve mera iyileştirmesi olmak üzere üç temel ekseninde yürütülmelidir. Besleme stratejilerinin odağında, günlük magnezyum ihtiyacının kesintisiz karşılanması yer alır. Bu amaçla kritik dönemlerde yetişkin sığırlara günlük 50-60 g magnez-

yum oksit (MgO) takviyesi yapılmalıdır. Bireysel takibin güç olduğu mera şartlarında ise 2-3 ay etkili yavaş salınımlı metalik magnezyum bolusları veya içme suyuna 3-5 g/L oranında magnezyum tuzlarının eklenmesi etkili çözümler sunar. Ancak magnezyumun rumenden aktif taşınması sodyuma bağlı olduğundan, sodyum eksikliğinin emilimi durduracağı unutulmamalı ve hayvanlara kesintisiz kaya tuzu veya yalama bloğu imkânı sağlanmalıdır. Sürü yönetimi düzeyinde ise hayvanların taze bahar meralarına çıkarılmadan önce kuru ot veya saman gibi lifli yemlerle doyurulması, rumen geçiş hızını yavaşlatarak magnezyum emilimi için gereken temas süresini artırır. Ani hava değişimlerinin yarattığı soğuk stresi, serbest yağ asitlerinin salınımı yoluyla plazma magnezyumunu bağlayabileceğinden, riskli dönemlerde ek barınma ve enerji takviyesi sağlanmalıdır. Özellikle sürünün en duyarlı grubu olan yaşlı ve yüksek süt verimli hayvanlar, magnezyum içeriği en zengin parsellerde otlatılmalı ve bu gruplara yönelik özel biyokimyasal destek protokolleri titizlikle uygulanmalıdır (Elliott, 2009; Colombo ve ark., 2022).

9. Sonuç

Hipomagnezemi, özellikle ruminantlarda ciddi ekonomik kayıplara ve ani ölümlere yol açabilen önemli bir metabolik hastalıktır. Hastalığın etiyolojisinin iyi anlaşılması, riskli dönemlerin bilinmesi ve uygun besleme stratejilerinin uygulanması ile büyük ölçüde önlenabilir. Veteriner hekimlerin erken tanı ve hızlı tedavi konusunda bilinçli olması hayati önem taşır.

KAYNAKLAR

- Barbagallo, M., Veronese, N., Dominguez, L.J. 2023. Magnesium-an ion with multiple invaluable actions, often insufficiently supplied: From *in vitro* to clinical research. *Nutrients*, 15(14), 3135.
- Colombo, E.A., Cooke, R.F., Araujo, A.C.R., Harvey, K.M., Pohler, K.G., Brandao, A.P. 2022. Supplementing a blend of magnesium oxide to feedlot cattle: effects on ruminal, physiological, and productive responses. *J. Anim. Sci.*, 100(1), skab375.
- Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done, S.H., Grünberg, W. 2017. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. 11th ed., Elsevier.
- Doncel, B., Puentes, J., Caffarena, R., Riet Correa, F., Costa, R.A., Giannitti, F. 2021. Hypomagnesemia in beef cattle. *Pesq. Vet. Brasil.*, 41.
- Elliott, M. 2009. Grass tetany in cattle - treatment and prevention. *Primefacts NSW DPI*, 421, 1-4.
- Farag, M.A., Abib, B., Qin, Z., Ze, X., Ali, S.E. 2023. Dietary macrominerals: Updated review of their role and orchestration in human nutrition throughout the life cycle with sex differences. *Curr. Res. Food Sci.*, 6, 100450.
- Floris, M., Angioi, A., Lepori, N., Piras, D., Cabiddu, G., Pani, A., Rosner, M.H. 2025. The clinical spectrum of acquired hypomagnesemia: From etiology to therapeutic approaches. *Biomedicines*, 13(8), 1862.
- Gröber, U. 2023. Magnesium - the metabolic blockbuster. *Asian J. Complementary Altern. Med.*, 11(2), 54.
- Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th ed., Academic Press.
- Klein, B.G. 2013. *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. 5th ed., Elsevier.
- Klingerman, C.M. 2007. Grass tetany in cattle - an examination of its causes, clinical signs and cures. *Ruminant Nutrition Microbiol. Lab.*, 1-5.
- Komaki, F., Akiyama, T., Yamazaki, T., Kitagawa, H., Nosaka, S., Shirai, M. 2013. Effects of intravenous magnesium infusion on *in vivo* release of acetylcholine and catecholamine in rat adrenal medulla. *Auton Neurosci.*, 177(2), 123-128.
- Kurt, H., Cirit, M. 2014. Diagnosis and treatment of hypomagnesemia. *Türkiye Klinikleri J. Nephrol-Special Topics*, 7(2), 63-71.
- Martens, H., Schweigel, M. 2000. Pathophysiology of grass tetany and other hypomagnesemias. Implications for clinical management. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 16(2), 339-368.
- Martens H, Leonhard Marek S, Röntgen M, Stumpff F. 2018. Magnesium homeostasis in cattle: Absorption and excretion. *Nutr. Res. Rev.*, 31(1), 114-130.
- Maxie, G. (Ed.) 2025. *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 7th ed., Elsevier.

- McCoy, M.A. 2004. Hypomagnesaemia and new data on vitreous humour magnesium concentration as a post-mortem marker in ruminants. *Magnes. Res.*, 17(2), 137-145.
- Montezano, A.C., Antunes, T.T., Callera, G., Touyz, R.M. 2013. Magnesium and Vessels. In: Kretsinger, R.H., Uversky, V.N., Permyakov, E.A. (Eds) *Encyclopedia of Metalloproteins*. Springer, New York, pp: 1238-1243.
- Nozadze E, Arutinova N, Tsakadze L, Shioshvili L, Leladze M, Dzeladze S, Chkadua G. 2015. Molecular mechanism of Mg-ATPase activity. *J. Membr. Biol.*, 248(2), 295-300.
- Odette O. 2005. Grass tetany in a herd of beef cows. *Can. Vet. J.*, 46(8), 732-734.
- Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, Riva A, Petrangolini G, Peroni G. 2021. An update on magnesium and bone health. *Biometals*, 34(4), 715-736.
- Schonewille, J.T. 2013. Magnesium in dairy cow nutrition: An overview. *Plant Soil.*, 368, 167-178.
- Smith, B.P. 2014. *Large Animal Internal Medicine*. 5th ed., Mosby, Elsevier.
- Soetan, K.O., Olaiya, C.O., Oyewole, O.E. 2010. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *Afr. J. Food Sci.*, 4(5), 200-222.
- Stanojevic M, Djuricic N, Parezanovic M, Biorac M, Pathak D, Spasic S, Lopivic S, Kovacevic S, Nesovic Ostojic J. 2025. The impact of chronic magnesium deficiency on excitable tissues-translational aspects. *Biol. Trace Elem. Res.*, 203(2), 707-728.
- Udainiya, S., Tiwari, A., Ahirwar, M.K., Mishra, A. 2024. Hypomagnesemia. In: Rana, T., (Ed), *Periparturient Diseases of Cattle*. Wiley-Blackwell, pp: 183-194.
- Underwood, E.J., Suttle, N.F. 1999. *Mineral Nutrition of Livestock*. 4th ed., CABI International.
- Wu, W., Gong, M., Liu, P., Yu, H., Gao, X., Zhao, X. 2025. Hypomagnesemia: exploring its multifaceted health impacts and associations with blood pressure regulation and metabolic syndrome. *Diabetol Metab. Syndr.*, 17(1), 217.
- Yılmaz Ü, 2022. Meralarda otlayan hayvanları tehdit eden çayır tetanisi riski. *İğdır Üniversitesi FBED*, 12(1), 518-526.
- Zachary, J.F. 2017. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6th ed., Elsevier.



**ANTİBİYOTİK DİRENÇ ÇAĞINDA ANTİMİKROBİYAL
PEPTİDLER: VETERİNER MİKROBİYOLOJİDE
KANATLI ODAKLI ALTERNATİF VE TAMAMLAYICI
YAKLAŞIMLAR**

“ ”

Burcu KARAGÜLLE¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.
ORCID: 0000-0002-6628-4515

Anahtar Kelimeler

Antimikrobiyal direnç (AMR), antimikrobiyal peptid (AMP), kanatlı, nekrotik enteritis (NE), akuakültür, One Health, yem katkısı, biyofilm, immünomodülasyon, yapay zeka.

Kısaltmalar

AMR: Antimikrobiyal direnç; AMP: Antimikrobiyal peptid; AGP: Antibiyotik büyütme faktörü (antibiotic growth promoter); NE: Nekrotik enteritis; MIC: Minimum inhibitör konsantrasyon; MBC: Minimum bakterisidal konsantrasyon; LPS: Lipopolisakkarit; TLR: Toll-like reseptör; ROS: Reaktif oksijen türleri; QS: Quorum sensing; WOA: World Organisation for Animal Health; WHO: World Health Organization; DL: Deep learning.

1. Giriş: Antibiyotik Kullanımından Antimikrobiyal Direnç Çağına Geçiş

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı, veteriner hekimlikte enfeksiyonların kontrolünde ve hayvansal üretimde, verimlilik artışında tarihsel olarak dönüştürücü bir rol oynamıştır. Bununla birlikte, antimikrobiyal ilaçların yanlış, gereksiz veya geniş spektrumlu biçimde kullanımı; sürü bazında metaflaktik uygulamalar, uygunsuz doz ve süre, reçetesiz erişim ve biyogüvenlik açıkları ile birleştiğinde, direnç seçimini ve direnç genlerinin yayılımını hızlandırmaktadır (WHO, 2023; WHO Europe, 2024). One Health yaklaşımı, direncin yalnızca klinik bir sorun değil; insan, hayvan ve çevrenin kesişim noktasında yönetilmesi gereken çok sektörlü bir risk olduğunu vurgulamaktadır (WOAH, 2024).

Hayvansal üretim bağlamında, antibiyotik büyütme faktörleri (AGP – Antibiyotik Büyütme Faktörleri) ve uzun süreli profilaktik antibiyotik uygulamaları birçok ülkede kısıtlanmış veya yasaklanmıştır. Bu değişim, özellikle kanatlı ve domuz üretiminde enterik enfeksiyonların (ör. Clostridium perfringens kaynaklı NE) kontrolünde alternatif stratejilere duyulan ihtiyacı artırmıştır (Moore ve ark., 2023; Shamshirgaran ve ark., 2024). Bu stratejiler arasında probiyotikler, prebiyotikler, organik asitler, enzimler, fajlar, aşılarda, bitkisel biyoaktifler ve antimikrobiyal peptidler (AMP'ler) yer almakta; AMP'ler hem doğrudan antimikrobiyal etkileri hem de immünomodülatör özellikleri nedeniyle dikkat çekmektedir (Ibeagha-Awemu ve ark., 2025; Zheng ve ark., 2025; Gavrilov ve ark., 2025). Bu alandaki güncel ve klasik çalışmalar, antimikrobiyal peptidlerin antibiyotiklere alternatif olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. (Mookherjee ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2014)

2. Antimikrobiyal Direnç (AMR): Tanım, Temel Mekanizmalar ve Veteriner Hekimlikte Önemi

2.1. Antimikrobiyal Direncin Tanımı ve Klinik-Ekonomik Önemi

AMR (antimikrobiyal direnç), bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi mikroorganizmaların antimikrobiyal ilaçlara karşı yanıt vermeme- si sonucu standart tedavilerin etkisizleşmesi ve enfeksiyonların tedavisinin güçleşmesi olarak tanımlanır (WHO, 2023). WHO Avrupa Bölgesi bilgilen- dirmelerinde, AMR'nin genetik değişimler sonucu doğal olarak gelişebildiği; ancak insan ve hayvanda yanlış/yoğun kullanımın bu süreci belirgin biçimde hızlandırdığı vurgulanmaktadır (WHO Europe, 2024).

Veteriner hekimlikte AMR, yalnızca hayvan sağlığı ve refahını değil; zoonotik patojenlerin kontrolünü, gıda zinciri güvenliğini ve üretim ekono- misini de etkiler. Tedavisi güçleşen sürü enfeksiyonları, mortaliteyi ve verim kayıplarını artırabilir; daha pahalı ilaç kullanımına, uzun iyileşme süresine ve karantina/itlaf gibi maliyetli müdahalelere neden olabilir. Bu nedenle, an- timikrobiyal yönetim (stewardship) programları ve alternatif müdahaleler, modern veteriner uygulamaların temel bileşenleri haline gelmiştir (WOAH, 2024).

2.2. Antimikrobiyal Direncin Moleküler ve Hücresel Mekanizmaları

Bakteriyel direnç; hedef değişimi, antibiyotiğin inaktivasyonu (enzima- tik yıkım/modifikasyon), hücre içine girişin azalması (porin kaybı), etkin dışa atım (efflux pompaları) ve biyofilm oluşumu gibi mekanizmalarla orta- ya çıkabilir. Ayrıca plazmidler, transpozonlar ve integronlar tarafından ger- çekleşen yatay gen transferi, direnç genlerinin popülasyonlar arasında hızlı yayılımını tetikler. Biyofilmler, hem veteriner klinik enfeksiyonlarında hem de çiftlik ortamında patojenlerin kalıcılığını artırır; antimikrobiyal penet- rasyonu azaltır ve persister hücrelerin seçilimine zemin hazırlar. Bu nedenle, biyofilm hedefli yaklaşımlar AMR ile mücadelede özel bir alan olarak değ- erlendirilmektedir (Ma, X., 2024).

2.3. Veteriner mikrobiyolojide Antimikrobiyal Direncinin Klinik ve Epidemiyolojik Sonuçları

AMP'lerin veteriner hekimlikte en sık tartışıldığı üretim modellerinden biri, kanatlı endüstrisinde antibiyotik kısıtlamaları sonrası NE (nekrotik en- teritis) riskinin yeniden önem kazanmasıdır. NE'nin etiolojisinde *C. perfrin- gens* temel patojen olup; yem, çevre, intestinal bariyer bütünlüğü, koksidiyoz ve mikrobiyota dengesizliği hastalığın şiddetini belirler (Shamshirgaran ve ark., 2024). Antibiyotik dışı kontrol stratejilerinin translasyonu, deneysel model se- çimi ve saha uygulamalarına uyarlanabilirlik açısından karmaşık bir alan olup, AMP'ler bu bağlamda hem doğrudan antimikrobiyal hem de bağırsak sağlığını destekleyici ajanlar olarak öne çıkmaktadır (Luo ve ark., 2025).

3. Antimikrobiyal Peptidler (AMP'ler): Tanım, Biyolojik Köken ve Temel Özellikler

3.1. Antimikrobiyal Peptidlerin Tanımı ve Doğal Bağışıklık Sistemi ile İlişkisi

AMP'ler (antimikrobiyal peptidler), çoğu zaman 10–100 aminoasit uzunluğunda, çoğunlukla katyonik ve iki farklı polariteye sahip, doğuştan bağışıklığın evrimsel olarak korunmuş bileşenleridir. Membran hedefli hızlı öldürücü etkileri, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite (bakteri, mantar, bazı viruslar) ve immünomodülasyon kapasiteleri, onları antibiyotiklere alternatif veya tamamlayıcı ajanlar olarak öne çıkarır (Ma ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2025).

Hayvanlarda başlıca AMP aileleri arasında defensinler (ör. beta-defensinler), katelisinler (cathelicidins), hepcidin, histatin benzeri peptidler ve çeşitli doku-spesifik peptidler yer alır. Bu moleküller epitel bariyerlerinde ve fagositlerde sentezlenerek mikroorganizmaların kolonizasyonunu sınırlamaya katkı sağlar. Türkiye'de hayvanlardaki defensinlere ilişkin derleme niteliğinde çalışmalar da mevcuttur (Şababoğlu ve Türütoğlu, 2016).

3.2. Antimikrobiyal Peptidlerin Kaynakları: Doğal, Yarı-sentetik ve Sentetik Yaklaşımlar

AMP'ler; (i) hayvan kaynaklı endojen peptidler, (ii) bitki ve mikroorganizma kaynaklı peptidler (bakteriyosinler dahil), (iii) deniz organizmaları ve omurgasızlardan izole edilen peptidler ve (iv) rasyonel tasarım veya yapay zeka destekli de novo dizayn edilen sentetik peptidler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Özellikle deniz omurgasızlarından türetilen AMP'ler, akuakültürde önemli patojenlere karşı etkinlikleri nedeniyle yoğun ilgi görmektedir (Kawsar ve ark., 2025).

Ribozomal sentezlenen bakteriyosinler (ör. nisin), gıda koruma alanında uzun süredir kullanılan, klinik ve veteriner uygulamalar için de yeniden değerlendirilen bir alt gruptur. Nisin'in Avrupa Birliği'nde (AB) gıda katkı maddesi olarak kabul edilmiş geçmişi, güvenlik değerlendirmeleri açısından referans oluşturmaktadır. Veteriner hekimlikte ise; nisin ve nisin-türevi peptidlerin yem katkısı veya lokal antiseptik kullanımına yönelik çalışmalar artmaktadır (Sarica, 2020; Kurt ve ark., 2024).

3.3. Antimikrobiyal Peptidlerin Yapısal Sınıflandırılması ve Temel Fiziko-kimyasal Özellikleri

AMP'ler; alfa-heliks, beta-tabaka, genişletilmiş/uzamış (extended) ve halka (loop/cyclic) yapılar gibi sekonder yapı özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Pozitif yüklü (katyonik) olmaları, bakteriyel hücre membranlarının (özellikle Gram-negatiflerde LPS – lipopolisakkarit içeren dış membran ve

Gram-pozitiflerde teikoik asitler) negatif yüzey yükü ile elektrostatik etkileşimi kolaylaştırır. İki farklı polariteye sahip olması ise membrana yerleşim ve por oluşumu için kritik değer olarak kabul edilir (Ma ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2025).

4. Antimikrobiyal Peptidlerin Antimikrobiyal Etki Mekanizmaları

4.1. Hücre Zarını Hedef Alan Etki Mekanizmaları ve Membran Bütünlüğünün Bozulması

AMP'lerin en karakteristik yönü, birçok klasik antibiyotiğin aksine tek bir spesifik enzim veya biyosentetik yolağı hedeflemek yerine hücre zarı bütünlüğünü bozabilmeleridir. Bu etki, por oluşumu (barrel-stave, toroidal pore) veya halı (carpet) modeli ile açıklanır; sonuçta membran potansiyeli kaybı, iyon dengesizliği ve hızlı hücre ölümü gelişir (Ma ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2025). Membran hedefli etki mekanizmasının direnç gelişimini **nispeten** zorlaştırdığı sıklıkla vurgulansa da, bazı bakterilerin yüzey yükünü modifiye etme, proteaz üretme veya hücre zarı bileşimini yeniden düzenleme yoluyla antimikrobiyal peptidlere tolerans mekanizmaları geliştirebildiği göz ardı edilmemelidir (Ma ve ark., 2024).

4.2. Hücre içi Hedefler Üzerinden Gerçekleşen Antimikrobiyal Etkiler

Bazı antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), hücre membranını geçtikten sonra DNA ve RNA'ya bağlanabilmekte, ribozomal işlevleri bozabilmekte veya protein katlanması ile şaperon sistemlerini etkileyebilmektedir. Bu çoklu hedefleme özelliği, özellikle düşük konsantrasyonlarda subletal etkiler ve stres yanıtları üzerinden mikrobiyal fizyolojinin yeniden şekillenmesine yol açabilmektedir. Hücre içi hedeflere yönelen AMP'lerde ise, taşıyıcı sistemler aracılığıyla moleküler stabilitenin artırılması ve hedef dokuda yeterli biyoyararlanımın sağlanması, klinik ve translasyonel uygulamalar açısından kritik öneme sahiptir (de Oliveira ve ark., 2024).

4.3. Biyofilm Oluşumu ve Quorum Sensing Üzerindeki Düzenleyici Etkiler

AMP'lerin bir kısmı biyofilm matrisini bozarak veya biyofilm oluşumunun erken basamaklarını engelleyerek antibiyotiklere dirençli topluluklara karşı etkinlik gösterebilir. Ayrıca bazı AMP'lerin quorum sensing (QS – quorum sensing) sinyal yollarını etkileyerek virülans faktör ekspresyonunu düşürdüğü bildirilmektedir. Türkiye'de QS mekanizmaları bağlamında antimikrobiyal peptid sentezi ve ilişkili olguların tartışıldığı yerel literatür örnekleri bulunmaktadır (Çalışkan Z, 2024).

4.4. Konak Bağışıklık Yanıtının Düzenlenmesi ve Bariyer fonksiyonlarının Desteklenmesi

Veteriner uygulamalarda AMP'lerin yalnızca antimikrobiyal değil, aynı zamanda konak yanıtını düzenleyici rolleri önemlidir. Bazı AMP'ler kemo-taktik etkiyle immün hücre göçünü artırabilir; TLR (Toll-like reseptör) sinyal yollarını modüle ederek inflamatuvar yanıtı dengeler; mukozal bariyer bütünlüğünü ve tight junction protein ekspresyonunu destekleyebilir. Kanatlıda bağırsak morfolojisi (villus yüksekliği/kript derinliği), mikrobiyota kompozisyonu ve lokal IgA yanıtı gibi parametrelerde iyileşmeler rapor edilmiştir (Daneshmand ve ark., 2020; Luo ve ark., 2025).

5. Antimikrobiyal Peptidlerin Antibiyotiklerden Farklı Yönleri: Etki Dinamikleri, Direnç Gelişimi ve Uygulama Yaklaşımları

5.1. Hedef Seçiciliği ve Antimikrobiyal Etki Dinamikleri Açısından Farklılıklar

Klasik antibiyotiklerin önemli bir kısmı spesifik enzimleri veya biyosentetik yolları hedefler (ör. hücre duvarı sentezi, protein sentezi, DNA giraz). Bu durum, tek nokta mutasyonu veya hedef modifikasyonu ile direnç gelişimini kolaylaştırabilir. AMP'lerde ise membran hedefliliği ve çoklu etki mekanizması nedeniyle öldürme kinetiği hızlıdır ve direnç gelişimi nispeten daha karmaşık bir uyum süreci gerektirir (Ma ve ark., 2024; Gavrillov ve ark., 2025).

5.2. Antimikrobiyal Direnç gelişimi ve çapraz direnç olasılığı

AMP'lere karşı direnç 'imkansız' değildir. Yüzey yükünü azaltan modifikasyonlar, membran lipid kompozisyonu değişiklikleri, efflux sistemleri ve proteolitik yıkım mekanizmaları AMP etkinliğini azaltabilir. Ayrıca bazı bakterilerin konak AMP'lerine tolerans geliştirmesi, patojenite ve kalıcılık açısından seçim avantajı sağlayabilir. Bu nedenle, AMP kullanımında direnç süreyansı ve uygun dozlama stratejileri önem taşır (Ma ve ark., 2024; Belay ve ark., 2024).

5.3. Farmasötik ve Uygulamalı Kısıtlılıklar

AMP'lerin pratik kullanımını sınırlayan başlıca faktörler; proteazlarla hızlı yıkım, gastrointestinal sistemde stabilite kaybı, üretim maliyeti, bazı peptidlerde hemoliz/sitotoksikite riski ve hedef dokuda yeterli konsantrasyona ulaşma güçlüğüdür. Bu kısıtları aşmak için nano-taşıyıcılar, lipid bazlı sistemler, hidrojel, mikrokapsülleme ve kontrollü salım yaklaşımları geliştirilmiştir (de Oliveira ve ark., 2024; Zheng ve ark., 2025).

6. Veteriner Mikrobiyolojide Antimikrobiyal Peptidlerin Kullanım Alanları

6.1. Kanatlı Hayvan Endüstrisinde AMP'lerin Öncelikli Alternatif Olmasının Nedenleri

Veteriner hekimlikte AMP'lerin en fazla öneme sahip olduğu alanlardan biri kanatlı üretimidir. Bunun temel nedenleri; (i) yüksek yoğunluklu üretim koşulları, (ii) enterik enfeksiyonların yayılım potansiyeli, (iii) AGP kısıtlamaları sonrası bağırsak sağlığını destekleyici alternatiflere ihtiyaç ve (iv) kısa üretim döngüsünde performans kayıplarının ekonomik etkisidir. Dolayısıyla bu bölümde kanatlı uygulamaları ayrıntılı ele alınmıştır (Luo ve ark., 2025; Gavrilov ve ark., 2025).

6.2. Kanatlıda AMP'lerin Hedeflediği Patojenler ve Hastalık Modelleri

Kanatlı hayvanlarda antimikrobiyal peptit (AMP) uygulamaları; *Clostridium perfringens* ile ilişkili nekrotik enterit (NE), *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* kaynaklı koliseptisemi ve çeşitli fırsatçı Gram-pozitif enfeksiyonlar gibi başlıca patojenlere yönelik olarak değerlendirilmektedir. NE'nin deneysel olarak indüklenmesi ve hastalık modellerinin standardizasyonu, alternatif müdahale stratejilerinin etkinliğinin karşılaştırılabilir biçimde ortaya konabilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu kapsamda, güncel derleme çalışmalarında kullanılan model protokolleri ile bunların metodolojik sınırlılıkları ayrıntılı biçimde ele alınmıştır (Shamshirgaran ve ark., 2024). Öte yandan, antibiyotiksiz üretim sistemlerinde NE'nin kontrolüne yönelik yaklaşımların, saha koşullarına aktarımı sırasında karşılaşılan translaşyonel zorluklar da literatürde özellikle vurgulanmaktadır (Mookherje ve ark., 2020).

6.3. Kanatlıda kullanılan AMP örnekleri ve uygulama biçimleri

Kanatlı beslemede kullanılan veya deneysel olarak araştırılan antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) arasında; sublancin, cecropinler, magaininler, nisin, defensin türevleri ve çeşitli kimerik peptit tasarımları öne çıkmaktadır. Bu AMP'ler, etki spektrumları ve hedef patojenlere göre farklı uygulama stratejileri kapsamında değerlendirilmektedir. Uygulama yöntemleri arasında yem veya içme suyuna doğrudan katılım, biyoyararlanımı ve stabilizeyi artırmayı amaçlayan mikrokapsülasyon teknikleri ile belirli durumlarda lokal uygulamalar yer almaktadır (Sarica, 2020; Luo ve ark., 2025).

Özellikle kimerik peptitler, birden fazla etki mekanizmasını tek bir molekül üzerinde birleştirmeleri nedeniyle son yıllarda artan ilgi görmektedir. Bu yaklaşımların, patojen yükünü azaltmanın ötesinde, bağırsak epitel bütünlüğünü desteklediği; villus yüksekliği, kript derinliği ve mukozal bariyer fonksiyonu gibi morfolojik parametreleri iyileştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca kimerik AMP uygulamalarının, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu

olumlu yönde modüle ederek faydalı bakterilerin korunmasına katkı sağladığı ve potansiyel patojenlerin baskılanmasını mümkün kıldığı çeşitli deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (Daneshmand ve ark., 2020).

Bununla birlikte, AMP'lerin kanatlı üretiminde ticari ölçekte uygulanabilirliği, üretim maliyetleri, peptitlerin gastrointestinal ortamda stabilitesi, olası proteolitik yıkım ve uzun süreli kullanımda ortaya çıkabilecek adaptif yanıtlar gibi çeşitli sınırlayıcı faktörlere bağlıdır. Bu nedenle, formülasyon stratejilerinin optimize edilmesi, uygun doz ve uygulama sürelerinin belirlenmesi ve saha koşullarında uzun dönemli etkinlik ile güvenilirliğin değerlendirilmesi, AMP'lerin antibiyotiksiz üretim sistemlerinde sürdürülebilir bir alternatif olarak konumlandırılabilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

6.4. AMP'lerin Etkinliğinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçütler

Kanatlı hayvanlarda antimikrobiyal peptitlerin (AMP) etkinliği, çok boyutlu performans ve sağlık göstergeleri üzerinden değerlendirilmektedir. Bu kapsamda, canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranı gibi büyüme performansı parametreleri, AMP uygulamalarının üretim verimliliğine olan katkısını ortaya koymak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle *Clostridium perfringens* ile ilişkili nekrotik enterit (NE) çalışmalarında, bağırsak lezyon skorları hastalığın şiddetini ve müdahalenin koruyucu veya tedavi edici etkisini değerlendirmede temel ölçütler arasında yer almaktadır. Buna ek olarak, patojen yükünün belirlenmesi amacıyla klasik kültür yöntemleri ile kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) gibi moleküler teknikler birlikte kullanılmakta; böylece AMP'lerin hem canlı mikroorganizma sayısı hem de genetik düzeydeki baskılayıcı etkileri değerlendirilebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve çeşitliliği, AMP uygulamalarının hedef dışı etkilerinin ve ekosistem dengesi üzerindeki sonuçlarının anlaşılması açısından önem taşımakta; bu nedenle yeni nesil dizileme temelli analizler giderek daha yaygın biçimde kullanılmaktadır. AMP'lerin konak yanıtı üzerindeki etkileri ise inflamatuvar sitokinler, akut faz proteinleri ve oksidatif stres belirteçleri gibi biyokimyasal ve immünolojik parametreler aracılığıyla incelenmektedir. Histomorfometrik analizler yoluyla villus yüksekliği, kript derinliği ve villus/kript oranı gibi bağırsak yapısına ilişkin ölçümler, AMP'lerin mukozal bütünlük ve besin emilimi üzerindeki dolaylı etkilerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Tüm bu ölçütlerin deneysel tasarım ve raporlama açısından standardize edilmesi, farklı çalışmaların karşılaştırılabilirliğini artırmanın yanı sıra, elde edilen sonuçların saha koşullarında tekrarlanabilirliğini ve ekonomik fizibilitesini değerlendirmek açısından da kritik öneme sahiptir. Nitekim, AMP uygulamalarının antibiyotiksiz üretim sistemlerine entegrasyonunda, biyolojik etkinlik kadar maliyet-etkinlik dengesinin de dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (Mookherje ve ark., 2020; Luo ve ark., 2025).

6.5. Akuakültür: Balık ve Kabuklularda AMP Perspektifi

Akuakültürde bakteriyel hastalıklar (*Aeromonas*, *Vibrio*, *Streptococcus* vb.) yoğun üretim koşullarında hızlı yayılım gösterir ve tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Fish-derived (balık kaynaklı) veya deniz omurgasızlarından türetilen AMP'ler hem doğrudan antimikrobiyal hem de immün kapasiteyi artırıcı özellikleri nedeniyle kapsamlı biçimde incelenmiştir (Debbarma ve ark., 2024). Türkiye'de akuakültür alanında AMP temelli sensör ve sürdürülebilir akvaryumculuk projelerinin gündeme geldiği sektörel bültenlerde de yer almaktadır (TR.AQUA, 2024).

6.6. Ruminantlar ve Buzağı İshalleri: Enterik Ekosistem ve Yem Katkısı Yaklaşımı

Ruminantlarda ve buzağılarda enterik enfeksiyonlar (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Clostridium* spp.) önemli morbidite/mortalite nedenleridir. AMP'ler bu alanda çoğunlukla yem katkısı, mikrobiyota düzenleyici ve inflamasyon kontrol edici ajanlar olarak araştırılmaktadır. Ancak rumen fermentasyonu ve proteolitik aktivite, peptid stabilitesini sınırlayabileceğinden taşıyıcı sistemler ve formülasyon stratejileri özel önem taşır (Gavrilov ve ark., 2025; de Oliveira ve ark., 2024).

6.7. Klinik Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları : deri, yara, mastitis ve biyofilm ilişkili enfeksiyonlar

Küçük hayvanlarda görülen deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile sıgır mastitisinde, biyofilm oluşturma kapasitesine sahip patojenler; özellikle *Staphylococcus* spp. ve *Pseudomonas* spp. tedavi süreçlerini önemli ölçüde zorlaştırabilmektedir. Biyofilm yapısı, mikroorganizmaların konak savunma mekanizmalarından ve antimikrobiyal ajanlardan korunmasına olanak tanıyarak, kronikleşme ve tedaviye yanıtızlık riskini artırmaktadır. Bu bağlamda, antimikrobiyal peptitlerin (AMP'lerin) yalnızca planktonik bakterilere karşı değil, aynı zamanda biyofilm matriksini hedef alarak yapısal bütünlüğü bozabilen etkileri giderek daha fazla ilgi görmektedir.

Güncel çalışmalar, bazı AMP'lerin biyofilm oluşumunu inhibe edebildiğini, olgun biyofilmlerin ise dispersiyonunu tetikleyebildiğini ve bu süreçte ekstrasellüler polimerik matriks bileşenlerini hedef aldığını ortaya koymaktadır. Ayrıca AMP'lerin konvansiyonel antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etki göstererek, antibiyotiklerin biyofilm içindeki bakterilere penetrasyonunu artırabildiği ve daha düşük dozlarda etkinlik sağlayabildiği bildirilmektedir. Bu özellikler, hem direnç gelişiminin sınırlandırılması hem de tedavi başarısının artırılması açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Zheng ve ark., 2025).

Özellikle topikal formülasyonlar ve kombine tedavi yaklaşımları kapsamında değerlendirilen AMP'lerin, veteriner hekimlik uygulamalarında biyo-

film ilişkili enfeksiyonların kontrolünde yenilikçi ve tamamlayıcı stratejiler olarak öne çıktığı görülmektedir. Bununla birlikte, bu yaklaşımların klinik rutine entegrasyonu için uygun formülasyonların geliştirilmesi, güvenilirlik ve etkinliğin saha koşullarında doğrulanması gerekmektedir.

7. AMP Sentezi ve Üretimi: Neden Sentetik AMP'lere İhtiyaç Var?

7.1. Doğal çeşitliliğin sınırlılıkları ve standardizasyon gereksinimi

Doğal AMP'ler geniş bir biyolojik çeşitliliğe sahip olmakla birlikte, izolasyon verimi, yapısal heterojenite ve batch-to-batch değişkenlik gibi sorunlar klinik uygulamayı sınırlar. Sentetik üretim, saflaştırma ve kalite kontrol açısından standardizasyon sağlar. Ayrıca hedef patojen spektrumuna göre dizayn edilen peptidler ile toksisite azaltımı ve stabilite artışı hedeflenebilir (Zhang ve ark., 2025; Gavrillov ve ark., 2025).

7.2. Rasyonel tasarım, kimerik peptidler ve optimizasyon stratejileri

Rasyonel tasarım yaklaşımında, peptid uzunluğu, net yük, hidrofobiklik, **hidrofilik ve hidrofobik bölgelerin uzaysal dağılımı**, proteaz kesim bölgeleri ve hedef membran seçiciliği gibi yapısal ve işlevsel özellikler optimize edilmektedir. Kimerik peptitler ise farklı AMP motiflerinin tek bir yapı içerisinde birleştirilmesi yoluyla, hem antimikrobiyal etkinliğin artırılmasını hem de potansiyel yan etki risklerinin azaltılmasını amaçlamaktadır. Kanatlı hayvanlarda bağırsak morfolojisi ve performans parametrelerini iyileştirdiği bildirilen kimerik AMP örnekleri, bu tasarım yaklaşımının translatyonel potansiyeline işaret etmektedir (Daneshmand ve ark., 2020).

7.3. Yapay zeka ve derin öğrenme ile de novo AMP keşfi (2024–2025 eğilimi)

2024–2025 döneminde, antimikrobiyal peptit (AMP) keşfi alanında yapay zekâ tabanlı yaklaşımların belirgin biçimde ivme kazandığı görülmektedir. Makine öğrenmesi ve özellikle derin öğrenme (deep learning, DL) temelli modeller, geniş peptit veri tabanlarından sekans–aktivite ilişkilerini öğrenerek yeni AMP aday dizilerinin üretilmesine olanak sağlamaktadır. Bu modeller, yalnızca potansiyel antimikrobiyal etkinliği öngörmekle kalmayıp; aynı zamanda toksisite ve hemoliz riski tahmini, hedef patojen spektrumunun belirlenmesi ve aktivite skorlaması gibi çoklu değerlendirme çıktıları sunabilmektedir (Wan ve ark., 2024).

Bu kapsamda, 2025 yılında *Nature Communications*'ta yayımlanan bir çalışma, etkin peptit tasarımına yönelik özellik çıkarımını merkeze alan derin öğrenme tabanlı bir strateji tanımlamış ve de novo AMP üretiminde başarı oranının artırılmasına odaklanmıştır (Gao ve ark., 2025). Yapay zekâ destekli bu yaklaşımlar, zaman ve maliyet açısından yoğun deneysel laboratuvar çalışmalarına olan gereksinimi azaltma ve rasyonel optimizasyon süreçlerini önemli ölçüde kısaltma potansiyeli taşımaktadır.

7.4. Üretim teknolojileri ve maliyet

AMP üretimi; katı faz peptid sentezi (SPPS), rekombinant ekspresyon sistemleri (bakteriyel, maya, bitki), enzimatik üretim ve hücresiz sistemler gibi yöntemlerle yapılabilir. Üretim maliyeti, özellikle yem katkısı gibi yüksek hacimli uygulamalarda belirleyici olduğundan, ölçeklenebilir biyoteknolojik yöntemler ve stabil formülasyonlar ticari uygulanabilirlik açısından kritik görülmektedir (Gavrilov ve ark., 2025).

8. AMP'lerin Avantajları ve Dezavantajları

8.1. Avantajlar

AMP'lerin başlıca avantajları; (i) geniş spektrumlu ve hızlı etki, (ii) membran hedefli/çoklu mekanizma nedeniyle direncin görece daha zor gelişmesi, (iii) bazı peptidlerde biyofilm bozucu aktivite, (iv) immünomodülasyon ve mukozal bariyer destekleyici etkiler ve (v) antibiyotiklerle sinerji potansiyelidir (Ma ve ark., 2024; Luo ve ark., 2025). Veteriner üretim sistemlerinde, bağırsak sağlığı ve performansın aynı anda iyileştirilmesi, AMP'leri AGP alternatifleri arasında stratejik bir aday haline getirmektedir (Ibeagha-Awemu ve ark., 2025; Liu ve ark., 2025).

8.2. Dezavantajlar ve riskler

Dezavantajlar arasında; (i) proteazlarla yıkım ve düşük stabilite, (ii) üretim maliyetleri, (iii) toksisite/hemoliz riski ve konak hücrelerine zarar olasılığı, (iv) farmakokinetik belirsizlikler, (v) uygulama şekli ve doz optimizasyonu güçlüğü ve (vi) potansiyel AMP direnci ve çapraz tolerans endişeleri sayılabilir (de Oliveira ve ark., 2024; Ma ve ark., 2024; Gavrilov ve ark., 2025). Bu riskler, hedef tür-yaş-üretim sistemi bazında kontrollü saha çalışmaları ve düzenleyici değerlendirmelerle yönetilmelidir.

9. Dünyada En Güncel Gelişmeler ve Araştırma Eğilimleri (2024–2025)

9.1. AGP sonrası üretim modellerinde AMP'lerin konumlanması

AGP kullanımının kısıtlanması sonrası, antibiyotik dışı alternatiflerin kombinasyonları (probiyotik + organik asit + AMP gibi) daha fazla tartışılmaktadır. Bu alandaki kapsamlı derlemeler, alternatiflerin etki mekanizmaları, ekonomik etki ve uygulama güçlüklerine dikkat çekmektedir (Ibeagha-Awemu ve ark., 2025). Farm hayvanlarında AMP'lerin antibiyotiklere kıyasla potansiyelini değerlendiren güncel bir derleme, etkinlik kadar stabilite, maliyet ve teslim (delivery) sistemlerinin belirleyici olduğunu vurgulamaktadır (Gavrilov ve ark., 2025).

9.2. AMP taşıyıcı sistemleri ve hedefli salım

AMP'lerin klinik ve saha uygulamalarında başarısı, hedef dokuda yeterli konsantrasyona ulaşma ve etkinliği sürdürme kapasitesine bağlıdır. 2024

tarihli kapsamlı bir derleme, nanopartiküller, lipit taşıyıcılar, polimerik sistemler ve ko-delivery yaklaşımlarının AMP'lerin etkinliğini artırabileceğini ve toksisiteyi azaltabileceğini bildirmiştir (de Oliveira ve ark., 2024). 2025 yılı literatürü ise hidrojel tabanlı taşıyıcılar ve fonksiyonelleştirilmiş polimer ağları üzerinden kontrollü salımı ve lokal enfeksiyon yönetimini öne çıkarmaktadır (Zheng ve ark., 2025).

9.3. Veri bilimi ile keşif: makine öğrenmesi, generatif modeller ve güvenlilik tahmini

AMP keşfinde makine öğrenmesi, yalnızca yeni diziler üretmekle kalmayıp aynı zamanda hemoliz, sitotoksisite, immünojenisite ve stabilite gibi güvenlilik parametrelerinin in silico tahminine de olanak tanımaktadır (Wan ve ark., 2024). Bu yaklaşım, veteriner uygulamalar için tür-spesifik tolerabilite sınırlarını ve hedef mikrobiyota etkilerini dikkate alan daha rafine modellemelerin geliştirilmesini teşvik etmektedir.

9.4. Politika ve küresel yönetim bağlamı

AMR ile mücadelede küresel düzeyde politika çerçeveleri güçlenmektedir. WOA, 2024–2026 dönemine yönelik stratejisinde farkındalık, eğitim ve veteriner hizmetlerinde akılcı kullanım araçlarını önceliklendirdiğini bildirmiştir (WOAH, 2024). WOA ayrıca 2024 tarihli ilerleme raporunda hayvan sağlığında AMR'yi sınırlamaya yönelik eylemlerin altını çizmektedir (WOAH, 2024).

10. Türkiye’de AMP Alanında Durum: Yayınlar, Eğilimler ve Fırsatlar

10.1. Kanatlı beslemede AMP derlemeleri ve akademik görünürlük

Türkiye’de AMP’lerin özellikle kanatlı besleme ve üretim sağlığı bağlamında ele alındığı derleme çalışmaları bulunmaktadır. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi’nden Sarıca (2020), kanatlı beslemede AMP’lerin antibiyotik alternatifliği perspektifini; etki mekanizması, bağırsak mikrobiyotası ve performans parametreleri üzerinden tartışmıştır (Sarıca, 2020). Bu çalışmalar, Türkçe literatürde konunun kavramsal temellerini güçlendirmesi bakımından önem taşımaktadır.

10.2. Türkiye adresli araştırma örnekleri

Türkiye adresli araştırma örnekleri arasında, cecropin A ve nisin gibi AMP’lerin anaerob bakterilere karşı etkinliğini değerlendiren bir çalışma dikkat çekmektedir (Kurt ve ark., 2024). Ayrıca hayvanlarda defensinler ve özelliklerine ilişkin derleme literatürü, konak AMP’lerinin biyolojisini ve veteriner bağlamını tartışmaktadır (Şababoğlu ve Türütoğlu, 2016).

10.3. Araştırma boşlukları ve uygulanabilirlik

Türkiye’de antimikrobiyal peptitler (AMP’ler) alanındaki temel zorluk-

lar; geniş ölçekli ve uzun dönemli saha çalışmalarının sınırlı sayıda olması, ürün geliştirme süreçleri ile düzenleyici onay mekanizmalarına ilişkin ulusal düzeydeki deneyimin kısıtlı kalması ve maliyet-etkinlik analizlerinin yeterince kapsamlı biçimde yürütülmemesidir. Bununla birlikte, Türkiye’de kanatlı ve akuakültür sektörlerinin sahip olduğu üretim kapasitesi ve pazar büyüklüğü, AMP temelli yem katkı maddeleri, biyosensör uygulamaları ve lokal antiseptik formülasyonların geliştirilmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Bu bağlamda, akademi-sanayi iş birliklerinin güçlendirilmesi ve translasyonel araştırmaların desteklenmesi, AMP’lerin pratik uygulamalara aktarılmasını hızlandırabilecek stratejik adımlar olarak değerlendirilmektedir (Gavrilov ve ark., 2025).

11. Gelecek Perspektifi: Veteriner Hekimlikteki

Uygulamalara Translasyon İçin Yol Haritası

AMP’lerin veteriner uygulamalara translasyonu; hedef tür ve endikasyona uygun peptid seçimi, stabilite artırıcı formülasyon teknolojileri, güvenilirlik değerlendirmesi (toksikite/hemoliz, kalıntı profili), direnç surveyanı ve ekonomik fizibilite analizlerini içeren çok boyutlu bir yaklaşım gerektirir. Kanatlı üretiminde NE gibi model hastalıklar, AMP’lerin AGP sonrası yönetimdeki rolünü test etmek için önemli bir platform sunar; ancak saha koşullarındaki varyasyonlar ve çoklu stresörler nedeniyle, laboratuvar bulgularının doğrudan genellenmesi temkinli yapılmalıdır (Moore ve ark., 2023; Shamshirgaran ve ark., 2024). Gelecekte, (i) AMP + probiyotik/sinbiyotik kombinasyonları, (ii) hedefli salım sistemleri (mikrokapsül, nanopartikül, hidrojel), (iii) yapay zeka ile optimize edilmiş düşük toksisiteli diziler ve (iv) antibiyotiklerle sinerjik protokoller, veteriner mikrobiyolojide en olası uygulama eksenlerini oluşturmaktadır (de Oliveira ve ark., 2024; Wan ve ark., 2024).

12. Sonuç

AMR’nin küresel yükü ve antibiyotik kullanımına yönelik kısıtlamalar, veteriner hekimlikte alternatif antimikrobiyal yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. AMP’ler; membran hedefli hızlı öldürücü etki, immünomodülasyon ve biyofilm karşıtı potansiyel gibi özellikleriyle dikkat çekici adaylardır. Bununla birlikte stabilite, maliyet, güvenilirlik ve direnç dinamikleri dikkatle yönetilmelidir. Kanatlı üretimi, özellikle NE yönetimi bağlamında, AMP’lerin sahaya uygulanabilirliğinin test edildiği başlıca alan olmaya devam etmektedir. 2024–2025 literatürü, yapay zeka destekli tasarım ve gelişmiş taşıyıcı sistemlerin AMP translasyonunu hızlandırabileceğini göstermektedir. Türkiye’deki literatür birikimi, derleme düzeyinde güçlü olmakla birlikte, saha temelli ve ürünleşmeye dönük çalışmaların artırılması gerekmektedir.

13. Karşılaştırmalı Çerçeve: Antibiyotikler ve AMP'ler

Saha uygulamalarında karar verme süreci yalnızca 'etkinlik' parametresiyle sınırlı değildir. Etkenin türü ve enfeksiyonun lokalizasyonu, sürü düzeyindeki bulaş dinamikleri, biyogüvenlik, mevcut aşılama/probiyotik programları, kalıntı-çekilme süreleri, maliyet ve uygulama kolaylığı birlikte değerlendirilmelidir. AMP'ler, antibiyotiklerin tüm endikasyonlarda doğrudan ikamesinden ziyade antibiyotik kullanımını azaltan ve hedefli tamamlayıcı müdahaleler olarak konumlandırıldığında daha gerçekçi bir translayon potansiyeli taşır (Gavrilov ve ark., 2025; de Oliveira ve ark., 2024)

13.1. Antibiyotikler ve Antimikrobiyal Peptidlerin Karşılaştırma tablosu

Boyut	Antibiyotikler	Antimikrobiyal Peptidler (AMP'ler)
Temel hedef	Spesifik enzim/yolak hedefleri (duvar, ribozom, DNA vb.)	Sıklıkla membran + çoklu hedef; bazıları hücre içi hedefler
Etki hızı	Değişken; bazıları zaman-bağımlı	Genellikle hızlı membran etkisi
Direnç dinamiği	Tek hedefli ilaçlarda hızlı seçim görülebilir	Direnç daha zor; ancak yüzey yükü/ proteaz/efflux ile tolerans gelişebilir
Biyofilm etkisi	Sıklıkla penetrasyon sorunu; yüksek doz gerekir	Bazı AMP'ler biyofilm bozucu; antibiyotiklerle sinerji olası
Stabilite	Çoğu molekül stabil	Proteaz yıkımı yaygın; formülasyon kritik
Kalıntı/çekilme	Düzenlemeler net; kalıntı riski yönetilmeli	Ürün bazında değişken; yem katkısı/topikal kullanımda yeni değerlendirmeler gerekebilir
Maliyet	Birçok ajan görece ucuz	Peptid sentezi ve ölçek maliyeti halen sınırlayıcı olabilir
Uygulama	Sistemik/topikal/yem/su; protokoller oturmuş	Yem/su katkısı, mikrokapsül, topikal jel/hidrojel; protokoller gelişmekte
Ek biyolojik etkiler	Genelde hedefe özgü	İmmünomodülasyon, bariyer destek, inflamasyon dengelenmesi görülebilir

Tabloda ortaya konan farklılıklar, antimikrobiyal peptitlerin (AMP'lerin) veteriner hekimlik uygulamalarında antibiyotiklere yönelik bir **doğrudan ikame** olarak değil, **akılcı entegrasyon** yaklaşımı çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu doğrultuda, sürü hekimliği düzeyinde hedeflenen çıktılar; mortalitenin azaltılması, üretim performansının stabilizasyonu, patojen saçılımının düşürülmesi ve antibiyotik kullanımının kademeli olarak azaltılması açık biçimde tanımlanmalıdır. AMP uygulamalarına ilişkin doz, kullanım süresi ve kombinasyon stratejilerinin ise bu hedefler doğrultusunda, sürü sağlığı dinamikleri ve saha koşulları dikkate alınarak planlanması gerekmektedir.

Kaynakça

- Cheng, G., Hao, H., Xie, S., Wang, X., Dai, M., Huang, L., & Yuan, Z. (2014). *Antibiotic alternatives: The substitution of antibiotics in animal husbandry?* **Frontiers in Microbiology**, 5, 217.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00217>
- Çalışkan, Z., & Dinçoğlu, A. H. (2024). Quorum sensing'e gıda mikrobiyolojisi perspektifinden bakış. *Düzce Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(Özel Sayı 1), 51–56. <https://doi.org/10.47027/duvetfd.1491341>
- Daneshmand, A., Kermanshahi, H., Sekhavati, M. H., Javadmanesh, A., Ahmadian, M., Alizadeh, M., & Aldawoodi, A. (2020). *Effects of cLFchimera peptide on intestinal morphology, integrity, microbiota, and immune cells in broiler chickens challenged with necrotic enteritis*. **Scientific Reports**, 10, 17785.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-74753-6>
- de Oliveira, K. B. S., Leite, M. L., Melo, N. T. M., Lima, L. F., Barbosa, T. C. Q., Carmo, N. L., Melo, D. A. B., Paes, H. C., & Franco, O. L. (2024). *Antimicrobial peptide delivery systems as promising tools against resistant bacterial infections*. **Antibiotics**, 13(11), 1042.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics13111042>
- Debbarma, S., Narsale, S. A., Acharya, A., Singh, S. K., Mocherla, B. P., Debbarma, R., & Yirang, Y. (2024). *Drawing immune-capacity of fish-derived antimicrobial peptides for aquaculture industry: A comprehensive review*. **Comparative Immunology Reports**, 6, Article 200150. <https://doi.org/10.1016/j.cirep.2024.200150>
- Gao, H., Guan, F., Luo, B., Zhang, D., Liu, W., Shen, Y., Fan, L., Xu, G., Wang, Y., Tu, T., Wu, N., Yao, B., Luo, H., Teng, Y., Tian, J., & Huang, H. (2025). *DLFea-4AMPGen: Deep learning-based de novo antimicrobial peptide design strategy*. **Nature Communications**, 16, Article 64378. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64378-y>
- Gavrilov, B., Davidova, S., Generalova, A., Gergova, A., & Satchanska, G. (2025). *Antimicrobial peptides versus antibiotics in farm animal production*. **Antibiotics**, 14(11), 1108. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14111108>
- Hancock, R. E. W., & Sahl, H. G. (2006). Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nature Biotechnology*, 24(12), 1551–1557.
<https://doi.org/10.1038/nbt1267>
- Ibeagha-Awemu, E. M., Peters, S. O., & Zhao, X. (2023). *Alternatives to antibiotics for sustainable livestock production*. **Frontiers in Veterinary Science**, 10, 1182354.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1182354>
- Kawsar, M. A., Zhao, C., Mao, F., Yu, Z., & Zhang, Y. (2025). *Unlocking antimicrobial peptides from marine invertebrates: A comprehensive review of antimicrobial*

- discovery. *Antibiotics*, 14(9), 924. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14090924>
- Kurt, Z., Demirci, M., Arı, Ş., Tokuç, E., Kılınçaslan, A. C., Ziyad, M. A., Kocazeybek, B. S., & Tokman, H. B. (2024). *Antimicrobial peptides: Could cecropin A and nisin be new promising agents for the treatment of anaerobic infections*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(6), 1331–1341. PMID: 39799448
- Luo, X., Chen, Y., Xiao, Y., Hu, Y., & Feng, Y. (2025). *Overall assessment of antimicrobial peptides in broiler chickens: A meta-analysis*. *Poultry Science*, 104(10). <https://doi.org/10.1016/j.psj.2025.105623>
- Marshall, B. M., & Levy, S. B. (2011). *Food animals and antimicrobials: Impacts on human health*. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 718–733. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-11>
- Mookherjee, N., Anderson, M. A., Haagsman, H. P., & Davidson, D. J. (2020). *Antimicrobial host defence peptides: Functions and clinical potential*. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19, 311–332. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8>
- Sarıca, Ş., & Dönmez, Ö. (2020). *Kanatlı hayvan beslemede antimikrobiyal peptidlerin kullanılabilirliği*. *Turkish Journal of Agriculture – Food Science and Technology*, 8(sp1), 174–182. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v8isp1.174-182.4071>
- Shamshirgaran, M. A. & Golchin, M. (2024). *A comprehensive review of experimental models and induction protocols for avian necrotic enteritis over the past 2 decades*. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1429637. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1429637>
- Şababoğlu, E., & Türitoğlu, H. (2016). *Hayvanlarda defensinler ve özellikleri*. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 27–35. <https://dergipark.org.tr/pub/maevfd/issue/24656/260788>
- Silva, O. N., Mulder, K. C. L., Barbosa, A. E. A. D., Otero-Gonzalez, A. J., Lopez-Abarategui, C., Rezende, T. M. B., Dias, S. C., & Franco, O. L. (2011). *Exploring the pharmacological potential of promiscuous host-defense peptides: From natural screenings to biotechnological applications*. *Frontiers in Microbiology*, 2, 232. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00232>
- TR. AQUA Platformu. (2024, Kasım). *TR.AQUA Bülteni, Sayı 3 – Sucul Ekosistemde Antimikrobiyal Peptitler Proje Tanıtımı*. TR.AQUA. Erişim: <https://www.traqua.org/wp-content/uploads/2024/11/3.-Sayi-Kasim-2024-compressed.pdf>
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). *Global trends in antimicrobial use in food animals*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Ma, X., Wang, Q., Ren, K., Xu, T., Zhang, Z., Xu, M., Rao, Z., & Zhang, X. (2024). *A review of antimicrobial peptides: Structure, mechanism of action, and molecu-*

lar optimization strategies. Fermentation, 10(11), 540. <https://doi.org/10.3390/fermentation10110540>

Wan, F., Wong, F., Collins, J. J. & de la Fuente-Nunez, C. (2024). *Machine learning for antimicrobial peptide identification and design. Nature Reviews Bioengineering, 2, 392–407. <https://doi.org/10.1038/s44222-024-00152-x>*

Wang, G., Li, X., & Wang, Z. (2016). APD3: *The antimicrobial peptide database. Nucleic Acids Research, 44, D1087–D1093.*

<https://doi.org/10.1093/nar/gkv1278>

World Health Organization. (2023). *Antimicrobial resistance*. World Health Organization.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

World Health Organization Regional Office for Europe. (2024). *Antimicrobial resistance*. WHO Europe.

<https://www.who.int/europe/health-topics/antimicrobial-resistance>

World Organisation for Animal Health (WOAH). (2024). *Advancing the WOA strategy against antimicrobial resistance (2024–2026)*. WOA.

<https://www.woah.org/en/advancing-the-woah-strategy-against-antimicrobial-resistance>

World Organisation for Animal Health (WOAH). (2024). *Towards a healthier future for all: Progress in animal health to contain antimicrobial resistance [Report]*. WOA. <https://www.woah.org/app/uploads/2024/10/towards-a-healthier-future-for-all-amr-progress-report-en.pdf>

Zhang, L., & Gallo, R. L. (2016). *Antimicrobial peptides*. *Current Biology, 26(1), R14–R19.*

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.017>

Zheng, S., Li, X., Zhou, Y., Liu, Y., & Chen, Z. (2025). *Antimicrobial peptide biological activity, delivery systems and clinical translation status and challenges*. *Journal of Translational Medicine, 23, 321. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06321-9>*



BOVINE EPHEMERAL FEVER

(ÜÇ GÜN HASTALIĞI)

“ ”

Müge FIRAT¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Şabanözü MYO, Veterinerlik Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, mugefirat@karatekin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3899-8078.

1. GİRİŞ

Bovine ephemeral fever (BEF), başta sığırlar ve mandalar olmak üzere çeşitli geviş getiren hayvanlarda görülen, vektör aracılı ve akut seyirli bir viral enfeksiyondur (Walker ve Klement, 2015). Hastalık; karakteristik klinik tablosunu ve hızlı seyrini yansıtacak şekilde, literatürde “üç gün hastalığı”, “üç gün ateşi”, “sertlik hastalığı” ve “sığır gribi” gibi çeşitli isimlerle de anılmaktadır (Akakpo, 2015; Lee, 2019).

Hastalık; ani başlayan yüksek ateş, kas sertliği, topallık ve iştahsızlık gibi belirgin klinik bulgularla karakterize olup kısa sürede ciddi kondisyon kaybına yol açmaktadır (Nandi ve Negi, 1999). BEF genellikle düşük mortalite oranına sahip olmakla birlikte özellikle süt sığırı işletmelerinde üretim kaybı, tedavi giderleri ve iş gücü azalması nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Ayvazoğlu ve Demir, 2022) ve bu yönüyle, hayvancılık sektöründe göz ardı edilemeyecek bir sağlık ve ekonomi problemidir. Hastalığın etkeni *Rhabdoviridae* ailesinde yer alan *Ephemerovirus* cinsine dahil, zarlı ve negatif polariteli tek iplikçikli RNA genomuna sahip bir virüstür (International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV], 2024). Virüsün morfolojik olarak mermi şeklindeki yapısı ve zardaki glikoprotein çıkıntıları, konak hücreye bağlanma ve immün sistem tarafından tanınma süreçlerinde kritik rol oynamaktadır (Akakpo, 2015). Bu yapısal özellikler, BEF’in patogenezi, bulaşma mekanizmalarını ve hastalığa karşı aşı geliştirme stratejilerini doğrudan etkilemektedir (Walker ve Klement, 2015).

BEF’in yayılımı doğrudan temasla değil, başta *Culicoides* cinsi sinekler olmak üzere çeşitli kan emici vektörlerle gerçekleşmektedir (Stokes ve ark., 2020). Bu durum, hastalığın mevsimsel ve iklimsel faktörlere duyarlı bir arboviral enfeksiyon niteliği taşımasına yol açmaktadır. Özellikle yaz ve sonbahar aylarında artan sıcaklık, nem ve yağış; vektör popülasyonlarının çoğalmasına zemin hazırlayarak BEF insidansını belirgin şekilde artırmaktadır (Lee, 2019). Bunun yanı sıra, iklim değişikliği ve çevresel dönüşümler, hastalığın daha önce rapor edilmediği yeni coğrafi bölgelere yayılma riskini artırmaktadır (Özyörük ve ark., 2025). Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, virüsün suşları arasında belirgin genetik varyasyonlar bulunduğunu ve bu farklılıkların hastalığın klinik şiddetini, yayılma hızını ve aşılara karşı bağışıklık yanıtını etkileyebileceğini ortaya koymuştur (He ve ark., 2016). Bu nedenle BEF, yalnızca klinik düzeyde değil; moleküler epidemiyoloji, vektör ekolojisi ve ekonomik etkiler açısından da çok boyutlu olarak ele alınması gereken bir enfeksiyondur (Pyasi ve ark., 2025).

2. ETİYOLOJİ

Hastalığın etkeni olan *Ephemerovirus febris*, *Rhabdoviridae* ailesi içinde yer alan *Ephemerovirus* cinsinin (ICTV, 2024) en önemli üyelerinden birisi olup, morfolojik, antijenik ve moleküler özellikleri bakımından diğer rhab-

dovirüslerle benzerlik göstermekle birlikte kendine özgü yapısal ve genetik karakteristiklere sahiptir (Nandi ve Negi, 1999). Tipik bir rhabdovirüs morfolojisine sahip olan virüs, yaklaşık 180 nm uzunluğunda ve 75 nm genişliğinde, mermi şeklinde (bullet-shaped) zarlı bir virion yapısı göstermektedir (Nandi ve Negi, 1999). Virüsün zarlı yapısı çevresel koşullara karşı duyarlılığını artırsada, zar yüzeyinde bulunan ve konak hücreye girişte temel rol oynayan glikoprotein çıkıntıları enfektivite açısından kritik bir öneme sahiptir (Spickler, 2016).

Virüsün genomu negatif polariteli tek iplikçikli RNA'dan oluşmakta olup yaklaşık 15,0–15,2 kb uzunluğundadır ve klasik rhabdovirüslerde bulunan N, P, M, G ve L genlerinin yanı sıra ephemerovirüslere özgü ek gen ürünleri kodlamaktadır (He ve ark., 2016). Genomik organizasyon incelendiğinde yapısal proteinlerin virüsün replikasyonu, montajı ve yayılımı açısından temel görevleri üstlendiği; buna ek olarak G proteini aşağı akımında yer alan GNS, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β ve γ olarak adlandırılan ek okuma çerçevelerinin virüsün biyolojisine katkı sağladığı anlaşılmaktadır (He ve ark., 2016). Bu ek proteinlerin fonksiyonları tamamen aydınlatılmış olmamakla birlikte viral replikasyonun düzenlenmesi, immün yanıtın kaçış ve vektör-konak adaptasyonunda rol oynadıkları düşünülmektedir (Pyasi ve ark., 2025). Virüsün genetik yapısının bu kadar karmaşık olması, ephemerovirüslerin evrimsel süreçte farklı ekolojik ortamlara uyum sağlamak üzere geliştirdiği stratejilerin bir yansıması olarak değerlendirilmektedir (Trinidad ve ark., 2014).

Virüsün G glikoproteini, genomun en değişken bölgelerinden biri olup nötralizan antikor yanıtı açısından en kritik epitopları içermektedir (Walker ve Klement, 2015). Bu nedenle G proteinindeki aminoasit değişiklikleri suşların antijenik yapısını değiştirebilir ve aşı koruyuculuğu üzerinde önemli etkilere yol açabilir (Lee, 2019). Lipid zarın yüzeyinde yer alan G glikoproteini, hem viral tutunma ve hücre içi füzyon mekanizmalarında kritik bir rol oynamakta hem de nötralizan antikorların ana hedefi olması nedeniyle virüsün en önemli antijenik determinantı olarak kabul edilmektedir (Walker ve Klement, 2015). G proteininin sergilediği antijenik değişkenlik, hem virüsün immünolojik kaçış mekanizmalarını desteklemesi hem de aşı geliştirme süreçlerinde karşılaşılan zorlukların ana kaynağı olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır (Lee, 2019). Dünya genelinde yapılan filogenetik çalışmalar *Ephemerovirus febris* suşlarının Afrika, Orta Doğu, Asya ve Avustralya kladları olmak üzere dört ana genetik gruba ayrıldığını göstermektedir (Trinidad ve ark., 2014). Bu kladlar arasında özellikle G proteini bölgesinde belirgin farklılıklar rapor edilmiş olup genetik varyasyonun bölgesel vektör baskısı, ekolojik koşullar ve hayvan hareketliliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (He ve ark., 2016). Suş farklılıklarının yalnızca antijenik yapıyı değil, virüsün yayılma hızını ve enfeksiyonun klinik tablosunu da etkileyebildiği bildirilmektedir (Pyasi ve ark., 2025).

Türkiye’de 2020 yılında görülen BEF salgınında elde edilen virus izolatlarının moleküler karakterizasyonu, virüsün Orta Doğu kladı ile yüksek genetik benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Karayel-Hacıoğlu ve ark., 2021). Bu bulgu, Türkiye’deki salgınların kaynağı konusunda sınır aşan vektör hareketleri ve bölgesel virüs dolaşımının önemli rol oynadığını desteklemektedir (Tonbak ve ark., 2013). Ayrıca Türkiye’deki saha örneklerinde G proteini bölgesinde tespit edilen bazı nokta mutasyonlarının, virüsün antijenik özelliklerini etkileyebilecek potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (Karayel-Hacıoğlu ve ark., 2021). Suşlar arasındaki varyasyonların klinik şiddet, bulaşma hızı ve immünolojik yanıt üzerinde farklı etkiler oluşturması, bu virüsün moleküler düzeyde detaylı izlenmesini zorunlu kılmaktadır (Pyasi ve ark., 2025).

Virüsün moleküler evrimi yalnızca konak türleri ile ilişkili değildir; aynı zamanda vektör popülasyonlarının çeşitliliği, iklimsel baskı ve ekolojik değişiklikler de virüsün genetik yapısını şekillendirmektedir (Trinidad ve ark., 2014). Virüsün zaman içinde yeni mutasyonlar sergilemesi, farklı ekosistemlerde persistansı sağlayan önemli bir adaptasyon mekanizmasıdır (He ve ark., 2016). Bu nedenle *Ephemerovirus febris*, hem yapısal hem de genetik düzeyde dinamik bir virolojik profil sunmakta ve bu durum hastalığın kontrolünü güçleştiren başlıca faktörlerden birisi olmaktadır (Walker ve Klement, 2015).

3. EPİDEMİYOLOJİ

BEF, tropikal ve subtropikal iklim kuşaklarında yayılım gösteren tipik bir arboviral hastalık olup, epidemiyolojik yapısı büyük ölçüde vektör popülasyonlarının biyolojisi, çevresel faktörler, hayvan hareketliliği ve iklim değişikliği ile belirlenmektedir (Walker ve Klement, 2015). Hastalığın dünya genelindeki dağılımı incelendiğinde Afrika, Orta Doğu, Asya ve Avustralya’nın başlıca etkilenen bölgeler olduğu görülmektedir. BEF, özellikle 38° kuzey ve 36° güney enlemleri arasında yer alan sıcak iklim bölgelerinde enzootik karakter göstermekte ve muson iklimi, yüksek nem ve mevsimsel yağış değişimleri hastalığın ortaya çıkışını doğrudan etkilemektedir (Lee, 2019). Bu nedenle BEF’in epidemiyolojik deseni, yalnızca viral özellikler üzerinden değil, aynı zamanda çevresel değişkenler ve vektör davranışları üzerinden de şekillenen çok boyutlu bir yapıya sahiptir.

Asya kıtasında Japonya, Çin, Kore, Tayvan ve Hindistan gibi ülkelerde belirli aralıklarla geniş çaplı BEF salgınları bildirilmiştir (Lee, 2019). Bu bölgelerde salgınlar çoğu zaman yaz ve sonbahar aylarında yoğunlaşmakta, muson yağmurlarıyla birlikte artan nem oranı ve durgun su birikimleri vektör popülasyonlarında patlamalara yol açmaktadır. Orta Doğu’da ise İsrail, İran, Irak ve Türkiye önemli risk bölgeleri arasında yer almaktadır. Türkiye’de ilk BEF olguları 1985 yılında kaydedilmiş olup, 1999, 2005, 2008, 2012 ve 2020 yıllarında daha belirgin epizootik dalgalar yaşanmıştır (Tonbak ve ark., 2013;

Karayel-Hacıoğlu ve ark., 2021). 2012 yılındaki geniş çaplı Türkiye salgınında hastalığın özellikle sıcak ve sulama alanlarının yoğun olduğu bölgelerde daha yüksek insidans gösterdiği rapor edilmiştir (Tonbak ve ark., 2013). 2020 salgınında ise virüsün Orta Doğu kladiyla genetik benzerlik gösterdiği ortaya konularak, bölgesel dolaşımın ve sınır aşan vektör hareketlerinin önemi bir kez daha vurgulanmıştır (Karayel-Hacıoğlu ve ark., 2021).

BEF'in epidemiyolojisinde en kritik unsurlardan birisi vektör ekolojisi- dir. Virüsün başlıca vektörleri *Culicoides* spp. olmakla birlikte bazı sivrisinek türlerinin de enfeksiyonun taşınmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (Stokes ve ark., 2020). *Culicoides* türlerinin biyolojisi yüksek nem, organik maddece zengin toprak ve durgun su birikimleriyle doğrudan ilişkilidir; bu nedenle tarımsal sulama yapılan bölgelerde vektör yoğunluğu hızla artabilmektedir (Ayvazoglu ve Demir, 2022). Vektörlerin rüzgar hareketleri ile uzun mesafelere taşınabilmeleri de, salgınların bir bölgede başlayıp kısa sürede geniş alanlara yayılmasına neden olabilmektedir (Walker ve Klement, 2015). Vektör popülasyonları mevsimsel dinamizm sergilediği için BEF vakaları yıl içinde belirli dönemlerde pik yapar ve bu pikler çoğunlukla sıcak ve nemli dönemlerle çakışır (Lee, 2019).

Epidemiyolojik riskin değerlendirilmesinde iklim değişikliği giderek daha önemli bir değişken haline gelmiştir. Küresel sıcaklık artışı, yağış rejimlerindeki değişiklikler ve nem oranının yükselmesi, hem vektörlerin yaşam döngüsünü hem de virüsün çevresel stabilitesini etkileyerek BEF için uygun ekolojik alanların genişlemesine neden olmaktadır (Pyasi ve ark., 2025). Türkiye'de yapılan son çalışmalar, sulama projelerinin yoğun olduğu bölgelerde vektör sayısının arttığını ve bunun BEF insidansı ile pozitif bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (Özyörük ve ark., 2025). Bu durum, insan kaynaklı çevresel değişikliklerin de hastalığın yayılımında iklim kadar belirleyici olabileceğine işaret etmektedir.

İklim değişikliğine bağlı sıcaklık anomalileri, aşırı yağışlar veya yağış eksikliği gibi faktörler vektör davranışları üzerinde doğrudan etki oluşturmaktadır. Örneğin, kuraklık dönemlerini izleyen ani yağış artışları, *Culicoides* larvaları için ideal üreme ortamları oluşturmakta ve birkaç hafta içinde vektör popülasyonunda dramatik artışlara yol açabilmektedir (Lee, 2019). Benzer şekilde, ortalama sıcaklığın 15°C'nin üzerine çıktığı bölgelerde vektör aktivitesi belirgin şekilde yükselmekte ve bu durum BEF'in ortaya çıkması için kritik bir eşik oluşturmaktadır (Walker ve Klement, 2015). Bu nedenle epidemiyolojik risk analizlerinde sadece mevcut iklim koşulları değil, yaklaşan mevsimsel değişimler ve uzun dönem iklim projeksiyonlarının da dikkate alınması gerekmektedir. Hayvan hareketliliği de BEF'in coğrafi yayılımında önemli bir rol oynamaktadır. Enfekte hayvanlarda viremi süresi kısa seyretse de, ticari hayvan taşımacılığı virüsün yeni coğrafyalara yayılımında önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (Walker, 2005). Özellikle vektör po-

pülasyonlarının aktif olduğu dönemlerde yapılan hayvan sevkیاتları, bölgesel epidemilerin tetikleyicisi olabilir. Ayrıca, BEF'in subklinik enfeksiyon oluşturabildiği bazı durumlar, hastalığın fark edilmeden yayılmasına zemin hazırlayabilmektedir (Lee, 2019).

Literatürdeki bu bilgiler ışığında BEF'in epidemiyolojisi; vektör biyolojisi, coğrafi koşullar, iklimsel dinamikler, hayvan hareketliliği ve viral genetik çeşitliliğin birleştiği karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu nedenle BEF'in izlenmesi ve kontrolü, yalnızca klinik hastalık vakalarının değerlendirilmesiyle değil, aynı zamanda vektör ekolojisi, çevresel değişimler ve iklim modellerinin bütüncül bir şekilde analiz edilmesiyle mümkün olacaktır.

4. PATOGENEZ, KLİNİK BULGULAR VE İMMÜN YANIT

BEF enfeksiyonunun patogenezi; virüsün konağa girdikten sonra hızla çoğalması, konak immün sisteminin buna karşı verdiği güçlü ancak kısa süreli yanıt ve ortaya çıkan sistemik inflamasyonun klinik belirtileri şekillendirmesiyle karakterizedir (Nandi ve Negi, 1999). Enfeksiyon çoğunlukla vektör aracılığıyla gerçekleştiği için virüs, deriden giriş yaptıktan sonra hızla dolaşıma karışmakta ve sınırlı süreli bir viremi oluşturarak hedef dokulara yayılmaktadır (Walker ve Klement, 2015). Hücre içine giriş sürecinde virüsün G glikoproteini, reseptör bağlanması ve endositoz mekanizmalarının aktive edilmesinde temel rol oynar ve bu süreç virüsün konağa adaptasyonu açısından kritik öneme sahiptir (Lee, 2019). Replikasyon sitoplazmada gerçekleşir ve L proteininin RNA-bağımlı RNA polimeraz aktivitesi sayesinde viral genom ve mRNA sentezi kısa sürede tamamlanır (He ve ark., 2016). Replikasyon olan virüs partikülleri hücre zarından tomurcuklanarak salınır ve enfeksiyonun akut karakterini belirleyen hızlı yayılım mekanizması böylece şekillenir (Pyasi ve ark., 2025).

Virüse karşı gelişen immün yanıt, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın hızlı ve yoğun şekilde devreye girmesiyle belirlenir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinde belirgin bir artış görülür ve bu artış hayvanda ateş, depresyon, iştahsızlık ve genel bir sistemik inflamasyon tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (Lee, 2019). Bu sitokin fırtınası, BEF'in tipik bifazik ateş paterniyle ilişkilidir ve iki dalga halinde gelişen ateş yükselmeleri immün yanıtın dinamik yapısını yansıtır (Nandi ve Negi, 1999). Doğal bağışıklık yanıtının özellikle makrofaj ve nötrofil aktivasyonu üzerinden şekillendiği, antijen sunumu ve inflamatuvar hücre göçünün enfeksiyon seyrini belirlediği gösterilmiştir (Ashraf ve ark., 2023). Bununla birlikte hücresel immün yanıtın görece zayıf olduğu, enfeksiyonun kontrolünde esas görevin humoral bağışıklığa ait olduğu bilinmektedir (Pyasi ve ark., 2025). Enfeksiyonu takiben gelişen nötralizan antikor yanıtı çoğunlukla G glikoproteinine yöneliktir ve oluşan immünite kısa sü-

reli olmasına rağmen tekrar enfeksiyon riskini büyük ölçüde azaltmaktadır (Walker ve Klement, 2015).

Klinik belirtilerin ortaya çıkışı, doğrudan viral replikasyondan çok sistemik inflamatuvar yanıtın neden olduğu fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Hastalığın en erken belirtilerinden birisi olan ani ateş yükselmesi, sitokin salınımına bağlı hipotalamik yanıtla ilişkilidir ve genellikle hastalığın başlangıcından itibaren birkaç saat içinde ortaya çıkar (Lee, 2019). Ateşi takip eden kas sertliği, topallık ve hareket güçlüğü, virüsün kas dokusunda sınırlı replike olmasına rağmen inflamasyonun neden olduğu ödem, metabolik stres ve elektrolit değişiklikleriyle açıklanmaktadır (Nandi ve Negi, 1999). Bu nedenle BEF literatürde “stiff sickness-sertlik hastalığı” olarak da anılmaktadır. Kas-iskelet bulguları genellikle 24–48 saat içinde en yüksek şiddetine ulaşır ve hastalığın akut dönemini karakterize eder (Pyasi ve ark., 2025).

Solunum sistemi belirtileri daha az yaygın olmakla birlikte bazı hastalarda taşipne, dispne ve akciğer ödemi görülebilir; bu bulgular inflamasyonun damar geçirgenliğini artırarak sıvı dengesini bozmasıyla ilişkilidir (Ashraf ve ark., 2023). Özellikle ağır vakalarda kardiyak fonksiyonlarda geçici bozukluklar, taşikardi ve dolaşım yetmezliği belirtileri kaydedilmiştir (Pyasi ve ark., 2025). Nörolojik bulgular ise nadir görülmekle birlikte ataksi, tremor ve geçici paralizi gibi belirtiler biçiminde ortaya çıkabilir; bunlar periferik sinir fonksiyonunun inflamatuvar süreçler tarafından etkilenmesiyle açıklanmaktadır (Lee, 2019). Laktasyondaki ineklerde süt veriminin ani şekilde düşmesi BEF’in en dikkat çekici ekonomik etkilerinden biridir ve bu durum viral replikasyondan çok sistemik inflamasyonun metabolik dengeyi bozmasıyla ilişkilidir (Ayyazoglu ve Demir, 2022). Enfeksiyon sürecinde iştah azalması, enerji metabolizmasında bozulma ve hipotermik yanıtlar, hayvanın fizyolojik kapasitesini düşürmekte ve klinik tabloyu ağırlaştırabilmektedir (Pyasi ve ark., 2025).

Genel olarak BEF patogenezi hızlı viral çoğalma, güçlü ancak kısa süreli immün yanıt ve inflamasyon aracılığıyla şekillenen sistemik değişikliklerin birleşiminden oluşan dinamik ve çok boyutlu bir süreçtir. Klinik belirtiler genellikle 48–72 saat içinde gerilese de üretim kayıpları daha uzun süre devam edebilmekte ve bu durum BEF’in veteriner hekimlik açısından önemini artırmaktadır (Walker ve Klement, 2015).

5. TANI VE KONTROL

BEF tanısında klinik belirtiler çoğu zaman hastalığın karakteristik akut seyri nedeniyle oldukça yol göstericidir; ani ateş yükselmesi, kas sertliği, topallık ve iştahsızlık gibi bulgular hastalığın sahada fark edilmesini kolaylaştırmaktadır (Nandi ve Negi, 1999). Ancak klinik bulguların sığırların diğer ateşli hastalıklarıyla karışabilmesi nedeniyle laboratuvar doğrulaması özellikle salgın dönemlerinde büyük önem taşır (Walker ve Klement, 2015). Vi-

reminin kısa sürmesi nedeniyle virüsün izolasyonu pratikte sınırlı bir tanısal değere sahiptir (Lee, 2019). Günümüzde BEF tanısında en duyarlı yöntem, viremi döneminde alınan kan örneklerinde gerçekleştirilen ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) testidir ve bu test virüsün genomik RNA'sının hızlı ve güvenilir şekilde saptanmasına olanak sağlamaktadır (Ashraf ve ark., 2023). Serolojik yöntemler ise enfeksiyonun akut döneminden sonraki süreçte değer kazanır; virus nötralizasyon testi (VNT) ve ELISA, özellikle sürü bağışıklığının değerlendirilmesinde ve enfeksiyonun geçirilip geçirilmediğinin belirlenmesinde sık kullanılan yöntemlerdir (Walker ve Klement, 2015). Son yıllarda non-strüktürel proteinlere karşı gelişen antikorları hedefleyen testlerin enfekte hayvanların aşıları hayvanlardan ayrılmasında kullanılabileceği bildirilmiştir (Pyasi ve ark., 2025).

BEF kontrolünde en kritik noktalardan biri vektör yönetimidir çünkü hastalığın yayılımı doğrudan *Culicoides* cinsi sinekler ve bazı sivrisinek türleriyle ilişkilidir (Stokes ve ark., 2020). Vektör yoğunluğunun azaltılması amacıyla durgun su birikimlerinin kontrol altına alınması, sulak alanların drenajının sağlanması, ahırların sinekliklerle kapatılması ve insektisit uygulamalarının mevsimsel yoğunluk gözetilerek yapılması önem taşımaktadır (Walker ve Klement, 2015). Ancak *Culicoides* türlerinin küçük boyutları, geniş yayılım kabiliyeti ve rüzgarla uzun mesafeler kat edebilmesi vektör kontrolünü oldukça güçleştirmektedir. Bu nedenle BEF kontrolünde yalnızca insektisit uygulamalarına dayanmak yeterli olmamakta, çevresel yönetim ve sürü bazlı koruyucu önlemlerle birleştirilmesi gerekmektedir (Lee, 2019).

Sürü yönetimi ve biyogüvenlik uygulamalarının güçlendirilmesi BEF'in hem giriş riskini azaltmak hem de sürü içinde yayılımını sınırlamak açısından önemlidir. Özellikle vektör aktivitesinin yüksek olduğu mevsimlerde hayvan hareketlerinin sınırlandırılması, yeni hayvanların karantinaya alınması ve riskli bölgelere yakın işletmelerde düzenli sağlık taramalarının uygulanması önerilmektedir (Ayvazoğlu ve Demir, 2022). Yeterli barınak hijyeni, organik madde birikiminin azaltılması ve gölgelik alanlarda vektörlerle temasın azaltılması da ek koruyucu stratejilerdendir (Pyasi ve ark., 2025). Ayrıca yüksek verimli süt sığırlarında BEF'in yaratacağı ekonomik kayıplar göz önünde bulundurulduğunda, sürü bazlı risk değerlendirmesi yapılması ve çevresel faktörlerin izlenerek olası salgın dönemlerine hazırlıklı olunması kritik önem taşır (Lavon ve ark., 2023).

Aşılama stratejileri BEF ile mücadelede en etkili yöntemlerden birisidir ve birçok ülkede mevsimsel olarak uygulanan aşı programlarıyla hastalığın şiddeti ve görülme sıklığı önemli ölçüde azaltılmaktadır (Walker ve Klement, 2015). Hem inaktif hem de attenüe aşılarda kullanılmakla birlikte, bu aşılarda koruyuculuk sürelerinin sınırlı olması ve bölgesel suş farklılıklarının aşı etkinliğini etkileyebilmesi önemli kısıtlardır (Lee, 2019). Özellikle G glikoproteinindeki genetik varyasyonlar nötralizan antikor yanıtını doğrudan etkile-

yerek, bazı suşlarda aşının koruyuculuğunun azalmasına yol açabilmektedir (He ve ark., 2016). Bu nedenle aşı geliştirme çalışmalarında bölgesel suşların genetik olarak izlenmesi ve aşı formülasyonlarının buna göre güncellenmesi gerekmektedir (Karayel-Hacioğlu ve ark., 2021). Yeni nesil aşı araştırmaları arasında rekombinant alt birim aşıları, vektör bazlı aşı adayları ve daha uzun süreli bağışıklık sağlamayı hedefleyen modern formülasyonlar yer almaktadır (Pyasi ve ark., 2025).

Geleceğe yönelik kontrol stratejilerinde iklim değişikliği ve vektör ekolojisindeki değişkenliklerin dikkate alınması zorunludur. Artan sıcaklıklar ve yağış düzensizlikleri, vektör popülasyonlarını genişleterek BEF'in daha önce görülmediği bölgelere taşınmasına yol açabilir (Özyörük ve ark., 2025). Bu nedenle BEF kontrol programları sadece mevcut epidemiyolojik örüntülere değil, iklim projeksiyonlarına ve çevresel değişimlere dayalı erken uyarı sistemlerine de entegre edilmelidir (Pyasi ve ark., 2025).

Bu bilgiler ışığında BEF'in etkin biçimde kontrolü, tanısal doğruluk, vektör yönetimi, biyogüvenlik önlemleri ve etkili aşılama stratejilerinin eş zamanlı uygulanmasını gerektiren bütüncül bir yaklaşıma dayanır. Bu unsurların her biri tek başına etkili olsa da BEF'in karmaşık epidemiyolojisi nedeniyle koordineli ve çok katmanlı kontrol stratejileri gereklidir (Walker ve Klement, 2015).

6. EKONOMİK ÖNEM

BEF, düşük mortalite oranına sahip olmasına rağmen özellikle süt sıgırı işletmelerinde ciddi ekonomik kayıplara yol açan bir enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir (Walker ve Klement, 2015). Hastalığın ekonomik etkisinin yüksek olmasının başlıca nedeni, vaka başına işgücü kaybının kısa sürede fakat yoğun olarak ortaya çıkması ve sürü düzeyinde enfeksiyonun hızla yayılmasıdır (Ayvazoğlu ve Demir, 2022). Enfekte hayvanlarda görülen ani kondisyon kaybı, kas sertliği, iştahsızlık ve hareket kısıtlılığı üretim verimliliğini önemli ölçüde azaltmakta, özellikle süt sığırlarında laktasyon performansında belirgin düşüşe neden olmaktadır (Lavon ve ark., 2023). Klinik bulgular genellikle 2–4 gün içinde gerilemesine rağmen süt verimindeki kayıp haftalarca devam edebilmekte ve bu durum işletme ekonomisine kalıcı bir yük oluşturmaktadır (Lee, 2019). Hastalığın toplam ekonomik etkisi değerlendirildiğinde; üretim kayıplarının yanı sıra tanı, tedavi ve kontrol stratejilerine ayrılan bütçenin de maliyetin önemli bir bileşeni olduğu görülmektedir (Ayvazoğlu ve Demir, 2022). Enfekte hayvanlarda görülen geçici paraliz, topallık ve kas-iskelet sistemi ağrıları nedeniyle ilaç kullanımında artış olmakta, işgücü gereksinimi çoğalmakta ve ciddi işletme içi zaman kayıpları yaşanmaktadır (Pyasi ve ark., 2025). Ayrıca viral enfeksiyonun sürü içinde hızlı yayılması nedeniyle saha hekimliği maliyetleri, laboratuvar testleri ve

acil aşılamlar ekonomik zararı artıran ek etkenlerdendir (Walker ve Klement, 2015). Salgın dönemlerinde üretim kaybının işletme gelirleri üzerindeki etkisinin, doğrudan hastalık maliyetlerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Lavon ve ark., 2023).

Türkiye’de 2012 ve 2020 yıllarında yaşanan büyük çaplı BEF salgınları, hastalığın ekonomik boyutunu daha görünür hale getirmiştir (Tonbak ve ark., 2013; Karayel-Hacıoğlu ve ark., 2021). 2012 salgınında, özellikle sıcak ve sulama alanlarının yoğun olduğu bölgelerde hayvanların büyük bir kısmında klinik enfeksiyon belirtileri ortaya çıkmış ve sürülerin %40–80’inde geçici üretim kaybı tespit edilmiştir (Tonbak ve ark., 2013). 2020 yılındaki salgında ise virüsün Orta Doğu kladıyla yüksek benzerlik gösterdiği ve bölgesel dolaşımın ekonomik riskleri artırdığı bildirilmiştir (Karayel-Hacıoğlu ve ark., 2021). Türkiye ekonomisi açısından değerlendirildiğinde, özellikle süt sektöründe BEF’in yıllık toplam kaybının milyonlarca lira seviyesine çıkabildiği belirtilmektedir (Ayyazoğlu ve Demir, 2022). Saha bulguları incelendiğinde BEF’in akut klinik tablosu nedeniyle hayvanların kısa süreli işlev kaybına uğradığı, özellikle iş gücü gerektiren tarımsal faaliyetlerde sığırların verimliliğinin belirgin şekilde azaldığı bildirilmektedir (Nandi ve Negi, 1999). Çiftlik düzeyinde hayvanların istirahatete çekilmesi, yem tüketiminin azalması ve hareket kısıtlılığı nedeniyle metabolik dengenin bozulması, enfeksiyonun klinik seyrini ve iyileşme süresini doğrudan etkilemektedir (Ashraf ve ark., 2023). BEF’in akut seyri genellikle 48–72 saat içinde gerilese de hayvanların normal kondisyonlarına dönmesi daha uzun bir süre almakta, bu da özellikle yüksek verimli süt ineklerinde ekonomik kayıpların artmasına yol açmaktadır (Lee, 2019). Hastalığın genç hayvanlarda daha hafif seyretmesine karşın yetişkin ve yüksek verimli hayvanlarda daha belirgin klinik belirtiler oluşturmaları, ekonomik etkinin sürü yapısına göre farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Walker ve Klement, 2015). Laktasyondaki hayvanlarda görülen süt verimi düşüşü çoğu zaman %10–50 arasında değişebilmekte ve bu kayıp bazı durumlarda laktasyon döneminin sonuna kadar telafi edilememektedir (Lavon ve ark., 2023). Besi sığırlarında ise iştahsızlık ve kilo kaybı, üretim sürecinde gecikmelere yol açmakta ve karkas kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Pyasi ve ark., 2025). Hastalığın ekonomik etkisi yalnızca doğrudan üretim kayıpları ve tedavi giderleriyle sınırlı kalmamakta, aynı zamanda işletmelerde uzun vadeli yönetim stratejilerini de etkilemektedir. Örneğin salgın yaşanan bölgelerde üreticiler daha yüksek biyogüvenlik yatırımları yapmak zorunda kalmakta, vektör kontrolü için ek maliyetler ortaya çıkmakta ve aşı uygulamalarının yıllık tekrarı işletme giderlerini artırmaktadır (Ayyazoğlu ve Demir, 2022). Uluslararası düzeyde ise BEF’in ticari hayvan hareketliliğini kısıtlaması, bölgesel ekonomi için dolaylı kayıplara yol açabilmektedir (Walker ve Klement, 2015).

Böylelikle BEF, kısa süreli klinik seyri nedeniyle çoğu zaman hafife alın-

sa da sürü bazında yüksek morbiditeye yol açması, üretim kayıplarını artırması ve kontrol maliyetlerinin yüksekliği nedeniyle önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır (Pyasi ve ark., 2025). Saha bulguları ve epidemiyolojik veriler değerlendirildiğinde, BEF'in özellikle iklim değişikliği ve vektör artışıyla birlikte gelecekte daha geniş alanlarda etkili olabileceği ve ekonomik zararların daha belirgin hale gelebileceği öngörülmektedir (Özyörük ve ark., 2025).

7. MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİ VE EVRİMSEL DİNAMİKLER

BEF etkeni, genetik çeşitliliği ve bölgesel olarak farklı kladlara ayrılmasıyla dikkat çeken arboviral patojenlerden birisidir ve bu çeşitlilik virüsün evrimsel süreçte maruz kaldığı ekolojik, vektörel ve konak temelli seleksiyon baskılarını yansıtmaktadır (Trinidad ve ark., 2014). Filogenetik analizler izolatların genel olarak dört ana genetik gruba ayrıldığını göstermektedir: Afrika kladı, Orta Doğu kladı, Asya kladı ve Avustralya kladı (He ve ark., 2016). Bu kladlaşma, virüsün tarihsel yayılım yollarını, coğrafi hareketliliğini ve vektör-konak adaptasyon süreçlerini anlamak açısından önemli ipuçları sunmaktadır (Walker ve Klement, 2015). Her bir klad kendi içinde belirli genetik varyasyonlar barındırmakta ve bu varyasyonlar özellikle G glikoproteini bölgesinde yoğunlaşarak virüsün antijenik özelliklerini doğrudan etkilemektedir (Trinidad ve ark., 2014). G glikoproteini, virüsün konak hücre reseptörlerine bağlanmasını sağlayan temel yapısal protein olup aynı zamanda nötralizan antikorların başlıca hedefidir; bu nedenle filogenetik çeşitlilik özellikle bu protein üzerinden izlenmektedir (He ve ark., 2016). Çevresel baskılara, vektör popülasyonlarının farklılığına ve bölgesel iklim koşullarına bağlı olarak bu proteinde meydana gelen mutasyonlar viral yayılım hızını, konak adaptasyonunu ve aşılar karşı duyarlılığı etkileyebilmektedir (Pyasi ve ark., 2025). Avustralya'da yapılan kapsamlı analizlerde, bölgedeki izolatların zaman içerisinde belirli mutasyon kalıpları edindiği ve bu mutasyonların vektör davranışları ile coğrafi faktörlerin bir sonucu olarak şekillendiği gösterilmiştir (Trinidad ve ark., 2014). Benzer şekilde Asya bölgesindeki suşların da farklı genetik çizgilere ayrıldığı ve bazı suşlarda daha belirgin antijenik farklılaşma görüldüğü bildirilmektedir (Lee, 2019).

Türkiye'de elde edilen virüs izolatlarına yönelik yapılan filogenetik çalışmalar, özellikle 2020 salgınında saptanan virüsün Orta Doğu kladıyla yüksek benzerlik taşıdığını ortaya koymuştur (Karayel-Hacıoğlu ve ark., 2021). Bu durum, virüsün Türkiye'ye girişinin büyük olasılıkla bölgesel vektör hareketleri, hayvan ticareti veya rüzgarla taşınan *Culicoides* türleri aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir (Tonbak ve ark., 2013). Coğrafi yakınlık ve benzer iklim koşulları, Orta Doğu'daki viral suşların Türkiye'de dolaşımının devam edebileceğini düşündürmektedir (Özyörük ve ark., 2025). Türkiye'deki izolatlarda tespit edilen G proteini mutasyonlarının bazıları, virüsün antijenik özelliklerini etkileyebilecek potansiyele sahiptir ve bölgesel aşı geliştirme stratejilerinin bu genetik bilgiler ışığında güncellenmesi gerektiğini gös-

termektedir (Karayel-Hacıoğlu ve ark., 2021). Etkenin evrimsel dinamiklerini şekillendiren en önemli faktörlerden biri vektör baskısıdır çünkü *Culicoides* türleri arasında görülen genetik ve ekolojik çeşitlilik virüsün farklı coğrafyalarda diğer vektör popülasyonlarına uyum sağlamasına olanak tanımaktadır (Stokes ve ark., 2020). Vektör türlerinin bölgesel dağılımı, iklim değişikliğiyle birlikte genişlemekte ve bu durum virüsün filogenetik ağacını doğrudan etkilemektedir (Pyasi ve ark., 2025). Sıcaklık artışları ve nem oranındaki değişiklikler vektörlerin yaşam sürelerini uzatmakta, üreme alanlarını genişletmekte ve virüsün yeni alanlara taşınmasını kolaylaştırmaktadır (Walker ve Klement, 2015). Bu nedenle filogenetik çeşitlilik yalnızca viral mutasyon hızıyla ilişkili değildir; aynı zamanda vektör ekolojisi, konak yoğunluğu ve çevresel değişkenlerin karmaşık etkileşimini yansıtmaktadır (Lee, 2019). Virüsün zaman içinde gösterdiği genetik çeşitlenme, virüsün evrimsel adaptasyon kapasitesini de gözler önüne sermektedir. Virüsün farklı suşlarının aynı bölgede dolaşabilmesi, genetik rekombinasyon ihtimalini artırmakta ve bu durum yeni varyantların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (He ve ark., 2016). Özellikle G proteini bölgesinde gözlenen yüksek mutasyon oranı, virüsün bağışıklık yanıtından kaçış stratejilerinde önemli bir rol oynamaktadır (Pyasi ve ark., 2025). Bu nedenle virüsün evrimsel süreçleri, yalnızca genetik nükleotid dizi verilerine dayalı filogenetik analizlerle sınırlı kalmamalı; coğrafi ve zamansal yayılımı kapsayan geniş ölçekli moleküler epidemiyolojik yaklaşımlar ve immünolojik çalışmalarla birlikte değerlendirilmelidir (Trinidad ve ark., 2014).

Ayrıca virüsün evrimsel tarihinde vektör-konak adaptasyonunun büyük rol oynadığı düşünülmektedir çünkü virüsün farklı coğrafyalarda farklı *Culicoides* türlerine uyum sağladığı ve bu uyumun bölgesel suşların genetik profiline yansıdığı görülmektedir (Stokes ve ark., 2020). Konak türleri arasında da sınırlı düzeyde farklı adaptasyon işaretleri bulunmakta, özellikle mandalarda görülen daha hafif klinik seyrin evrimsel açıdan uzun süreli konak-virüs ilişkisini yansıttığı öne sürülmektedir (Nandi ve Negi, 1999).

Filogenetik ve evrimsel yapısı, virüsün geniş coğrafi alanlarda kalıcılığını sürdürmesini sağlayan dinamik ve çok boyutlu bir mekanizmadır. Genetik çeşitlilik, vektör ekolojisi, iklimsel değişimler ve hayvan hareketliliği virüsün evrimsel pratiğini şekillendiren temel unsurlardır (Walker ve Klement, 2015). Bu nedenle virüsün gelecekteki yayılımı ve kontrol stratejilerinin belirlenmesi açısından filogenetik çalışmalar önemli bir yol gösterici niteliği taşımaktadır (Pyasi ve ark., 2025).

8. SONUÇ

Bovine ephemeral fever hastalığı kısa süreli klinik seyrine rağmen; yüksek morbidite oranı, ciddi üretim kayıpları ve kontrolündeki güçlükler nedeniyle önemli bir hayvan sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Walker ve

Klement, 2015). Virüsün genetik çeşitliliği, vektör ekolojisi ve iklim değişikliğiyle ilişkili yayılım dinamikleri, hastalığın gelecekte daha geniş alanlarda ortaya çıkma riskini artırmaktadır (Pyasi ve ark., 2025). Tanı yöntemlerinde ilerlemelere rağmen kontrollü hayvan hareketleri, vektör yönetimi ve etkili aşılama programları sahadaki mücadelenin temelini oluşturmaktadır (Lee, 2019). Ekonomik kayıpların büyüklüğü, özellikle süt sığırları işletmelerinde virüsün etkili izlenmesi ve bölgesel sürü sağlığı programlarının güçlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Ayvazoğlu ve Demir, 2022).

KAYNAKÇA

- Akakpo A. J. (2015). Three-day fever. *Revue Scientifique et Technique*, 34(2), 532–533.
- Ashraf, R., Rashid, S., Riaz, M., Bajwa, M. S., Jamil, A., & Khalid, M. T. (2023). BEF. *One Health Triad, Unique Scientific Publishers, Faisalabad, Pakistan*, 1, 134–142.
- Ayvazoğlu, C., & Demir, P. A. (2022). Bovine Ephemeral Fever in Turkey and Its Economic Effect. *Van Veterinary Journal*, 33(3), 71–75.
- Spickler, A. R. (2016). *Bovine ephemeral fever*. The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University. https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine_ephemeral_fever.pdf
- He, C. Q., Liu, Y. X., Wang, H. M., Hou, P. L., He, H. B., & Ding, N. Z. (2016). New genetic mechanism, origin and population dynamic of bovine ephemeral fever virus. *Veterinary Microbiology*, 182, 50–56.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) (2024). Taxon name: *Ephemerovirus febris*. 28 Kasım 2025 tarihinde <https://ictv.global/taxonomy/> adresinden erişildi.
- Karayel-Hacıoğlu, I., Duran Yelken, S., Vezir, Y., Unal, N., & Alkan, F. (2021). Isolation and genetic characterization of bovine ephemeral fever virus from epidemic-2020 in Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, 53(2), 276.
- Lavon, Y., Ezra, E., Friedgut, O., & Behar, A. (2023). Economic aspects of BEF outbreaks in dairy cattle herds. *Veterinary Sciences*, 10(11), 645.
- Lee, F. (2019). Bovine ephemeral fever in Asia: Recent status and research gaps. *Viruses*, 11(412), 1–12.
- Nandi, S., & Negi, B. S. (1999). Bovine ephemeral fever: a review. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 22(2), 81–91.
- Özyörük, F., Özgünlük, İ., Turgut, S. İ., Şengül, Y., Yiğman, A. A., & Gülyaz, V. (2025). Environmental and breed-related determinants of bovine ephemeral fever outbreaks in southeastern Türkiye. *Veterinary Medicine and Science*, 11(2), e70257.
- Pyasi, S., Sahu, N. R., Mohanty, U., & Nayak, D. (2025). Bovine ephemeral fever: From underestimated illness to emerging threat-A review of pathogenesis, economic impact, and future control strategies. *Research in Veterinary Science*, 105904.
- Stokes, J. E., Darpel, K. E., Gubbins, S., Carpenter, S., Fernández de Marco, M. D. M., Hernández-Triana, L. M., ... & Sanders, C. (2020). Investigation of bovine ephemeral fever virus transmission by putative dipteran vectors under experimental conditions. *Parasites & Vectors*, 13(1), 597.
- Tonbak, S., Berber, E., Yoruk, M. D., Azkur, A. K., Pestil, Z., & Bulut, H. (2013). A

large-scale outbreak of bovine ephemeral fever in Turkey, 2012. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75(11), 1511–1514.

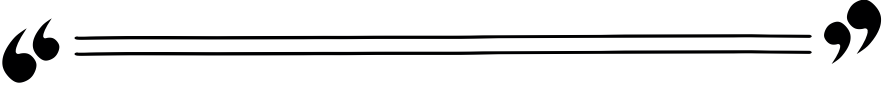
Trinidad, L., Blasdel, K. R., Joubert, D. A., Davis, S. S., Melville, L., Kirkland, P. D., ... & Walker, P. J. (2014). Evolution of bovine ephemeral fever virus in the Australian epizootic. *Journal of Virology*, 88(3), 1525–1535.

Walker, P. J. (2005). Bovine ephemeral fever in Australia and the world. *The World of Rhabdoviruses*, 57–80.

Walker, P. J., & Klement, E. (2015). Epidemiology and control of bovine ephemeral fever. *Veterinary Research*, 46, 124.



ATLARDA E VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR



Doğa Feray ALTUNSOY¹

Mehmet GÜLTEKİN²

¹ 0009-0007-4460-2918, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları ABD, Aydın, dogaaltunsoy@gmail.com

² 0000-0002-5197-2403, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Aydın, mgultekin@adu.edu.tr

Giriş

E vitamini, memeli dokularında başlıca yağda çözünen antioksidanlardan biri olup özellikle lipid peroksidasyonunun zincirleme yayılımını sınırlandırması, hücre zarı bütünlüğünü desteklemesi ve hücrel sinyalleşme/gene ekspresyonu gibi süreçleri modüle etmesi nedeniyle fizyolojik homeostazın sürdürülmesinde kritik role sahiptir (Herrera ve Barbas, 2001; Galli ve Azzi, 2010; Mustacich vd., 2007). Nöromusküler sistem, yüksek oksijen tüketimi ve zengin lipid içerikli membran yapıları nedeniyle oksidatif hasara karşı duyarlı olduğundan, E vitamini durumundaki bozulmalar sinir ve kas dokusunda fonksiyon kaybına yatkınlık yaratabilir. Nitekim α -tokoferol eksikliği ve/veya yetersizliği, iskelet kasında morfolojik değişiklikler ve membran bütünlüğüyle ilişkili bozulmalarla ilişkilendirilmiş; E vitamininin membran stabilizasyonu ve onarım süreçlerine katkısı farklı deneysel modellerde ortaya konmuştur (Howard vd., 2011; Bookbinder vd., 2019).

Atlarda E vitamini biyoyararlanımı ve klinik risk, büyük ölçüde beslenme yönetimi ve mera erişimi ile belirlenir. Taze yeşil ot, α -tokoferolün en önemli doğal kaynağı olarak kabul edilirken; hasat, işleme ve depolama süreçlerinde yemlerin tokoferol içeriğinin azalması, uzun süre ahırda barındırılan veya meraya erişimi kısıtlı atlarda eksiklik riskini artırmaktadır (McDowell, 1989; Bruhn ve Oliver, 1978; Finno, 2018). Bu durum, özellikle yoğun performans programları, kurak dönemler ve yönetimsel kısıtlılıklar altında serum α -tokoferol düzeylerinin düşmesiyle daha belirgin hale gelmekte; klinik pratikte serum düzeylerinin değerlendirilmesi ve riskli grupların izlenmesi koruyucu hekimlik açısından önem kazanmaktadır (Finno vd., 2012; Finno, 2018). Bununla birlikte, düşük E vitamini düzeyi bulunan her atın klinik belirti göstermemesi; genetik yatkınlık, eksikliğin süresi/şiddeti ve yaş gibi etmenlerin hastalık fenotipini belirlemesi nedeniyle, eksiklik-hastalık ilişkisinin tek boyutlu ele alınması uygun değildir (Aleman vd., 2011; Finno vd., 2013; Finno vd., 2015; Mohammed vd., 2007).

E vitamini eksikliği, atlarda üç temel nöromusküler tablo ile özellikle ilişkilendirilmiştir: at nöroaksonal distrofi/at dejeneratif miyeloensefalopati (NAD/EDM), at motor nöron hastalığı (EMND) ve vitamin E eksikliğine bağlı miyopati (VEM) (Finno ve Valberg, 2012; Burns ve Finno, 2018; Mohammed vd., 2007). Bu hastalıkların bir kısmında tanı anında geri dönüşü sınırlı nörodejeneratif lezyonlar bulunabilmesi ve etkili, kesin tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı; önleme stratejilerinin (mera erişimi, rasyon düzenlemesi, uygun formda E vitamini desteği) ve erken risk tanımlamasının önemini artırmaktadır (Finno, 2018; Finno ve Johnson, 2022). Bu bölümde, E vitamininin temel biyolojik mekanizmaları ve kas-membran bütünlüğündeki rolleri özetlendikten sonra, atlarda beslenme-temelli eksiklik dinamikleri ele alınacak; NAD/EDM, EMND ve VEM klinik bulgular, patogenezi, tanısal yaklaşım ve yönetim ilkeleri çerçevesinde bütüncül olarak değerlendirilecektir.

1.1. Vitamin E'nin tanımı ve moleküler mekanizmaları

Vitamin E terimi, dört tokoferol ve dört tokotrienol olmak üzere sekiz adet lipofilik doğal bileşiği kapsayan bir antioksidanlar grubunu tanımlar ve bu bileşikler α -, β -, γ - ve δ - izoformlarıyla sınıflandırılır (Mustacich vd., 2007). Biyolojik membranların hidrofobik lipid çift tabakasına yerleşebilen bu yapı, vitamin E'ye özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin membranlarda oksidatif hasara karşı “yerinde” koruyuculuk kazandırır. Vitamin E'nin en iyi bilinen işlevi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) başlattığı lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kesintiye uğratan zincir kırıcı antioksidan olarak görev yapmasıdır; böylece membran lipidlerinin oksidatif bozulması ve bunun ikincil sonuçları olan membran akışkanlığında artış, iyon geçirgenliğinde değişim ve hücrel homeostazın bozulması sınırlanır (Herrera ve Barbas, 2001; Galli ve Azzi, 2010). Bununla birlikte vitamin E'nin fizyolojik etkileri yalnızca antioksidan özellikleriyle sınırlı değildir; membran stabilizasyonu, hücrel madde taşınımı, hücre içi sinyalleşme ağları ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesi gibi daha geniş bir biyolojik etki spektrumu üzerinden hücrel yanıtları modüle ettiği bildirilmektedir (Herrera ve Barbas, 2001; Galli ve Azzi, 2010).

Vitamin E'nin moleküler düzeydeki düzenleyici mekanizmaları üç temel başlıkta toplanabilir (Mustacich vd., 2007). İlk olarak, karaciğerde bulunan α -tokoferol transfer proteini (α -TTP), özellikle α -tokoferolün seçici olarak tutulması, lipoproteinlere yüklenerek plazmaya salınması ve periferik dokulara dağıtımında belirleyici rol üstlenir. Bu seçicilik, farklı tokoferol/tokotrienol izoformları arasında dokulara taşınma ve biyolojik etkinlik açısından klinik olarak anlamlı olabilen farklılıkların ortaya çıkmasına zemin hazırlar (Mustacich vd., 2007). İkinci olarak, vitamin E'nin faz I ve faz II metabolizması, hem endojen eliminasyon dinamiklerini hem de olası ilaç-vitamin E etkileşimleri bağlamında klinik sonuçları etkileyebilecek bir çerçeve sunar. Üçüncü olarak ise ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları aracılığıyla vitamin E'nin safra yoluyla atılımının düzenlenmesi, plazma ve doku düzeylerinin sürdürülmesinde önemli bir kontrol basamağıdır (Mustacich vd., 2007). Bu üçlü düzenleyici sistem, vitamin E homeostazının “absorbsiyon-taşınma-dağılım-metabolizma-atılım” ekseninde bütüncül bir biyolojiye sahip olduğunu; dolayısıyla klinik eksiklik tablolarının yalnızca alım yetersizliğiyle değil, aynı zamanda biyoyararlanım ve dağılım basamaklarındaki farklılıklarla da şekillenebileceğini göstermektedir.

E vitamini, memeli hücrelerinde yağda çözünen baskın antioksidanlardan biri olarak kabul edilmekte; eksikliği organizmayı oksidatif hasara daha duyarlı hale getirerek özellikle yüksek oksidatif metabolizmaya sahip dokularda (sinir sistemi ve iskelet kası gibi) fonksiyonel kırılganlığı artırmaktadır (Hinchcliff vd., 2014; Bookbinder vd., 2019). Biyolojik olarak en etkin izoform olan α -tokoferol (α -TP), bu nedenle klinik uygulamada genellikle takviye for-

mu olarak tercih edilmekte; sentetik veya daha yüksek biyoaktiviteye sahip doğal formülasyonlar şeklinde kullanılabilmektedir (Siciliano vd., 1997; Pagan, 2005). Atlarda E vitamini eksikliğiyle ilişkilendirilen nöromusküler tablolar düşünüldüğünde, bu moleküler mekanizmaların klinik anlamı özellikle belirgindir: zincir kırıcı antioksidan kapasitenin azalması membran bütünlüğü ve hücrel sinyalleşme üzerinde olumsuz etkiler doğurabilir; buna bağlı olarak sinir-kas ekseninde geri dönüşü sınırlı nörodejeneratif değişiklikler gelişmeden önce vitamin E homeostazının korunması kritik önem taşır (Bokbinder vd., 2019; Hinchcliff vd., 2014).

1.2. Vitamin E'nin iskelet kası ve kas zarındaki rolleri

Kas dokusu ve kas yaşlanması üzerine yapılan çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma, E vitamininin iskelet kası yaşlanmasına karşı koruyucu etkileri olduğuna işaret etmektedir. Örneğin E vitamininin, miyoblastlarda stres kaynaklı ön yaşlanma (stress-induced premature senescence, SIPS) modelinde yaşlanma sürecini tersine çevirebildiği gösterilmiştir (Lim vd., 2013). Bu bulgu, E vitamininin kas hücreleri üzerinde potansiyel terapötik etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada ise Howard ve arkadaşları, E vitamininin miyoblast zarını lazer kaynaklı zedelenmeden korumaktan ziyade, zarın onarımına yardımcı olduğunu ortaya koymuştur (Howard vd., 2011).

İskelet kasında kasılma sırasında yoğun miktarda reaktif oksijen türü (reactive oxygen species, ROS) oluşmasına rağmen, yeterli düzeyde E vitamini bulunduğu kas hücreleri bu oksidatif strese rağmen canlılığını sürdürebilmektedir (Khor vd., 2014). Bu durum hem E vitamininin antioksidan kapasitesi hem de hücre zarının stabilizasyonu ve zar onarımındaki rolü ile ilişkilendirilmiştir. C2C12 miyoblastları kullanılarak yapılan bir çalışmada Howard ve meslektaşları, yalnızca antioksidan özelliğin zarar gören miyoblast zarını onarmak için tek başına yeterli olmadığını; α -tokoferolün, hidrofobik hücre zarındaki lipit-çözünür özellikleri sayesinde zar stabilizatörü olarak diğer antioksidanlara göre daha etkin olduğunu göstermiştir. Kromanol halkasını içeren baş grubunun, zar yüzeyindeki fosfolipid başlarına bağlanarak reaktif oksijen türlerini etkili şekilde temizleyebildiği bildirilmektedir (Howard vd., 2011).

Yaşla birlikte artan zar akıcılığı, plazma zarlarının kararsız hâle gelmesine ve zedelenmeye daha yatkın olmasına yol açmaktadır (Rafique vd., 2004). Bu nedenle E vitamini, özellikle yaşlanan ve sarkopenik kaslarda zar hasarının onarımı açısından plazma zarlarının stabilizatörü olarak ayrı bir öneme sahiptir. Lipid peroksidasyonunu önlemenin yanı sıra, E vitamininin negatif membran potansiyelini uyarak zar onarımında rol oynayan Ca^{2+} -tetikleme füzyon olaylarını indükleyebildiği belirtilmektedir (Howard vd., 2011).

Özetle, çeşitli deneysel modeller E vitamininin kas atrofisine karşı ko-

ruyucu mekanizmalarını ortaya koymakta; bu vitamin hem oksidatif stresle mücadele etme hem de plazma zarını stabilize etme kapasitesiyle öne çıkmaktadır. Ayrıca E vitamininin, farklı iskelet kası kaybı modellerinde inflamasyon, proteolizi ve apoptozu azaltan oksidatif olmayan etkileri de tanımlanmıştır (Khor vd., 2014).

1.3. Atlarda E vitamini, beslenme ve nöromusküler hastalıklarla ilişkisi

At sağlığı açısından bakıldığında, doğru beslenme ve yeterli E vitamini alımı nöromusküler fonksiyonların korunması için kritik öneme sahiptir. E vitamini, oksidatif stres ve serbest radikallerin neden olduğu hasarı sınırlayarak normal nörolojik fonksiyonun devamına katkıda bulunur. Taze yeşil çim, atlar için bu vitaminin en önemli doğal kaynağı olarak kabul edilmektedir (Finno, 2018). İşleme ile depolama süreci boyunca E vitamini konsantrasyonu azalır (McDowell, 1989). Atlarda E vitamini eksikliği çoğunlukla taze ota erişimin kısıtlı olmasına bağlı gelişir (Divers vd., 2006; Finno vd., 2012). Yoğun yarış programları, ahırda uzun süre kapalı kalma, aşırı kalabalık ve aşırı otlatma ya da kuraklık gibi çevresel koşullar, meraya erişimi sınırlandırarak α -tokoferol eksikliği riskini artırmaktadır.

Otun içindeki α -tokoferol içeriği birkaç aylık depolama süreci sonrasında azalmaya başlamakta; at yemleri ise çoğu zaman daha düşük biyoyararlanıma sahip sentetik α -tokoferol ile güçlendirilmektedir (Bruhn vd., 1978; Lewis, 1995). Bu nedenle, uzun süre yeşil ota erişimi olmayan atlar α -tokoferol eksikliği açısından belirgin risk altındadır. Serum α -tokoferol düzeyinin $>2 \mu\text{g/mL}$ olması genellikle referans aralığının alt sınırı olarak kabul edilir; ancak meraya çıkabilen çoğu atın serum α -tokoferol konsantrasyonu $3\text{--}7 \mu\text{g/mL}$ aralığında seyretmektedir (Finno vd., 2012).

Birçok çalışma, yeşil çime erişimi olmayan atlarda E vitamini eksikliğinin sık görüldüğünü ve bu eksikliğin üç önemli nöromusküler hastalığa—at nöroaksonal distrofi/at dejeneratif miyeloensefalopati (NAD/EDM), at motor nöron hastalığı (EMND) ve vitamin E eksikliğine bağlı miyopati (VEM)—yatkınlığı artırdığını ortaya koymuştur (Finno vd., 2012; Burns ve Finno, 2018; Mohammed vd., 2007). Bu hastalıkların tanısı çoğunlukla klinik belirtiler, diğer olası hastalıkların dışlanması ve düşük serum E vitamini konsantrasyonlarının birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (Finno, 2018). Bununla birlikte, E vitamini eksikliği olan tüm atlar, genetik yatkınlık, eksiklik süresinin uzunluğu ve yaş gibi bireysel faktörler nedeniyle her zaman klinik belirti göstermeyebilir (Mohammed vd., 2007; Aleman vd., 2011; Finno vd., 2013; Finno vd., 2015).

Vitamin E eksikliği ile ilişkili birçok hastalık için etkili bir tedavi seçeneğinin bulunmaması, bu hastalıkların önlenmesinin önemini artırmaktadır. Taze otlaklara erişimi olmayan atlarda rasyona E vitamini takviyesi yapılma-

sı önerilmektedir. Ulusal Araştırma Konseyi (NRC), atların vücut ağırlığına göre günlük 1–2 IU/kg E vitamini almasını önermektedir; bu da yaklaşık 450 kg ağırlığındaki bir at için günde 450–900 IU E vitamini takviyesi anlamına gelmektedir (Divers vd., 1994). Özellikle ileri yaşlı ve kurak mevsimlerde meraya erişimi kısıtlı atlarda, serum E vitamini düzeylerinin normal referans aralığı olan $>2 \mu\text{g/mL}$ 'nin altına inmesi E vitamini eksikliğine bağlı oluşabilecek hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (Finno, 2018).

2. ATLARDA E VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

E vitamini eksikliği atlarda özellikle nöromüsküler sistemi etkileyen bir dizi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında en iyi tanımlananlar; at nöroaksonal distrofi/at dejeneratif miyeloensefalopati (NAD/EDM), at motor nöron hastalığı (equine motor neuron disease, EMND) ve vitamin E eksikliğine bağlı miyopati (VEM)'dir. Bu hastalıkların bir kısmında E vitamini eksikliği tek başına belirleyici değil, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle birlikte rol oynayan önemli bir risk faktörüdür (Finno vd., 2012; Burns ve Finno, 2018; Mohammed vd., 2007).

Aşağıda bu hastalıklar kısaca klinik, patogeneze ve E vitamini ile ilişkileri açısından özetlenmiştir.

2.1. At nöroaksonal distrofi / at dejeneratif miyeloensefalopati (NAD/EDM)

At nöroaksonal distrofi (NAD) ve bunun beyin sapı–omurilik tutulumunu da içeren daha geniş formu olan at dejeneratif miyeloensefalopatisi (EDM), esas olarak genç atlarda görülen, E vitamini eksikliği ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklardır (Finno ve Johnson, 2022; Finno, 2018). At NAD'si, klinik olarak EDM'den ayırt edilemez. Nöroaksonal distrofi, sinir sisteminde seçili nöronların ve bunların aksonal uzantılarının morfolojik bir anormalligidir. At NAD'sinin, EDM'nin altta yatan temelini oluşturduğu ve iki hastalığın patofizyolojisinin büyük olasılıkla benzer olduğu kabul edilmektedir. Hem NAD hem de EDM'de histolojik lezyonlar, distrofik nöron ve aksonlar, vakuolizasyon ve sferoid oluşumundan meydana gelir (Beech, 1984); tek fark lezyonların dağılımıdır. Lezyonlar yalnızca lateral cuneate, medial cuneate ve gracilis çekirdekleriyle sınırlıysa hastalık NAD olarak sınıflandırılmıştır (Baumgartner vd., 1990). Buna karşın aksonal nekroz ve demiyelinizasyon dorsal ve ventral spinosebellar traktlara ve servikotorasik omuriliğin ventromedial funikulusuna kadar uzanıyorsa EDM tanısı konulmuştur (Liu vd 1983; Gandini vd., 2004; Mayhew vd., 1977; Blythe vd., 1991; Dill vd., 1989). NAD ve EDM ile uyumlu histolojik lezyonlar aynı hayvanda birlikte bulunabilmektedir (Aleman vd., 2011). Hastalığın ortaya çıkması için genetik yatkınlığın yanı sıra, özellikle yaşamın ilk yıllarında yetersiz E vitamini alımının kritik

rol oynadığı kabul edilmektedir.

Klinik olarak etkilenen atlar;

- Dengesiz yürüyüş,
- Ön ekstremiteleri aşırı ayırık ya da tam tersine çok yakın basma,
- Yokuş çıkma ve tepeleri aşmada güçlük,
- Yürürken ve dar dönüşler esnasında belirgin koordinasyon bozukluğu
- İstirahatte anormal ve geniş tabanlı duruş

gibi ataksi ve proprioseptif defisitleri yansıtan belirtiler sergiler. Klinik tablo hayvandan hayvana değişebilir; bazı bireylerde yalnızca hafif performans düşüklüğü söz konusuysen, bazılarında belirgin güçsüzlük ve ciddi koordinasyon bozukluğu görülebilir.

NAD/EDM, atlarda en sık bildirilen nörolojik hastalıklardan biri olup, özellikle 6-12 aylık yaştaki atlarda arka bacak koordinasyon bozukluğu, denge-sizlik ve performans kaybı söz konusu olduğunda ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Erken tanı ve E vitamini takviyesiyle bazı hayvanlarda klinik stabilizasyon sağlanabilse de gelişmiş nörodejeneratif lezyonların geriye döndürülmesi çoğu zaman mümkün değildir ve kesin tedavi seçeneği bulunmamaktadır (Finno, 2018; Finno ve Johnson, 2022). Bu nedenle, bu hastalıklarda en önemli yaklaşım risk altındaki yavru ve genç atlarda profilaktik E vitamini desteği ve yeterli mera erişiminin sağlanmasıdır.

2.2. At motor nöron hastalığı (Equine Motor Neuron Disease, EMND)

At motor nöron hastalığı (EMND), atlarda somatik alt motor nöronları hedef alan ve çoğunlukla ilerleyici seyir gösteren bir nörodejeneratif sendromdur (Cummings vd., 1990). Klinik olarak en sık erişkin ve ileri yaştaki atlarda görülür; epidemiyolojik değerlendirmelerde riskin yaşla birlikte arttığı, yaklaşık 16 yaş civarında en yüksek düzeye ulaştığı ve sonrasında azalma eğilimi gösterebildiği bildirilmiştir (Mohammed vd., 1993). Bu yaş dağılımı, hastalığın patobiyolojisinde “uzun süreli maruziyet/eksiklik” ve birikici hasar süreçlerinin önemine işaret eden bir bulgu olarak yorumlanmaktadır.

EMND’nin etiyopatogenezi tüm ayrıntılarıyla aydınlatılamamış olmakla birlikte, literatürde en güçlü biçimde desteklenen ilişki uzun süreli ve belirgin E vitamini (özellikle α - tokoferol) yetersizliği ile hastalık gelişimi arasındadır (Divers vd., 1994; de La Rue-Domenech vd., 1997; Finno, 2018). Bu bağlamda risk faktörleri; yaştan yanı sıra uzun süre ahırda tutulma ve yeşil meraya erişimin kısıtlanması, diyetle yetersiz doğal E vitamini (taze ot eksikliği) ve düzenli E vitamini desteğinin yapılmaması olarak öne çıkmaktadır (Divers vd., 1994; de La Rue-Domenech vd., 1997). Diyetin E vitamini yönünden yetersiz olmasıyla birlikte bazı mineral dengesizliklerinin de risk profilini etkileye-

bileceğine ilişkin veriler mevcuttur (Divers vd., 2006). Bu çerçevede EMND, tek bir nedene indirgenmeyen; ancak “uzun süreli düşük E vitamini düzeyi” etrafında kümelenen, yönetim ve beslenme bileşenleri güçlü bir hastalık modeli olarak ele alınmalıdır (Divers vd., 1994; Finno, 2018).

Klinik tablo tipik olarak yaygın kas fasikülasyonları/titremeler, belirgin kilo kaybı ve kas atrofisi (özellikle triseps, gluteal ve kuadriseps kas gruplarında), ayakta duruşu sürdürmekte zorlanma ve buna bağlı olarak sürekli ağırlık değiştirme, yerde yatma süresinde artış ile karakterizedir (Divers vd., 1992; Mohammed vd., 1994). Bazı olgularda baş ve boyun pozisyonunda düşüklük, genel halsizlik ve sabit duruşun sürdürülememesi nedeniyle sık pozisyon değiştirme dikkati çeker. Diz eklemlerinin tam kilitlenememesine bağlı arka bacaklarda bükülmeler görülebilir; bu bulgu, kronik güçsüzlük ve postüral stabilite kaybının klinik yansıması olarak değerlendirilmektedir (Divers vd., 1992; Mohammed vd., 1994). Hastalığın klinik spektrumu geniş olmakla birlikte, pratikte “ilerleyici zayıflık + kas atrofisi + fasikülasyon” üçlüsü EMND’yi düşündüren temel örüntüdür.

Kesin tanı, nekropside omuriliğin ventral boynuzlarında motor nöron dejenerasyonu ve kaybının gösterilmesine dayanır (Cummings vd., 1990). Ante-mortem tanıda amaç, klinik örüntüyü destekleyen kanıtların bir araya getirilmesidir. Bu kapsamda, spinal aksesuar sinirin ventral dalından biyopsi ile miyelinli akson dejenerasyonunun gösterilmesi veya sacrocaudalis dorsalis medialis kas biyopsisinde özellikle tip I kas liflerinde nörojenik atrofi paterninin saptanması tanısal yaklaşımda kullanılmaktadır (Divers vd., 1996; Jackson vd., 1996). Bununla birlikte, klinik pratikte tanı çoğunlukla (i) tipik klinik bulguların varlığı, (ii) diğer olası nedenlerin dışlanması ve (iii) E vitamini durumunun değerlendirilmesi gibi basamakların birlikte ele alınmasıyla olgunlaştırılır. Plazma E vitamini konsantrasyonunun hastalık riskiyle ilişkisini gösteren bulgular, bu değerlendirmeyi destekleyen önemli bir zemindir (de La Rue-Domenech vd., 1997).

Yönetim açısından, hastalığı önlemeye yönelik yaklaşımda vücut ağırlığı başına 1 IU/kg/gün E vitamini takviyesi önerilmekte; riskli popülasyonlarda mera erişiminin artırılması ve rasyonun E vitamini içeriği yönünden optimize edilmesi özellikle vurgulanmaktadır (Divers vd., 2006). EMND tanısı alan olgularda ise günde 5.000–7.000 IU α -tokoferol önerilmiş; bu destekle olguların yaklaşık %40’ında 6 hafta içinde klinik düzelme gözlemlendiği ve bazı olgularda 3 ay içinde normal görünüme yaklaşılabildiği bildirilmiştir (Divers vd., 2001). Bununla birlikte ileri olgularda klinik tablonun belirgin biçimde progresif olabileceği, motor nöron kaybının geri dönüşünün her vaka mümkün olmadığı ve prognozun sıklıkla temkinli/kötü seyrettiği belirtilmektedir (Finno, 2018). Bu nedenle EMND’de en rasyonel strateji; erken şüphe, E vitamini durumunun hızla düzeltilmesi, bakım-besleme koşulla-

rının optimize edilmesi ve klinik gidişin yakın izlemidir (Divers vd., 2001; Finno, 2018).

2.3. Vitamin E eksikliğine bağlı miyopati (VEM)

Vitamin E eksikliğine bağlı miyopati (VEM), genellikle kısa veya orta süreli E vitamini yetersizliğinin ardından gelişen ve öncelikle iskelet kası tutulumu ile seyreden bir klinik tablodur. Bu sendromda temel biyolojik zemin; kas dokusunun yüksek oksidatif metabolizması ve membran lipidlerinin oksidatif hasara duyarlılığı nedeniyle, α -tokoferol yetersizliğinde oksidatif stresin artması, membran bütünlüğünün bozulması ve kas liflerinde işlev kaybının ortaya çıkması şeklinde özetlenebilir. Atlarda yapılan çalışmalar, kısa süreli E vitamini eksikliğine maruz kalan hayvanlarda belirgin kas zayıflığına eşlik eden düşük kas içi α -tokoferol konsantrasyonu ve mitokondriyal düzeyde değişiklikler bulunduğunu; buna karşın nörojenik atrofi paternini destekleyen bulguların belirgin olmadığını göstermiştir (Finno, 2018). Bu özellik, VEM'in klinik pratikte alt motor nöron hastalığı veya primer nörojenik süreçlerden ayrımında kavramsal bir dayanak sunar.

VEM olgularında klinik spektrum değişken olmakla birlikte çoğu olguda genel kas güçsüzlüğü, egzersiz intoleransı, kaslarda ağrı ve hassasiyet ve bazı vakalarda serum kas enzimlerinde (özellikle CK ve AST) yükselme görülebilir (Finno, 2018). Klinik muayenede performans düşüklüğü, isteksizlik, hareketten kaçınma ve kas palpasyonunda hassasiyet ön planda olabilir. Biyokimyasal enzim artışlarının derecesi olgular arasında farklılık gösterebilir; bu nedenle tek başına enzim düzeyi ile hastalığın şiddetini bire bir eşleştirmek yerine, klinik tablo ve E vitamini durumu ile birlikte yorumlamak daha doğru bir yaklaşımdır.

Tanısal yaklaşımda VEM çoğunlukla; (i) iskelet kası bulgularının varlığı, (ii) risk faktörlerinin (özellikle mera erişiminin kısıtlılığı ve yetersiz E vitamini alımı) değerlendirilmesi ve (iii) E vitamini durumunun ortaya konması üzerine inşa edilir (Finno, 2018). Klinik açıdan önemli bir nokta, VEM'in "E vitamini ile ilişkili nöromusküler hastalıklar" spektrumu içinde potansiyel olarak daha geri dönüşlü uçta yer almasıdır. Nitekim uygun ve zamanında E vitamini takviyesi ile klinik tablonun büyük oranda düzelebilmesi, VEM'i pratikte erken fark edildiğinde yönetilebilir bir sendrom haline getirir. Uygun doz ve sürede E vitamini desteği verilen birçok olguda, yaklaşık üç aylık takip sürecinde kas gücü ve yürüyüşte belirgin iyileşme bildirilmiştir (Finno, 2018). Ayrıca α -tokoferol yetersizliği ve suplementasyonun kas dokusunda histopatolojik/morfolojik yansımaları olduğunu ortaya koyan bulgular, biyolojik yanıtın yalnızca klinik gözlemlle sınırlı olmadığını destekler (Bookbinder vd., 2019).

Bu yönüyle VEM, NAD/EDM ve EMND'ye kıyasla genellikle daha iyi prognozlu ve E vitamini desteğine daha iyi yanıt veren bir tablo olarak değer-

lendirilebilir (Finno, 2018). Bununla birlikte, eksikliğin uzun sürmesi veya olguların geç dönemde fark edilmesi durumunda kas dokusundaki hasarın kalıcı hâle gelebileceği göz ardı edilmemelidir. Dolayısıyla VEM’de temel hedef; riskli popülasyonlarda erken tanı şüphesinin oluşturulması, E vitamini durumunun hızlı biçimde düzeltilmesi ve klinik yanıtın izlenmesidir (Finno, 2018).

SONUÇ

Sonuç olarak, E vitamini; atlarda kas ve sinir sisteminin sağlıklı işlevini sürdürmesi için kritik öneme sahip bir biyolojik antioksidandır. E vitamini eksikliği; Miyodejenerasyon, At nöroaksonal distrofi/at dejeneratif miyelo-serebral hastalık (NAD/EDM), Vitamin E eksikliğine bağlı miyopati (VEM), At motor nöron hastalığı (EMND) gibi çoğu ciddi seyirli nöromusküler hastalıklarla ilişkilidir (Finno, 2018; Finno ve Johnson, 2022). Bu hastalıkların bazıları yaşamı tehdit edici olabilmekte ve kalıcı nörolojik defisitlere neden olabilmektedir.

Önemli bir nokta, E vitamini eksikliği bulunan tüm atların mutlaka klinik belirti göstermeyebileceğidir. Genetik faktörler, eksikliğin süresi ve şiddeti, hayvanın yaşı ve genel sağlık durumu gibi bireysel değişkenler, klinik tablonun ortaya çıkıp çıkmamasında belirleyicidir (Mohammed vd., 2007; Aleman vd., 2011; Finno vd., 2013; Finno vd., 2015). Bu nedenle, özellikle meraya erişimi kısıtlı, ileri yaşlı veya performans atlarında serum E vitamini düzeylerinin belirlenmesi ve eksiklik saptanan olgularda uygun takviye rejimlerinin planlanması, bu hastalıkların önlenmesinde temel bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Aleman, M., Finno, C. J., Higgins, R. J., et al. (2011). Evaluation of epidemiological, clinical, and pathological features of neuroaxonal dystrophy in Quarter Horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(6), 823–833. <https://doi.org/10.2460/javma.239.6.823>
- Baumgärtner, W., Frese, K., & Elmadfa, I. (1990). Neuroaxonal dystrophy associated with vitamin E deficiency in two Haflinger horses. *Journal of Comparative Pathology*, 103, 114–119.
- Beech, J. (1984). Neuroaxonal dystrophy of the accessory cuneate nucleus in horses. *Veterinary Pathology*, 21, 384–393.
- Blythe, L. L., Hultgren, B. D., Craig, A. M., et al. (1991). Clinical, viral, and genetic evaluation of equine degenerative myeloencephalopathy in a family of Appaloosas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198, 1005–1013.
- Bookbinder, L., Finno, C. J., Firshman, A. M., Katzman, S. A., Burns, E., Peterson, J., Dahlgren, A., Ming-Whitfield, B., Glessner, S., Borer-Matsui, A., & Valberg, S. J. (2019). Impact of alpha-tocopherol deficiency and supplementation on sacrocaudalis and gluteal muscle fiber histopathology and morphology in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6), 2770–2779. <https://doi.org/10.1111/jvim.15643>
- Bruhn, J. C., & Oliver, J. C. (1978). Effect of storage on tocopherol and carotene concentrations in alfalfa hay. *Journal of Dairy Science*, 61, 980–982.
- Burns, E. N., & Finno, C. J. (2018). Equine degenerative myeloencephalopathy: Prevalence, impact, and management. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 9, 63–67. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S148542>
- Cummings, J. F., de Lahunta, A., George, C., et al. (1990). Equine motor neuron disease: A preliminary report. *Cornell Veterinarian*, 80(4), 357–379.
- De la Rue-Domenech, R., Mohammed, H. O., Cummings, J. F., Divers, T. J., de Lahunta, A., & Summers, B. A. (1997). Association between plasma vitamin E concentration and the risk of equine motor neuron disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211, 1261–1267.
- Dill, S. G., Kallfelz, F. A., de Lahunta, A., & Waldron, C. H. (1989). Serum vitamin E and blood glutathione peroxidase values of horses with degenerative myeloencephalopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 50(1), 166–168.
- Divers, T. J., Cummings, J. E., de Lahunta, A., et al. (2006). Evaluation of the risk of motor neuron disease in horses fed a diet low in vitamin E and high in copper and iron. *American Journal of Veterinary Research*, 67, 120–126.
- Divers, T. J., de Lahunta, A., Hintz, H. F., et al. (2001). Equine motor neuron disease. *Equine Veterinary Education*, 13(2), 63–67. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2001.tb01887.x>
- Divers, T. J., Mohammed, H. O., Cummings, J. F., et al. (1992). Equine motor neuron

- disease: A new cause of weakness, trembling, and weight loss. *Comp Cont Educ Pract Vet*, 14, 1222–1226.
- Divers, T. J., Mohammed, H. O., Cummings, J. F., et al. (1994). Equine motor neuron disease: Findings in 28 horses and proposal of a pathophysiologic mechanism for the disease. *Equine Veterinary Journal*, 26, 409–415.
- Divers, T. J., Valentine, B. A., Jackson, C. A., et al. (1996). Simple and practical muscle biopsy test for equine motor neuron disease. In *Proceedings of the 42nd Annual American Association of Equine Practitioners* (pp. 180–181). American Association of Equine Practitioners.
- Finno, C. J. (2018). Vitamin E: Key to equine health. *Horse Report* (School of Veterinary Medicine, University of California, Davis), 3.
- Finno, C. J., Estell, K. E., Katzman, S., et al. (2015). Blood and cerebrospinal fluid alpha-tocopherol and selenium concentrations in neonatal foals with neuroaxonal dystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29, 1667–1675.
- Finno, C. J., Famula, T., Aleman, M., et al. (2013). Pedigree analysis and exclusion of alpha-tocopherol transfer protein (TTPA) as a candidate gene for neuroaxonal dystrophy in the American Quarter Horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 177–185.
- Finno, C. J., & Johnson, A. L. (2022). Equine neuroaxonal dystrophy and degenerative myeloencephalopathy. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 38(2), 213–224.
- Finno, C. J., & Valberg, S. J. (2012). A comparative review of vitamin E and associated equine disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1251–1266.
- Galli, F., & Azzi, A. (2010). Present trends in vitamin E research. *BioFactors*, 36, 33–42.
- Gandini, G., Fatzer, R., Mariscoli, M., et al. (2004). Equine degenerative myeloencephalopathy in five Quarter Horses: Clinical and neuropathological findings. *Equine Veterinary Journal*, 36(1), 83–85. <https://doi.org/10.2746/0425164044864741>
- Herrera, E., & Barbas, C. (2001). Vitamin E: Action, metabolism and perspectives. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 57, 43–56.
- Hinchcliff, K. W., Kaneps, A. J., & Geor, R. J. (2013). *Equine sports medicine and surgery: Basic and clinical sciences of the equine athlete* (2nd ed.). Elsevier.
- Howard, A. C., McNeil, A. K., & McNeil, P. L. (2011). Promotion of plasma membrane repair by vitamin E. *Nature Communications*, 2(1), Article 597. <https://doi.org/10.1038/ncomms1594>
- Jackson, C. A., de Lahunta, A., Cummings, J. F., et al. (1996). Spinal accessory nerve biopsy as an antemortem diagnostic test for equine motor neuron disease. *Equine Veterinary Journal*, 28, 215–219.
- Khor, S. C., Abdul Karim, N., Wan Ngah, W. Z., Mohd Yusof, Y. A., & Makpol, S. (2014). Vitamin E in sarcopenia: Current evidences on its role in prevention and treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2014/914853>

- Lewis, L. D. (1995). Minerals for horses. In *Equine clinical nutrition: Feeding and care* (p. 41). Williams & Wilkins.
- Lim, J. J., Wan Ngah, W. Z., Mouly, V., & Abdul Karim, N. (2013). Reversal of myoblast aging by tocotrienol-rich fraction posttreatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, Article 978101. <https://doi.org/10.1155/2013/978101>
- Liu, S. K., Dolensek, E. P., Adams, C. R., & Tappe, J. P. (1983). Myelopathy and vitamin E deficiency in six Mongolian wild horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183(11), 1266–1268.
- Mayhew, I. G., de Lahunta, A., Whitlock, R. H., & Geary, J. C. (1977). Equine degenerative myeloencephalopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 170, 195–201.
- McDowell, L. R. (1989). Vitamin E. In L. R. McDowell (Ed.), *Vitamins in animal nutrition* (pp. 93–131). Academic Press.
- Mohammed, H. O., Cummings, J. F., Divers, T. J., et al. (1993). Risk factors associated with equine motor neuron disease: A possible model for human MND. *Neurology*, 43, 966–971.
- Mohammed, H. O., Cummings, J. F., Divers, T. J., et al. (1994). Epidemiology of equine motor neuron disease. *Veterinary Research*, 25, 275–278.
- Mohammed, H. O., Divers, T. J., Summers, B. A., & de Lahunta, A. (2007). Vitamin E deficiency and risk of equine motor neuron disease. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-49-17>
- Mustacich, D. J., Bruno, R. S., & Traber, M. G. (2007). Vitamin E. In *Vitamins and hormones* (Vol. 76, pp. 1–21). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(07\)76001-6](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(07)76001-6)
- Pagan, J. D. (2005). Form and source of tocopherol affects vitamin E status in Thoroughbred horses. *Pferdeheilkunde*, 21, 101–102.
- Rafique, R., Schapira, A. H. V., & Cooper, J. M. (2004). Mitochondrial respiratory chain dysfunction in ageing: Influence of vitamin E deficiency. *Free Radical Research*, 38(2), 157–165. <https://doi.org/10.1080/10715760310001643311>
- Siciliano, P. D., Parker, A. L., & Lawrence, L. M. (1997). Effect of dietary vitamin E supplementation on the integrity of skeletal muscle in exercised horses. *Journal of Animal Science*, 75(6), 1553–1560. <https://doi.org/10.2527/1997.7561553x>
- H. (2006).



VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF): VASKÜLER PERMEABİLİTE VE PATOLOJİK ANJİYOGENEZ

“ ”

*Ömer ARDA¹
M. Özgür Özyiğit²*

¹ ORCID ID: 0000-0002-8901-776X, Veteriner Hekim, Veteriner Patoloji PhD

² ORCID ID 0000-0003-0682-8127, Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü, 16059, Bursa, Türkiye

1. Giriş

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), damar biyolojisinin anlaşılmasında kilit rol oynayan, son yılların en önemli moleküler keşiflerinden biridir. Anjiyogenez, vasküler permeabilite ve endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde merkezi bir konuma sahip olan VEGF, günümüzde yalnızca temel bilimlerin değil, aynı zamanda klinik ve translasyonel araştırmaların da odağında yer almaktadır. VEGF'in keşfiyle birlikte, hipoksiye yanıt olarak damar yapısının nasıl yeniden şekillendiği, ödem oluşumunun hangi moleküler mekanizmalarla gerçekleştiği ve patolojik anjiyogenezin hangi sinyal yolları üzerinden ilerlediği daha net bir şekilde anlaşılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler, başta onkoloji, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar süreçler ve iskemi ile ilişkili patolojiler olmak üzere çok sayıda hastalık grubunda VEGF'in hedef molekül olarak ele alınmasına olanak sağlamıştır

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), fizyolojik ve patolojik anjiyogenezde ve ödem oluşumunda anahtar bir role sahip olan damarsal geçirgenliği arttıran oldukça güçlü bir büyüme faktörüdür. VEGF Vasküler permeabilitenin düzenlenmesinde merkezi rol oynar. VEGF ilk olarak Vascular Permeability Factor olarak adlandırılmış ve mitojen olarak tanımlanıp damar gelişimi ve anjiyogenezde rol oynadığı bildirilmiştir (Keck, ve ark., 1989; Walter ve ark., 2001). VEGF damar permeabilitesini artırır ve bunu histaminden elli kat daha fazla etki ederek gösterir böylece ödem ve asites oluşumuna ciddi katkıda bulunmaktadır (Carlson ve ark., 2007). VEGF birçok sağlıklı hücrede ve ayrıca birçok kanser hücresinde de sentezlenmektedir (Kosmidou ve ark.,2008, Schlingemann ve ark.,1997). Ayrıca VEGF'nin salınımında hipoksi ile tetiklenen Hypoxia-inducible factor (HIF-1)'ün rolü bulunmaktadır (Lewallen ve ark., 2015). Malignant glioblastomalı insanlarda yapılan çalışmalarda beyinde şekillenen ödem ile VEGF arasında doğrudan bir ilişki bulunmuştur. VEGF tümör anjiyogenezinde ve ödem oluşumunda anahtar bir faktördür (Carlson ve ark., 2007). Yapılan bir araştırmada kısa süreli yüksek rakıma maruz kalan dağcılarda pulmoner ödemin oluştuğu ve alınan kan örneklerinde VEGF değerinin yükseldiği bildirilmiştir (Walter ve ark., 2001). Deneysel olarak oluşturulan ovaryum tümörlü farelerden alınan asites sıvılarında da VEGF faktörün çeşitli izoformlarının arttığı bildirilmiştir (Belotti ve ark., 2003). VEGF, hipoksiye ek olarak çeşitli büyüme faktörleri sitokinler ve gonodotropinler tarafından da indüklenebilmektedir (Coppé ve ark.,2006; Schlingemann ve ark., 1997; Gómez ve ark.,2003). Farelerde yapılan çalışmalarda VEGF hedef genine yapılan müdahaleler ile VEGF'in vaskülojeniz üzerinde merkezi bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca VEGF allellerinden birisinin akut ve kronik dönemde bile eksik olduğu durumlarda farelerde daha doğmadan kardiyovasküler problemlere bağlı ölümler kaydedilmiştir (Ferrara ve ark., 1996).

2. VEGF Alt Tipleri

VEGF, diğer adıyla VEGF-A, başlangıçta bir tümör tarafından salgılanan bir sıvıdan saflaştırılan, damar geçirgenliği aktivitesine sahip bir proteindir. 7 adet VEGF üyesi tanımlanmıştır; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasental büyüme faktörü (PlGF) olmak üzere yapısal olarak ilişkili glikoproteinlerden oluşur. Bu üyeler arasında VEGF-A, biyolojik etkileri en iyi tanımlanmış ve en güçlü anjiyogenik faktördür. VEGF-A geninin alternatif farklı izoformlarının oluşturması, VEGF sinyalinin dokuya özgü, zamansal ve mekânsal olarak hassas bir şekilde düzenlenmesini sağlar (Kazdal, A. ve ark., 2023, Masubumi S. 2011; Senger ve ark., 1983)

3. VEGF Reseptörleri ve Ko-reseptörler

VEGF'ün bağlandığı üç reseptör vardır, biyolojik etkilerini başlıca üç tirozin kinaz reseptörü aracılığıyla gösterir: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) ve VEGFR-3 (Flt-4). Bu reseptörler arasında VEGFR-2, anjiyogenez ve vasküler permeabiliteyle ilişkili sinyal yollarının temel aracısıdır. Bu üç reseptör dışında VEGF'nin bağlanabildiği başka diğer reseptör tipi de nöropilin reseptörleridir (NRP-1 ve NRP 2). Nöropilin-1 ve nöropilin-2 gibi ko-reseptörler, VEGF-reseptör etkileşimini güçlendirerek sinyal iletiminin şiddetini artırır (Masubumi s. 2011; Kazdal, A. ve ark, 2023; Melincovici C. ve ark. 2018; Hicklin D. ve ark., 2005; Ollauri-Ibáñez C. ve ark., 2021).

VEGFR'ye ait üç alt birim vardır; VEGF'yi bağlayan ekstraselüler, transmembran ve tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler alt birimlerden oluşur. VEGF, reseptörüne bağlandığında otofosforilasyon ile hücre içi sinyal yolları aktive olur. Böylece endotel hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu, apoptozisin inhibisyonu, kapiller genişleme ve geçirgenliğin artışı sağlanmış olur. Temel olarak VEGFR-1 hematopoezi, VEGFR-2 anjiyogenezi ve VEGFR-3 de lenfanjiyogenezi destekler (Bae O. ve ark., 2015; Madu C. ve ark., 2020)

4. VEGF Ekspresyonunun Regülasyonu

VEGF'nin üretimi, hipoksiye yanıt olarak başlar, aktif hale gelmiş onkogenler ve çeşitli sitokinler tarafından güçlendirilir. VEGF, endotelial hücre proliferasyonunu indükler, hücre göçünü destekler ve apoptozu inhibe eder. VEGF, in vivo olarak anjiyogenezin yanı sıra kan damarlarının geçirgenliğinin artışı başlatır ve angiogenezin düzenlenmesinde çok önemli merkezi bir rol alır (Neufeld G. ve ark., 1999). VEGF ekspresyonu transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve post-translasyonel düzeylerde sıkı bir şekilde kontrol edilir. Oluşan hipoksi durumu ile beraber VEGF gen ekspresyonu uyarılır, bu durum en güçlü fizyolojik ve patolojik uyarıcı faktördür. Hipoksik koşullar altında hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) stabilize olur ve VEGF transkripsiyonunu artırır. (Kazdal, A.,ve ark., 2023)

Bunun yanı sıra inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve mekanik stres VEGF düzeylerini etkileyebilir. (Bae O. ve ark., 2015; Madu C. ve ark., 2020; Masubumi S. 2011; Kazdal, A. ve ark., 2023; Melincovici C. ve ark., 2018; Hicklin D. ve ark., 2005; Ollauri-Ibáñez C. v ark., 2021). Diğer yandan (Shimizu ve ark., 2001) de rejeneratif karaciğerlerde hepatektomiden sonra ilk 24 saatte immunohistokimyasal boyamada VEGF ekspresyonunun başladığı ve 72 saatte pik seviyeye ulaştığını, ayrıca hepatektomiden 72 saat sonra izole edilen hepatosit kültürlerinde de VEGF'ün üretiminin önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir.

5. VEGF ve Vasküler Permeabilite

(Özyiğit ve ark., 2015) de immunositokimyasal boyama bulgularının değerlendirmesinde, asitesli hayvanların akciğerlerinden üretilen fibroblastlardaki VEGF artışını permeabiliteyi artırarak ödem oluşumunda bir role sahip olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer bir şekilde, (Zhang ve ark., 2011) de ratlar üzerine yaptıkları çalışmada hipobarik hipoksiye maruz bırakılmış hayvanların akciğerlerinde immünohistokimyasal boyamalarda kontrol grubuna göre VEGF seviyelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. VEGF, bilinen endojen vasküler permeabilite mediyatörleri arasında en güçlü olanlardan biridir. Endotel hücreleri arasındaki bağlantı proteinlerinin fosforilasyonu ve sitoskeletal yeniden düzenlenme yoluyla damar duvarının geçirgenliğini artırır (Masubumi s. 2011; Kazdal, A. ve ark., 2023; Melincovici C. ve ark. 2018; Hicklin D ve ark., 2005; Ollauri-Ibáñez C. ve ark., 2021). Bu durum protein açısından zengin sıvının dokuya sızmasına ve ödem oluşumuna yol açar (Dirscherl ve ark., 2020)

6. Patolojik Anjiyogeneze VEGF

VEGF endotel hücrelerinin bölünmesini desteklemekle beraber permeabilite faktörü olarak da bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda yüksek rakıma maruz kalan dağcılarda VEGF seviyeleri arter kanında yaklaşık iki katına ve venöz dolaşımda yaklaşık üç katına çıktığı bildirilmiştir (Walter ve ark., 2001). VEGF, fizyolojik olarak anjiyogeneze ve vaskülogenezis ile birlikte patolojik olarak da tümör anjiyogenezi ve ödemin oluşumunda rolü olan vasküler sızıntıyı indükleyen bir büyüme faktörüdür (Carlson ve ark., 2007; Keck ve ark., 1989; Walter ve ark., 2001.). VEGF akut dağcılık hastalığında ya da yüksek rakım sebebi ile serebral ödemde vasküler permeabiliteyi arttırarak hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynayan bir proteindir (Tissot van Patot ve ark., 2005).

Alveolar hipoksi, ratların beyinlerinde VEGF ekspresyonu için muhtemel roller oynamaktadır. Hipoksinin sebep olduğu yüksek rakıma bağlı serebral ödemin mekanizması bilinmemektedir. Dokuların oksijen eksikliğine maruz kalması öncelikle VEGF ekspresyonu ile anjiogenezi tetikler ve sonuç olarak ekstraserebral kapillar permeabilitesi artmaktadır (Xu, & Severingha-

us, 1998). Yapılan çalışmalar sonucunda hipoksi ile anjiogeneze rol oynadığı kanısına varılmıştır (Belotti ve ark., 2003, Carlson ve ark., 2007; Kaner ve ark., 2004) Dokularda oluşan hipoksi anjiogenezi tetikleyen birçok lokal faktörü harekete geçirmekte ve yeni damalar oluşmaktadır (Kosmidou ve ark., 2004). Hipoksi ile laktat artışı, kapillarların bazal membranında tahribata ve ruptura böylece plazma ve kırmızı kan hücrelerinin damar dışına çıkması ile sonuçlanır. Bunu endotel hücre tomurcuklanması ve hipoksik bölgeye doğru büyümesi takip eder. Son yıllarda VEGF, epidermal büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörleri-A ve -B, tümör anjiyogeneze faktörü, anjiyogenin, tümör nekroz faktörü-A, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü gibi birçok varsayılan anjiyojenik faktör tanımlanmıştır. Bunlar arasında VEGF'ün, bazal membranı zedeleyerek kapillar sızıntıya neden olan en güçlü faktör olduğu bildirilmektedir (Xu, & Severinghaus, 1998). Bunun yanı sıra, molar olarak, histaminin yaklaşık 50 katı daha güçlü olarak venüllerin ve küçük damarların geçirgenliğini artıran etkileri nedeniyle bir vasküler permeabilite-geçirgenlik faktörü olarak da bilinir. (Xu, & Severinghaus, 1998; Carlson ve ark., 2007). VEGF, insan endotel hücreleri, akciğerdeki mezenşimal hücreler, alveolar makrofajlar, nöronlar, böbrek epitel hücreleri ve çeşitli kanser hücreleri gibi birçok farklı hücreden sentezlenmektedir (Kosmidou et al, 2008; Schlingemann, & Van Hinsbergh 1997). Ayrıca fareler üzerinde yapılan çalışmalarda akciğer ödeminde alvollerdeki VEGF miktarının serumdakinin 500 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Belotti ve ark., 2003, Kaner, & Crystal, 2004; Kosmidou ve ark., 2008). Yıkılmış pulmoner parankimde VEGF'nin neden olduğu vasküler sızıntının aslında kapiler ağ rejenerasyonu için ilk adım olabileceğini tahmin etmek caziptir. Alveollerde ve akciğer parankiminde pulmoner ödem veya anormal sıvı birikimi, akciğer mekanik fonksiyonlarında ve gaz değişiminde ciddi bozukluklara yol açan gaz değişim ünitelerinde önemli sonuçları olan yaygın bir klinik problemdir. VEGF akciğer parankiminde tahribat oluşturur ve vasküler sızıntı şekillenir, bu olay ile pulmoner ödem gelişir, böylece VEGF akciğerlerde mekanik sorunlarla beraber oksijen alışverişinde ciddi problemlere yol açmakta ve klinik problemlerin meydana gelmesini sağlamaktadır (Kosmidou ve ark., 2008).

7. Sonuç

VEGF farklı dönemlerde farklı sistemler üzerinde etkili olduğu, damar permeabilitesinin-geçirgenliğinin artmasına neden olarak ödem oluşumuna katkı sağlamaktadır. VEGF, vasküler biyolojinin temel düzenleyicilerinden biri olup, anjiyogeneze ve vasküler permeabilite arasındaki moleküler bağlantıyı oluşturmaktadır. VEGF sinyal yollarının daha iyi anlaşılması, gelecekte vasküler instabilite ve ödemle ilişkili patolojilerin tedavisinde daha seçici ve güvenli yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

Kaynaklar

- Bae ON, Noh M, Chun YJ, Jeong TC. Keratinocytic vascular endothelial growth factor as a novel biomarker for pathological skin condition. *Biomol Ther (Seoul)* 2015 Jan;23(1):12-8.
- Belotti D., Paganoni P., Manenti L., Garofalo A., Marchini S., Taraboletti G., & Giazvazzi R. (2003) Matrix Metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: Implications for Ascites Formation. *Cancer Research*, 63: 5224–5229. PMID: 14500349.
- Carlson M. R., Pope W. B., Horvath S., Braunstein J. G., Nghiemphu P, Tso C. L., ... Cloughesy T. F. (2007). Relationship between survival and edema in malignant gliomas: role of vascular endothelial growth factor and neuronal pentraxin 2. *Clinical Cancer Research*, 2007. 1;13(9):2592-8. <http://doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2772>.
- Coppé J. P., Kausser K., Campisi J., & Beauséjour C. M. (2006). Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence. *Journal of Biological Chemistry*, 6;281(40):29568-29574. <http://doi: 10.1074/jbc.M603307200>.
- Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H., Dowd M., Lu L., Sue K., ... Moore W. M. (1996). Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. 380, 439–442 (1996). <https://doi.org/10.1038/380439a0>.
- Gómez R., Simón C., Remohí J., & Pellicer A. (2003). Administration of Moderate and High Doses of Gonadotropins to Female Rats Increases Ovarian Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and VEGF Receptor-2 Expression that Is 58 Associated to Vascular Hyperpermeability, *Biology of Reproduction*, 68(6), 2164–2171. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.010801>.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J of Clin Oncol* 005 Feb 10;23(5):1011-27
- Kaner, R. J., Ladetto, J. V., Singh, R., Fukuda, N., Matthay, M. A., & Crystal, R. G. (2000). Lung overexpression of the vascular endothelial growth factor gene induces pulmonary edema. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 22(6):657-64. <http://doi: 10.1165/ajrcmb.22.6.3779>.
- Kazdal, A., Ertugrul, M., Soylemez, S., Tanyildiz, H.G. Çocukluk çağı kanserlerinde vegf sinyali yolağının etiopatogeneze etkisi ve anti -vegf tedavileri. *Çocuk Dergisi - Journal of Child* 2023;23(3):311-317. <https://doi.org/10.26650/jc-hild.2023.1173584>.
- Keck, P., Hauser, S., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., & Connolly, D. (1989). Vascular Permeability Factor, an Endothelial Cell Mitogen Related to PDGF. *Science*, 246(4935), 1309-1312. <http://www.jstor.org/stable/1704632>.
- Kosmidou I., Karmaliotis D., Kirtane A.J., Barron H. V., & Gibson C. M. (2008). Vascular endothelial growth factors in pulmonary edema: An update. *Journal of*

- Thrombosis and Thrombolysis, 25: 259–264. <http://doi.org/10.1007/s11239-007-0062-4>.
- Lewallen M. A., & Burggren W. W. (2015). Chronic hypoxia and hyperoxia modifies morphology and VEGF concentration of the lungs of the developing chicken (*Gallus gallus* variant domesticus). *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 219:85-94. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2015.08.004>.
- Madu CO, Wang S, Madu CO, Lu Y. Angiogenesis in breast cancer progression, diagnosis, and treatment. *J Cancer* 2020 May 18;11(15):4474-4494.
- Masabumi S. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis. *Genes Cancer* 2011 Dec;2(12):1097–1105. doi: 10.1177/1947601911423031.
- McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist* 2000;5 Suppl 1:3-10.
- Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, ve ark. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59(2):455-467.
- Neufeld G., Cohen T., Gengrınovitch S., & Poltorak Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *The FASEB Journal*, 13(1), 9-22. <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.1.9>.
- Ollauri-Ibáñez C, Astigarraga I. Use of antiangiogenic therapies in pediatric solid tumors. *Cancers (Basel)* 2021 Jan 12;13(2):253.
- Schlingemann R. O., & Van Hinsbergh V. W. M. (1997). Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *British Journal of Ophthalmology*, 1997;81:501-512. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.81.6.501>.
- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, ve ark. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983;219:983-5.
- Walter R., Maggiorini M., Scherrer U., Contesse J., & Reinhart W. H., (2001). Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man. *European Journal of Applied Physiology* <https://doi.org/10.1007/s004210100419>.



**SIĞIRLARDA KALP HASTALIKLARININ
TANISINDA EKOKARDİYOĞRAFI VE BAZI
GÜNCEL TANI PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

“ ”

Handan Hilal ARSLAN YAVUZ¹

Ozan YALÇIN²

1 Prof. Dr. Handan Hilal ARSLAN YAVUZ, Çukurova Üniversitesi Ceyhan Veteriner Fakültesi, ORCID ID 0000-0003-2606-6043

2 Yük. Lisans Öğr., Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, ORCID ID 0000-0002-6803-6339

Ekokardiyografi (Eko), veteriner hekimlikte kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv bir standart olup, kolaylık, ulaşılabilirlik, maliyet etkinliği ve tanı verimi arasında denge sunmaktadır. Eko görüntüleri, bitişik büyük arterlerin ve venöz girişlerin görünümüyle birlikte kalbin morfolojisini ve işlevini belirler. Pleural ve perikardiyal efüzyonlar, kalbin içindeki veya etrafındaki kitlesel lezyonlar, kalp kapakçıklarının, miyokardın ve büyük arterlerin klinik olarak önemli konjenital ve edinilmiş hastalıkları ekokardiyografik muayene ile tanınabilir. Ekokardiyografik muayeneye doppler ultrasonografi de eklendiğinde hastada normal ve anormal kan akım hızları izlenebilmektedir. Tamamlayıcı doppler ultrason uygulamaları, kalp fonksiyonu, intrakardiyak basınçlar ve kan akışının nicel tahminlerini değerlendirmek için katkı sağlar. Tüm bunlar ses sayesinde mümkün olur. Ses vücuda gönderilir ve yumuşak doku yapılarından yansıtılır. Yansıyan ses dalgaları analiz edilir ve bir monitörde görüntü oluşturulur. Birçok ses dalgasını yan yana göndermek, farklı derinlik ve genişlikte bir görüntü üretir. Ekokardiyografik çalışma kesin kardiyak tanıya katkıda bulunmalı, hastalığın ciddiyetini belirlemeli, prognozu konusunda bilgilendirmeli ve tıbbi, girişimsel veya cerrahi tedavilere yönlendirmelidir (Boon, 2011; Bonagura, 2020).

EKOKARDİYOĞRAFI YÖNTEMLERİ

Ekokardiyografi temel olarak; 2 boyutlu, M-Mod ve Doppler görüntüleme yöntemlerini kapsayan bir tekniktir (Civelek vd., 2017).

boyutlu (2-D veya B-mod) görüntüleme modudur. M-mod, kardiyak boyutların ve işlevin yanı

En yaygın olanları kardiyak yapıların ilişkilerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan iki sıra kapak, oda ve septum hareketinin değerlendirilmesi için uygundur. Doppler ekokardiyografi, damarsal yapılar ve kan akımının görüntülenmesinde kullanılır (Chavez, vd., 2021).

2-D Ultrasonografi

İki boyutlu (2-D) ekokardiyografi tüm doku planının gerçek zamanlı görüntülenmesini sağlar. Damarların yapısı, kitleler, deformitler ve efüzyonlar bu görüntüleme ile değerlendirilir. Kalp içi yapılarının farklı açı ve kesitlerde görüntülenmesini sağlar. Kardiyak dilatasyonların tanısı, miyokard ve kalp kapakçıklarının yapısı, hareket anormallikleri ve ventriküler fonksiyonun belirlenmesinde kullanılır. İntrakardiyak dört boşluğun boyutlarının değerlendirilmesinde, kardiyak duvar kalınlığı ve kalp içi boşlukların boyutu arasındaki ilişkinin ortaya konmasında halihazırda kullanılan en ideal değerlendirme yöntemidir (Civelek vd., 2017).

M-Mod Ultrasonografi

Ekokardiyografinin en eski formudur. M-mod tek boyutlu bir görüntüleme tekniğidir. Doku ve boşlukların derinlemesine taranmasına imkan tanır. Başlıca ventriküler duvar kalınlığı ve ventrikül iç boşluklarının boyutunun ölçümü için kullanılır. Bu yöntem, yüksek çözünürlükte görüntülenen kalp duvarları ve boşlukları üzerinde ölçüm yapılmasına imkân tanır. M-mod ölçümler sayesinde ventriküler kasılma fonksiyonu değerlendirilir (Civelek vd., 2017).

Doppler Ultrasonografi

Doppler modunda, “Doppler kayması” (gönderilenden geri dönen yankıya frekans değişimi) fenomeni kullanılır. Frekanstaki kaymayı, hareket eden parçacıklara ulaşan ses dalgaları üretir ve hareket eden parçacıkların hızı ve yönüyle ilişkilidir. Doppler modu hareket halindeki kan akışını ve dokuları incelemek için kullanılır (Varshney, 2022).

SİĞİRLARDA EKOKARDİYOĞRAFI NASIL UYGULANIR

Ekokardiyografik görüntüleme yapılmak istenilen inekler genellikle bir baş desteğine yerleştirilir, ancak bazen bir sıkıştırma oluğu gerekir. Muayene edilecek taraftaki ön bacak öne doğru çekilmeli ve kaçırılmamalıdır. Bu genellikle bacağın yerinde bağlanmasını gerektirir. Bu gerçekleştirilemediğinde muayene neredeyse imkânsızdır (Boon, 2011).

Transtoraksik ekokardiyografi (TTE), klasik olarak hem toraksın sağ hem de sol tarafındaki üçüncü ile beşinci interkostal aralıklardan oluşan “kardiyak pencereler” kullanılarak gerçekleştirilir. İdeal olarak, alan tıraş edilir ve ultrasonografik bağlantı jeli uygulanır. Muayenenin niteliğine bağlı olarak, ultrason jeli olmadan doğrudan tıraş edilmiş deri yüzeyine %70 izopropil alkol uygulanarak daha hızlı bir teknik elde edilebilir. Hayvanın yakın gelecekte satış veya kesim olasılığı yüksekse gereksiz tıraş edilmesini önleme avantajına sahiptir ve ayrıca bireysel olarak değerli sığırların sahipleri arasında daha popülerdir. Sadece alkol kullanıldığında, kıl uzunluğu ve vücut kondisyon durumu (göğüs duvarı kalınlığı) görüntülerin tanınabilirliğini etkileyebilir. Yetişkin inekler için iyi penetrasyona sahip (muayene derinliği >20 cm) düşük frekanslı bir prob ($\leq 3,5$ MHz) gereklidir. Buzağılar için, toraksın daha küçük boyutu nedeniyle genellikle 5 MHz’lik bir prob yeterlidir. TTE’yi gerçekleştirmedeki en önemli sınırlayıcı faktör, probun boyutu ve şeklinin ilgili interkostal boşlukların genişliği ve erişilebilirliği ile yeterli uyum içinde olmamasıdır. Göğüs duvarında ağrı olmayan hayvanlar dahil olmak üzere birçok sığır, dirsek altından ve aksillalara doğru tekrarlayan ve muayene eden kişi probu ileri doğru hareket ettirdikçe güçlü, karşı etkili ön ayak abduksiyonuyla yanıt verme eğilimindedir (Peek ve Divers, 2018).

Toraksın sağ tarafında yapılan ekokardiyogram, kalbin üç uzun eksenli ve bir kısa eksenli görünümünü tespit etmeyi sağlar. Prob dördüncü interkostal

aralığa paralel olarak uygulandığında, ventriküllerin, atriyumların ve interventriküler septumun uzun eksenli dört odacıklı görünümü gözlenir. Muayeneyi yapan hekim, bu görünümde sıklıkla gözlenen sağ ventrikülün ön ve arka duvarlarını birbirine bağlayan bandın (trabeculae septomarginalis) sıgırlarda kalın olduğunu ve mural endokardit olarak yanlış yorumlanmaması gerektiğini hatırlamalıdır. Prob saat yönünde hafif bir dönüşle biraz daha kraniale yerleştirildiğinde sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) görülür ve sol ventrikül, sol kulakçıklar, aort kapağı ve aort kökü görüntülenir. Bu görünümde sağ ventrikül ve sağ kulakçıklar da izlenir. Aynı interkostal aralıkta saat yönünde hafif bir rotasyon veya üçüncü interkostal aralığa yerleştirilmesi, sağ ventrikül ve atriyum ile pulmoner kapak ve pulmoner trunkusun gözlendiği sağ ventrikül çıkış yolunun (RVOT) görüntülenmesini sağlar. Kalbin kısa eksenli görünümü, her iki ventrikülün enine kesitini gözlemlemek için probun dördüncü interkostal aralıkta kaburgalara dik olarak yerleştirilmesiyle elde edilir (Buczinski, 2009).

Hastanın sol taraftan yapılan ekokardiyografik muayenesi özellikle sol kalp hastalığından şüphelenildiğinde faydalıdır. İneğin ultrasonografik muayenesi için hazırlık sağ toraks için yapılan ile aynıdır. Kalbin sol kaudal uzun eksen görünümü, probun dördüncü veya beşinci interkostal boşluğa dorsal olarak olekranum seviyesine yerleştirilmesiyle elde edilir ve hafifçe kaudodorsal olarak yönlendirilerek ventriküllerin, atriyumların ve atriyoventriküler kapakçıkların görüntülenmesine olanak tanır. Prob daha sonra biraz daha kraniale çevrilir ve LVOT'yi gözlemlemek için saat yönünün tersine hafifçe döndürülür. RVOT'nin sol parasternal kraniyal uzun eksen görünümü üçüncü veya dördüncü interkostal aralıktan görülür (Buczinski, 2009).

Sağ taraftan elde edilen görüntüler genellikle en iyi bilgileri sağlar ve inceleme her zaman bu taraftan başlamalıdır. Uzun eksen görüntüler tanı için en bilgilendirici ve en kolay olanlardır. Prob 4. interkostal aralığa paralel uygulandığında dört odacıklı uzun eksen görünümü elde edilir. Bu görüntü, iki ventrikül ve iki atriyumun yanı sıra atriyal kapakların da izlenmesini sağlar. Probun saat yönünde hafif dönüşü sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) görünümünün izlenmesine olanak sağlar. Bu görüntü, aort problemlerinden şüphelenildiğinde ve Ventriküler Septal Defect (VSD) olgularında eksik veya olmayan interventriküler septumun membranöz bölümünün görüntülenmesi için özel bir öneme sahiptir. Probun saat yönünde dönmesine devam edilmesi veya 3. interkostal aralığa hareketi, sağ ventrikül çıkış yolunu (RVOT) gözlemlemek için gereklidir. Bu görüntü, pulmoner kapak ve pulmoner arter gövdesini değerlendirmek için gereklidir. Gerekirse prob kalbin kısa eksen görüntülerini elde etmek için interkostal aralığa dik olarak uygulanabilir. Fakat pratik açıdan bu görüntüler çoğu zaman çok bilgilendirici değildir (Peek ve Divers, 2018).

SIĞIRLARDA EKOKARDİYOGRAFI YÖNTEMİYLE TEŞHİS EDİLEBİLECEK KALP HASTALIKLARI

Konjenital Kalp Hastalıkları ve Ekokardiyografi

Konjenital kalp defekti (CHD) terimi, doğumda mevcut olan kalp hastalıklarını ifade eder. Bu durum, kalp ve damarların anormal gelişiminden veya kardiyovasküler sistemin buzağılama ve perinatal dönem sırasındaki fizyolojik değişimlere uyum sağlayamamasından kaynaklanabilir. CHD, ilerleyici bir durum olarak değerlendirilmelidir çünkü hemodinamik özellikleri yaşam boyunca değişebilir. Nitekim, CHD'li hayvanların kardiyovasküler sistemi, aylarca asemptomatik kalabilen veya erken ölüme yol açabilen değişiklikler gösterir. Nadir durumlarda, bazı CHD'ler doğumdan sonra kendiliğinden düzelebilir (örneğin, insanlarda ve atlarda perimembranöz ventriküler septal defektlerin kendiliğinden kapanması) (Caivano vd., 2023).

1. Ventriküler Septal Defekt (VSD)

Ventriküler septal defekt (VSD), iki ventrikülü ayıran septumun açık olmasıdır. Ventriküler septal defektin (VSD) varlığı, sol ventrikülden sağ ventriküle doğru bir şant oluşmasına neden olur. Bu şantın büyüklüğü, defektin boyutuna ve iki ventrikül arasındaki basınç farkına bağlıdır: küçük defektlerde, akan kan miktarı sınırlıdır ve yalnızca hafif hacim yüklenmesine neden olur; öte yandan, büyük bir defekt kan akışına herhangi bir direnç göstermez ve bu da pulmoner dolaşıma ve sol kalbe venöz dönüşü önemli derecede hacim yüklenmesine yol açar (Caivano vd., 2023).

İki boyutlu ekokardiyografide (2D) VSD'nin görselleştirilmesi, genellikle aort kapağının altında ventriküler septumda ekojenik olmayan (anekoik) bir bölge olarak görülür. Sol atriyumda genişlemede, genişlemiş ve hiperdinamik sol ventrikül, M-modu ekokardiyografide septal kayıp görünümü görüntülenir (Varshney, 2022).

2. Patent Ductus Arteriozis (PDA)

Patent ductus arteriozis (PDA), fetal yaşamda normalde bulunan pulmoner arteriyel sistemle aorta arasındaki bağlantının doğumdan sonra da devam etmesidir. Büyük hayvanlarda tek başına nadiren görülür. Genellikle PDA diğer anomalilerle birlikte görülür. PDA'da normal pulmoner vasküler basınç durumunda kan aortadan pulmoner artere geçer (soldan sağa şant). Bu da aşırı pulmoner kan akımı, sol atriyum ve sol ventrikülde volüm artışına neden olur. Eğer pulmoner vasküler direnç artarsa, bu kez kan pulmoner arterden aortaya geçer. Bu durum genel dolaşımda zayıf oksijenli kan miktarında artış ve siyanozise neden olur (Gökçe, 2014).

Buzağılarda, duktus arteriozis doğumdan sonra açık kalabilir; bu durum tek bir anormallik olarak veya diğer malformasyonlarla birlikte görülebilir. Çoğu normal buzağıda, duktus arteriozus yaşamın ilk birkaç günü içinde fonksiyonel olarak kapanmalıdır. İki boyutlu (2D) ve renkli doppler ekokardiyografi ile arteriyel duktusu ve duktal akımı tespit etmek zor olabilir, ancak değerlendirme sırasında ana pulmoner arterin hem sağ hem de sol görüntüleme pencerelerinden farklı açılardan incelenmesi gereklidir. Spektral doppler görüntüleme, belirgin sol-sağ şant varlığında ana pulmoner arterde diyastolik akım bozukluğunu gösterebilir (Mitchell ve Schwarzwald, 2016).

3. Fallot Tetralojisi

Fallot Tetralojisi, ventriküler septal defekt (VSD), aortanın binmesi (dekstrapozisyon), sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (genellikle ana pulmoner arterin hipoplazisi) ve sağ ventrikül hipertrofisi ile karakterize karmaşık bir konjenital kalp defektidir (CHD). Eğer fallot tetralojisi, atriyal septal defekt (ASD) veya patent duktus arteriozus (PDA) ile birlikte görülürse, bu durum Fallot Pentalojisi olarak adlandırılır. Fallot tetralojisi, buzağılarda sağdan sola şant, pulmoner arteriyel daralma ve siyanoz ile ilişkilidir (Caivano vd., 2023).

Ventriküler septal defekt (VSD), aortanın dekstrapozisyonu, sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner stenoz ile karakterize fallot tetralojisi, kardiyak ultrasonografi ile görüntülenebilir (Buczinski, 2009).

4. Atriyal Septal Defekt

Atriyal septal defektler (ASD), sol ve sağ atriyum arasında kalıcı açıklıkların bulunmasıyla karakterize edilir. Bu konjenital anomaliler nadiren tek başına görülür; çoğunlukla kompleks konjenital kalp hastalıklarının bir parçası olarak saptanırlar. ASD, atriyumlar arasındaki basınç farkının daha yüksek olduğu sistol sonu sırasında baskın olarak sol-sağ şant oluşumuna neden olur ve bu da pulmoner kan akımını artırır. Orta ila büyük ASD'lerde sağ kalpte hacim yüklenmesi meydana gelir; bu da sağ atriyum ve ventrikülün genişlemesine ve pulmoner hiperperfizyona yol açar (Caivano vd., 2023).

Atriyal septal defektler (ASD), embriyogenez sırasında oluşur. İnteratriyal iletişimin kapanmaması durumuna yol açar. Bu patolojik defekt, soldan sağa aşırı atriyal kan akışına neden olur, sağ ventrikülde hacim yüklenmesine yol açar ve santral venöz basınçta artışa neden olur. Bazı vakalarda, defektten geçen kan akımına bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon nedeniyle siyanoz görülebilir (Halıgür ve vd., 2011).

5. Ektopik Kalp

Kardiyak ektopi, kalbin göğüs boşluğu dışında yer almasıyla karakterize edilen konjenital (doğumsal) bir bozukluktur. Bu anomali, embriyonik gelişim sırasında mezodermin orta hattının olgunlaşmasında ve vücudun ventral (ön) duvarının oluşumunda meydana gelen bir hata sonucu ortaya çıkar. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Kalp ektopisi çoğu zaman ventral servikal (boyun ön yüzü) bölgede konumlanmış şekilde görülür (Pusta vd., 2015).

Edinsel Kalp Hastalıkları ve Ekokardiyografi

Edinsel kalp hastalıkları, kapaklardaki dejeneratif bozukluklar, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, yangı ve travmalar sonucu gelişir. Sığırlarda bakteriyel endokarditis ve kapak yangılarının oluşumunda ayak apseleri, ruminitis ve retiküler apse gibi kronik aktif enfeksiyonlar rol oynarlar. Nadiren neoplazma da kapak hastalıklarına yol açabilirler. Kalp kapaklarından herhangi birinin hastalığında kapak yetersizliği veya stenozu ortaya çıkar (Gökçe, 2014).

1. Perikarditis

Perikardit, sığırlarda en yaygın görülen perikardiyal hastalıktır. Perikardiyal efüzyon genellikle yabancı cisim hastalıklarına ikincil olarak gelişir ve değişen miktarlarda fibrin pıhtıları içeren pürülan bir sıvıdan oluşur. Son zamanlarda, idiopatik hemorajik perikardit (İHP), sığırlarda iyi prognozlu ve nadir görülen bir perikardiyal efüzyon nedeni olarak tanımlanmıştır. Ekokardiyografi, kötü prognoza sahip travmatik perikardit ile perikardiyal drenajla başarılı şekilde tedavi edilebilen İHP'yi ayırt etmede yardımcı olabilir. Travmatik perikarditin temel ultrasonografik bulgusu, genellikle hipoeoik ile ekojenik arasında değişen perikardiyal efüzyondur. Ayrıca bazı ekojenik fibrin pıhtıları da gözlenebilir. Sağlıklı hayvanlarda görülmeyen perikardiyal tabaka, perikardit vakalarında kalbi saran kalın, ekojenik bir zar olarak tipik şekilde izlenir. İHP vakalarında ekokardiyografik bulgular, ekojenik fibrin bantlarının olup olmamasına bağlı olarak aneekoik ile hipoeoik perikardiyal efüzyondan oluşur. Bu nedenle, ekokardiyografik muayenede, ekojenik fibrin pıhtıları içermeyen aneekoik perikardiyal sıvılar gözlenmesi, idiopatik perikardit tanısında faydalı olabilir (Buczinski, 2009).

2. Retikulooperitonitis Travmatika (RPT)

Sığırlarda sık rastlanan sivri bir yabancı cisimin yutulmasına bağlı olarak retikulum ve perikardın delinmesi sonucunda gelişen inflamatuvar bir süreçle karakterize edilen bir hastalıktır. Bu durumda hayvanda; depresyon, dış gıcırdatma, sırtın kamburlaşması ve ağırlıklı olarak abdominal solunum gibi ağrı belirtileri gözlenir. Yutulan yapılara bağlı olarak başka klinik belirtiler de görülebilir. Perikardın etkilenmesi durumunda konjestif

kalp yetmezliği belirtileri ortaya çıkabilir; bunlar arasında taşikardi, kalp seslerinde boğukluk, dispne, ödem ve vena jugularisin distansiyonu (şişmesi/genişlemesi) yer alabilir (Freitas vd., 2018).

Ultrasonografik bulgular arasında kardiyomegali, kalınlaşmış kardiyak duvar ve karakteristik kalp şeklinde deformasyon yer almaktadır. Perikard içerisinde, hipoekoik sıvıların birikimi ile birlikte ekojenik fibrin birikimlerinin dağıldığı gözlemlenebilir (Ahmed vd., 2023).

3. Endokarditis

Bakteriyel endokardit (BE), sığırlarda en sık görülen kapak hastalığıdır. Dolaşımdaki bakteriler endokardiyuma tutunarak enfeksiyonu başlatır. Özellikle sığırlarda triküspit kapakta olmak üzere, kapaklar üzerinde vejetatif çıkıntılar gelişir. BE tanısı, birçok olguda özgül klinik bulguların olmaması nedeniyle zor olabilir. En yaygın klinik belirti, taşikardi ile birlikte rutin kan tahlillerinde kronik inflamatuvar bir duruma ait bulguların varlığıdır. Kalp üfürümleri her zaman tespit edilemeyebilir ve mevcut olduğunda da spesifiklikten yoksun olabilir. BE olgularında kalp yetmezliği genellikle nadir olarak görülür. Bu zorluklar nedeniyle, kesin tanıya ulaşmak için yardımcı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ekokardiyografi antemortem tanı için altın standart test olarak kabul edilmektedir (Jackson ve Slater, 1997; Buczinski vd., 2013).

Bakteriyel endokardit olgularında tipik ekokardiyografik bulgular, etkilenen kapakçık yaprağında veya mural endokartta belirgin, düzensiz kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar ve bu durum kapaklar üzerinde vejetatif çıkıntıların gözlemlendiği bir görünüm kazandırabilir. Tüm kalp kapakları uygun şekilde görüntülenmelidir. Enfekte endokard genellikle gaz içeren hiperekoik yapılardan ziyade, daha sık olarak ekojenik olarak görüntülenir (Buczinski, 2009).

4. Kalp Tümörleri

Kalp, neoplastik hastalıklar açısından primer yerleşim yeri olabileceği gibi, akciğerler, plevra, lenf düğümleri veya diyafram gibi komşu yapılardan kaynaklanan tümörler aracılığıyla sekonder olarak da etkilenebilir. Sığırlarda en sık görülen kardiyak tümör lenfomadır. Neoplaziye özgü klinik belirtiler bulunmamaktadır. Kardiyak tümör perikardı etkilediğinde, perikardit veya perikardiyal efüzyon belirtileri; taşikardi, ağrı, juguler ven distansiyonu, periferik ödem ve zayıf arteriyel nabız gibi bulgular gözlemlenebilir. Tümörler miyokarta tuttuğunda ise iletim sistemini etkileyerek kardiyak aritmilere, atriyoventriküler kapak yetersizliğine bağlı kalp üfürümüne, taşikardiye ve konjestif kalp yetmezliği belirtilerine yol açabilir. Endokardiyumu etkileyen tümörlerde ise kardiyak boşlukların tıkanması, kapakların tıkanması, hasarı ve emboli oluşumu gibi bulgular görülür; ancak endokardiyum yerleşimli

tümörler oldukça nadirdir. 2-D ekokardiyografi ile kardiyak tümörler, akciğer ve diyafram tümörleri tespit edilebilir (Gökçe, 2014; Singh vd., 2020).

5. Dilate Kardiyomiyopati

Sığırlarda miyokardiyal hastalıklar her yaşta görülebilir. Hastalık generalize ya da ileri evrede değilse teşhis edilmesi oldukça zordur. Dilate kardiyomiyopati (DKM), sığırlarda miyokardın en yaygın hastalığıdır. Miyokardın disfonksiyonu ile sonuçlanan, kökeni bilinmeyen bir hastalıktır. Holstein-Friesian ırkı sığırlar DKM'ye en yatkın ırk olarak bilinmektedir. Bu ırkta otozomal resesif bir genin bulunması, hastalığa duyarlılığı artıran faktörlerden biri olabilir. DKM, bağışıklık sistemi fonksiyonlarındaki bozukluklar, kronik viral enfeksiyonlar veya genetik faktörler gibi birden fazla etiyolojinin birlikte bulunmasıyla ortaya çıkar. Genetik olarak yatkın bireylerde kalıcı viral enfeksiyonun varlığı, hastalığın en sık dile getirilen nedenlerinden biridir. Dilate kardiyomiyopatide periferik ödem, ventral ödem, juguler venada genişleme, dispne ve taşikardi görülebilir. Tanı için klinik belirtiler, hastalığın hızlı seyri, ekokardiyografi bulguları, karaciğere özgü enzimlerin aktivitesindeki artış, üre ve kreatinin düzeylerinin yükselmesi gibi veriler kullanılabilir. Ekokardiyografide ventriküler çember uzunluğunda azalma, sol atriyal büyüme, sol ve sağ ventriküllerde sistol ve diyastol sonu çaplarında artış ve aortik kök çapında kısılma ile belirlenebilir (Gökçe, 2014; Singh vd., 2020).

6. Mitral Kapak Yetersizliği

Mitral kapak (MV), dolaşım boyunca uyum içinde çalışması gereken anatomik yapılardan oluşan karmaşık bir yapıdır. Fonksiyon bozukluklarında dispne, taşikardi, dalgali ateş, öksürük, anormal solunum görülebilir. Ekokardiyografide mitral kapak üzerindeki lezyon veya sistol sırasında mitral kapağın sol atriya prolapsı ve sol kalp büyümesi saptanır. Doppler ile muayenede sistol sırasında kanın sol ventrikülden sağ atriya regüritasyonu belirlenir (Gökçe, 2014).

7. Triküspital Kapak Yetersizliği

Triküspital kapak yetersizliği oluşan durumlarda, sistol sırasında sağ ventriküldeki kanın sağ atriya regüritasyonu oluşur. Bu durumda gözlemlenebilecek semptomlar; egzersiz intoleransı, kilo kaybı, güçten düşme, vena jugulariste pozitif ven nabızı ve triküspital kapak bölgesinde holosistolik üfürümdür. Ekokardiyografide triküspital kapak bölgesinde lezyon veya triküspital kapağın sağ atriya prolapsı belirlenir. Doppler muayenesinde ayrıca kanın triküspital kapaktan atriya regüritasyonu gözlemlenir (Gökçe, 2014).

8. Aortik Kapak Yetersizliği

Aortik kapak yetersizliği mekanizmaları arasında aort kapak dilatasyonu, kapakçık prolapsusu, skar dokusu nedeniyle kapakçıkların daralması ve kapakçık perforasyonu yer almaktadır. Aortik kapak yetersizliğinden dolayı diyastol sırasında aortadan sol ventriküle kan regüritasyonu oluşur. Buna bağlı olarak sol ventrikül, sol atriyum ve akciğer damarlarında hacim ve basınç artışı gerçekleşir. Bunların sonucunda sol ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişir. Ekokardiyografide aortik kapak üzerinde lezyon, nodül ve fibrotik plaklar ile aorta kapağının sol ventriküle prolapsusu saptanır. Doppler muayenede diyastol sırasında aortadaki regüritasyon belirlenir (Gökçe, 2014; Fishbein ve Fishbein, 2019).

9. Pulmoner Kapak Yetersizliği

Şiğirlarda nadiren rastlanılan bir kapak yetersizliği durumudur. Pulmonik kapak yetersizliğinden dolayı diyastol sırasında, pulmoner arterden sağ ventriküle kan regüritasyonu olur. Bu durumun altında genellikle şiddetli pulmoner hipertansiyon bulunur. Sol tarafta pulmonik kapak bölgesinde holosistolik üfürüm duyulabilir. Ekokardiyografide lezyonlu kapak bölümleri görüntülenebilir regüritasyon renkli doppler kullanılarak saptanır (Gökçe, 2014).

ŞİĞİRLARDA KALP HASTALIKLARI TANISINDA KULLANILAN BAZI GÜNCEL PARAMETRELER

Kardiyak hasar, hastalık veya ilaç toksisitesi gibi nedenlere bağlı dolaşım bozuklukları sonucu ikincil olarak gelişebilir. Kardiyak problemlere ait klinik belirtiler, sıklıkla solunum sistemi hastalıkları gibi diğer durumlarla karıştırılabilir. Kalp hastalıkları, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce değişken sürelerle asemptomatik seyredebilir ve bu süreç sonunda dolaşım bozukluğu gelişerek ciddi, sıklıkla ölümcül sonuçlara yol açabilir. Kardiyak hasarın saptanmasında spesifik, duyarlı, hızlı ve düşük maliyetli kan testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, bu tür durumların erken tespiti için düşük maliyetli ve non-invaziv biyokimyasal testlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Ayrıca, son yıllarda yapılan artan sayıda çalışma, kardiyak biyobelirteç testlerinin, kalp hastalığı olan hayvanlarda morbidite ve mortalite riskini değerlendirmede güvenilir bir tanı aracı olabileceğini göstermektedir. Bu biyobelirteçler, kalp tarafından salgılanan hormonlar, enzimler veya proteinler olabilir ve kardiyak durumu değerlendirmek için kullanılırlar. Veteriner hekimlikte bu biyobelirteçlerin kullanımı ve araştırılması son yıllarda büyük ölçüde artmıştır. Kullanılan, kardiyak biyobelirteçler klinik karar verme sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda bu biyobelirteçlerin, kardiyak hastalıkların takibinde ve prognoz belirlenmesinde de değerli bilgiler sunduğu ortaya konmuştur (Archer, 2003; Rebez ve Ninan, 2024).

1. Kardiyak Troponin-I (cTn-I)

Kardiyak troponin proteinleri, kas kasılmasında aktin ve miyozin etkileşimini düzenleyen kontraktil miyofibril yapıların bir parçasıdır. Bu proteinler üç formda bulunur: kardiyak troponin C, kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I (cTn-I). Normal laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda yapılan çalışmalar, bu troponin proteinlerinin özellikle cTn-I'in kan düzeylerinin çok düşük ya da çoğu testle tespit edilemeyecek düzeyde olduğunu, ancak miyosit hasarı sonrası dolaşıma salındıklarını ortaya koymuştur. Günümüzde, kardiyak troponin düzeylerinin ölçümü, insanlarda miyokard hasarının tanısında kullanılan en spesifik kardiyak biyokimyasal test olarak kabul edilmektedir. Dolaşımdaki artmış cTn-I düzeyleri, endokarditli ineklerde, travmatik retikuloeritonitisli vakalarda, perikardiyal hastalıklarda, şap hastalığı geçiren buzağılarda, miyokarditte rapor edilmiş; ayrıca, deneysel olarak indüklenen miyokardiyal hasarlı sığırlarda histolojik olarak da doğrulanmıştır. Miyokardiyal hasarın şiddeti ile cTn-I'in kandaki düzeyleri arasında korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (Mellanby vd., 2009; Suzuki vd., 2012).

2. Kreatin Kinaz-Miyokardiyal Bant (CK-MB)

Kreatin Kinaz-Miyokardiyal Bant (CK-MB), kardiyomiyosit hasarına bağlı olarak kana salınan bir izoenzimdir ve sığırlarda miyokardiyal hasarın tanısında yardımcı biyokimyasal bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Özellikle travmatik perikarditis ve non-travmatik perikarditis gibi durumlarda serum CK-MB düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Her ne kadar CK-MB iskelet kası kaynaklı hasarlardan da etkilenebileceği için spesifikliği troponinlere göre daha düşük olsa da, özellikle saha koşullarında troponin testlerine erişimin kısıtlı olduğu durumlarda ekonomik ve pratik bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (Gouda vd., 2021; Nasr vd., 2024).

3. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

LDH (Laktat Dehidrogenaz), çeşitli doku tiplerinde özellikle karaciğer, böbrek, iskelet kası ve kalp kasında bulunan bir enzimdir. Hücre membranı hasar gördüğünde LDH hücre dışına salınır ve bu nedenle doku hasarının non-spesifik bir biyokimyasal göstergesi olarak kullanılır. LDH'nin beş izoenzimi bulunmaktadır, sadece kardiyak kaslarda değil; iskelet kası, akciğer, bağırsak ve dalak gibi birçok dokuda da yüksek miktarda bulunur. Bu nedenle kalp için spesifik olmayan bir belirteçtir ve miyokardiyal hasarı özgül olarak gösterme kabiliyeti sınırlıdır. Ek olarak, izoenzim düzeyinde analiz gerektirmesi, bu enzimin rutin klinik kullanımı açısından pratikliğini azaltmaktadır (Polizopoulou, 2013; Rebez ve Ninan, 2024).

4. N-Terminal Pro-B-tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP)

N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), pro-B-tipi natriüretik peptidin parçalanmasıyla oluşan biyolojik olarak aktif olmayan bir yapıdır. Veteriner kardiyoloji alanında en yaygın olarak incelenen natriüretik peptidlerden biridir. Uzun yarı ömrü ve dolaşımdaki stabilitesi nedeniyle özellikle kardiyak hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. NT-proBNP üretimi; artmış intrakardiyak basınç, miyokardiyal duvar gerilimi, anjiyotensin II düzeylerinde yükselme, hipoksi ve sempatik aktivitenin artması gibi durumlara yanıt olarak artmaktadır. NT-proBNP düzeyleri, akut dekompanze kalp yetmezliğinde iyi tanımlanmış bir biyobelirteç olmuştur. Bu peptidler, hastalıklı ineklerde akut tablo sırasında kardiyomiyositlerin mekanik olarak gerilmesi örneğin ventriküler hacim yüklenmesi veya artmış duvar gerilimi gibi durumlar sonucunda hızlı bir şekilde plazmaya salınmaktadır. Bu süreç, proBNP hormon öncülü olan pre-proBNP'nin artan düzeyde sentezlenmesine neden olur. Hastalıklı gruplarda NT-proBNP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek bulunması ve bu düzeylerin kreatinin ile ilişkili olarak artış göstermesi, NT-proBNP'nin kardiyak hastalıkların tanısında yararlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (Gouda vd., 2021; Rebez ve Ninan, 2024).

5. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Aspartat aminotransferaz (AST), karaciğer, iskelet kası, eritrositler, böbrekler ve kardiyak dokularda bulunan bir enzim olup, doku hasarı durumunda serumda düzeyi artış gösterir. Yapılan çalışmalar, AST aktivitesinin kalp dokusundaki hasarlarla ilişkili olarak anlamlı düzeyde yükseldiğini ortaya koymuştur. Bu durum, AST'nin kalp hasarının belirtici olarak kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte, AST'nin kardiyak doku dışındaki birçok dokuda da bulunması nedeniyle spesifik bir kardiyak biyobelirteç olmadığı belirtilmelidir. Bu nedenle, AST düzeylerinin değerlendirilmesi sırasında diğer belirteçlerle birlikte yorumlanması ve klinik bulgularla desteklenmesi gerekmektedir (Ayvazoğlu vd., 2023; Rebez ve Ninan, 2024).

KAYNAKLAR

- Acorda, J. A., Constante, J. L., Rayos, A. A. ve Pajas A. M. G. A. (2016). Two-dimensional and M-mode ultrasonographic features of the heart of lactating crossbred dairy cattle. *Philippine Journal of Veterinary Medicine*, 53(1), 1-9.
- Ahmed, E. A., Ali, A. O., Abdelaal, A. M. ve Mahmoud, A. E. (2023). Ultrasonography, cardiac biomarkers and biochemical analysis as a diagnostic tool in traumatic reticulitis and its sequelae in egyptian buffaloes. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 13(10), 1920-1924.
- Archer, J. (2003). Cardiac biomarkers. *Comparative Clinical Pathology*, 12, 121-128.
- Ayvazoglu, C., Akyüz, E., Ögün, M., Demir, P.A. ve Gökçe, G. (2023). Cardiac biomarkers and biochemical changes in cattle with traumatic pericarditis. *Medycyna Weterynaryjna Science*, 79(4), 177-181.
- Bonagura, J. D. (2020). Basic echocardiography performing and measuring transthoracic echocardiograms. Doktora Tezi. NC State University, College of Veterinary Medicine, Kuzey Karolina.
- Boon, J. A. (2011). *Veterinary Echocardiography* (2. baskı). New Jersey: Wiley Blackwell Publishing.
- Braun, U., Schweizer, T. ve Pusterla, N. (2001). Echocardiography of the normal bovine heart: technique and ultrasonographic appearance. *Veterinary Record*, 148, 47-51.
- Buczinski, S. (2009). Cardiovascular ultrasonography in cattle. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practise*, 25, 611-632.
- Buczinski, S., Tolouei, M., Rezakhani A. ve Tharwat, M. (2013). Echocardiographic measurement of cardiac valvular thickness in healthy cows, cows with bacterial endocarditis, and cows with cardiorespiratory diseases. *Journal of Veterinary Cardiology*, 15, 253-261.
- Caivano, D., Cicogna, M., Boni, P. ve Lepri E. (2023). Congenital heart defects in cattle. *Large Animal Review*, 29, 35-45.
- Chavez, M. J. B., Acorda, J. A. ve Amante, F. M. I. R. (2021). B-Mode, M-Mode, and doppler echocardiographic features in dairy water buffalo calves. *Philipp Journal of Veterinary Medicine*, 58(2), 133-143.
- Civelek, T., Haydardedeoğlu, A. E., Çolakoğlu, E.Ç. ve Alihosseini, H. (2017). Kedi ve Köpeklerde Klinik Pratikte Ekokardiyografi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Fishbein, G. A. ve Fishbein, M. C. (2019). Pathology of the aortic valve. *Current Cardiology Reports*, 21(81).
- Freitas, B. B., Santos, J. P., Perotta, J. H., Marcom, N. N., Cocco, M., Silva, T. G., Brum, J. S., Sousa, M. G. ve Filho, I. R. B. (2018). Echocardiography in the diagnosis of bovine traumatic reticulopericarditis. *Revista Academica Ciencia Animal*, 16, e16501.

- Gouda, H., El-Naggar, A., Eissa, A., Gouda, S. ve El-Zahar, H. (2021). Evaluation of clinical features, ultrasonography and cardiac biomarkers in traumatic and non-traumatic pericarditis in cows. *Slovenian Veterinary Research*, 58(24), 83-90.
- Gökçe, G. (2014). *Veteriner Kardiyoloji* (2. baskı). Malatya: Medipress Yayıncılık.
- Guglielmini, C. (2003). Echocardiographic and doppler echocardiographic findings of dilated cardiomyopathy in a heifer. *The Veterinary Record*, 153, 535-536.
- Halıgür, A., Halıgür, M. ve Özmen, Ö. (2011). Congenital secundum atrial septal defect and membranous ventricular septal defect in a newborn holstein-friesian calf. *Turkish Journal of Veterinary Animal Sciences*, 35(5), 365-368.
- Jackson, P. ve Slater, J. (1997). Cardiovascular disease in cattle. *Farm Animal Practice*, 19(9), 472-483.
- Mellanby, R: J., Henry, J. P., Cash, R., Ricketts, S. W., Bexiga, R., Truysers, I. ve Mellor, D. J. (2009). Serum cardiac troponin I concentrations in cattle with cardiac and noncardiac disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 926-930.
- Mitchell, K. J. ve Schwarzwald, C. C. (2016). Echocardiography for the assessment of congenital heart defects in calves. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practise*, 32, 37-54.
- Nasr, H. A., Aref, N. E. M., Ellah, M. R. A. ve Abdelhakiem, M. A. H. (2024). Cardiac biomarkers as tools in the prediction and diagnosis of traumatic pericarditis and traumatic reticuloperitonitis in cattle and buffaloes. *BMC Veterinary Research*, 20(329).
- Onda, K., Sugiyama, M., Niho, K., Sato, R., Arai, S., Kaneko, K., Ito, S., Muto, M., Sukanuma, T., Wakao, Y. ve Wada, Y. (2011). Long-term survival of a cow with cervical ectopia cordis. *The Canadian Veterinary Journal*, 52, 667-669.
- Peek, S. F. Ve Divers, T. J. (2018). *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle* (3. baskı). St. Louis, Missouri: Elsevier Publishing.
- Polizopoulou, Z. S. (2014). The diagnostic significance of cardiac biomarkers in veterinary medicine. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 65(3), 205-214.
- Puri, V. (2016). Echocardiography in healthy and pericarditis affected cattle and buffaloes. *Yüksek Lisans Tezi. Guru Angad Dev Veterinary and Animal Sciences University, Ludhiana*.
- Pusta, D. L., Sobolu, R., Bodea, A., Tabaran, A., Bolfa, P., Pasca, I. ve Bogdan, L. (2015). Cervical cardiac ectopia in cattle. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine* 72(2), 314-319.
- Rebez, E. B. ve Ninan, J. (2024). Biomarkers in the cardiovascular system of animals. *Indian Journal of Animal Health*, 63(1), 22-28.
- Singh, C. K., Singh, N., Singh, T., Singh, P., Mohindroo, J. ve Mahajan, S. K. (2020). Clinical study on short axis M-mode echocardiography in crossbred holstein friesian cows. *Indian Journal of Animal Research*, 58(2), 249-253.

- Smith, B. P., Metre, D. C. V. ve Pusterla, N. (2019). Large Animal Internal Medicine (6.baskı). St. Louis, Missouri: Elsevier Publishing.
- Suzuki, K., Uchida, E., Schober, K. E., Niehaus, A., Rings, M. D. ve Lakritz, J. (2012). Cardiac troponin I in calves with congenital heart disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 26, 1056-1060.
- Tuncel, E. (1989). Diyagnostik Radyoloji (1. baskı). İstanbul: Taş Yayıncılık.
- Varshney, J. P. (Edt.) (2022). Ultrasound in Veterinary Medicine Fundamentals and Applications. New Delhi: Nipa Genx Electronic.



ET VE ET ÜRÜNLERİNDE *Salmonella* VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

“ ”

Hasan Enver BİLGİR¹

Gürkan UÇAR²

1 Dr. Vet. Hek. Hasan Enver BİLGİR, Ankara İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, ORCID ID:0000-0002-5938-9335

2 Prof. Dr. Gürkan UÇAR, Veteriner Hekim, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, ORCID ID:0000-0002-6774-5790

Yazar Notu: Bu bölüm ilk yazarın 746287 tez numarasına sahip” Bazı hayvansal gıdalarda *Salmonella* spp. varlığının araştırılması” başlıklı doktora tezinden özetlenmiştir.

Bu çalışmada Ankara ve Konya’da tüketime sunulan bazı et ve et ürünlerinde *Salmonella spp.* varlığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla süpermarketlerde, semt pazarlarında ve kasaplarda satışa sunulan çiğ tavuk eti, çiğ balık eti, çiğ dana kıyma, hazır köfte, salam ve sucuk örneklerinden 40’ar adet numune alınarak *Salmonella spp.* kontaminasyonu yönünden incelenmiş ve sonuçların Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği hükümlerine uygun olup olmadığı değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda çiğ tavuk eti örneklerinin %10’unda, çiğ balık eti örneklerinin %7,5’inde, çiğ dana kıyma örneklerinin %10’unda, hazır köfte örneklerinin %7,5’inde, salam örneklerinin %2,5’inde ve sucuk örneklerinin %5’inde ve *Salmonella spp.* varlığı saptanmıştır.

Elde edilen bulgular sonucunda *Salmonella spp.* kontaminasyonu tespit edilen gıdaların mikrobiyolojik yönden kalitesiz ve halk sağlığı açısından tehdit oluşturan özellikte olduğu tespit edilmiştir. Tüketime sunulan tüm gıda maddelerinin üretimden tüketime kadar tüm aşamalarda hijyen kurallarına uyulması, gıda üretiminin her hattında görev alan personelin eğitimine önem verilmesi, satış yerlerinin denetim sıklığının artırılması ve insanların bilincinin artırılması önem arz etmektedir.

1. GİRİŞ

Salmonella, uzun yıllardır bilinen en önemli patojen bakterilerden birisidir ve gıda kaynaklı hastalıkların en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (Telli ve ark 2022). Dünya çapında yıllık ortalama 94 milyon insanı etki altına alan ve 150.000’den fazla insanın ölümüne yol açan salmonellozis vakalarının yaşandığı bildirilmektedir (Majowicz ve ark 2010). Doğada oldukça yaygın halde bulunan etkenin türlü koşullarda canlılığını kaybetmemesi, gıda kaynaklı enfeksiyonlarda büyük paya sahip olmasının en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (Gray ve Fedorka 2002).

Salmonella her çeşit gıdada bulunabilir ancak kanatlı hayvan etleri, kırmızı etler, yumurta ve süt başta olmak üzere hayvansal gıdalarda daha sık görülmektedir. Bunların yanı sıra kabuklu su ürünleri, çeşitli soslar, yeterli ısı işlem görmemiş et ürünleri ile kontamine yumurta veya süttten yapılan puding ve kremada risk taşıyan önemli gıdalar arasında sayılmaktadır (Erol 2007). Yine son yıllarda sıkça bildirilen badem, domates, kavun ve lahana gibi gıdalarla ilişkili rapor edilen salgınlar bitkisel gıdaları da risk grubuna dahil etmektedir (Gıda Güvenliği Derneği 2013). Ayrıca sular, baharatlar, sakatatlar, dondurulmuş gıdalar, unlu mamuller ve daha birçok gıda maddesi ile ilgili kontaminasyonlar rapor edilmiştir. Genel manada et, kasaplık hayvanların iskelet kaslarından elde edilen bir gıda maddesi olarak ifade edilmektedir. Kasaplık hayvan tanımına ise eti için kesilen büyükbaş, küçükbaş ve kanatlı hayvanlar girmektedir (Öztan 2005). Ayrıca sucuk hayvanlardan elde edilen etler de etin genel tanımı içerisinde kendisine yer bulmaktadır. Et ve et

ürünleri *Salmonella* bakımından oldukça risklidir ve yol açacağı hastalık tablosu çok şiddetli boyutlara ulaşabilir. Bu sebeple 29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren “Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği” hükümleri doğrultusunda tüm et ve et ürünlerinde *Salmonella* varlığına izin verilmemekte ve sıfır tolerans olarak ifade edilmektedir.

1.1. Tavuk eti

Kanatlı etleri ve ürünleri, gıda kaynaklı *Salmonella* enfeksiyonlarının en çok görüldüğü gıda maddeleri olarak kayıtlara geçmektedir. Dünya genelinde meydana gelen tüm gıda kaynaklı hastalık vakalarının % 47 gibi devasa bir diliminin *Salmonella* etkenleri tarafından meydana gelmekte olduğu bildirilmekte olup bu vakaların % 37’sinin ise yetersiz ısı işleme maruz kalan kontamine tavuk etlerinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (Tonbak ve ark 2017).

Tavuk etinin oldukça yüksek miktarlara ulaşan üretimi ve tüketimi *Salmonella* açısından bir dizi önlem alınmasına neden olmuştur ancak bu gıdalar alınan türlü önlemlere rağmen halen *Salmonella* yönünden ihbar edilen ve raporlanan gıda maddelerinin başında gelme özelliğini korumaktadır. Bazı araştırmacıların tavuk etinde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.1’te verilmiştir.

Tablo 1.1. Tavuk etinde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırmacı	Yer/Zaman	Numune Alınan Bölge ve Sayı	Sonuç
Heshmati	Erzurum/2013	40 But, 40 Göğüs, 40 Kanat	35 pozitif
Abd Elghany ve ark.	Mısır/2014	50 Karkas, 50 But	20 pozitif
Ahmed ve Shimamoto	Mısır/2014	160 But, 160 Göğüs	14 pozitif
Kaushik ve ark.	Hindistan/2014	228 Belirtilmemiş	54 pozitif
Kurul	Bursa/2014	150 Karkas	35 pozitif
Altın	Aydın/2017	30 But, 30 Göğüs, 40 Kanat	15 pozitif
Tarabees ve ark.	Mısır/2017	100 Belirtilmemiş	5 pozitif
Bozkurt	İzmir -	36 Belirtilmemiş	6 pozitif
Asal Ulus	Balıkesir/2018	50 But, 50 Göğüs*, 50 Kanat	42 pozitif
Atabey	Samsun/2019	60 But, 60 Göğüs	9 pozitif
	Tekirdağ/2020		

* Derisiz olarak temin edilmiştir.

1.2. Balık eti

Balık etleri zayıf bağ doku yapılarının yanı sıra deri yüzeylerinin nemli olması, iç organlarının hemen çıkarılmaması ve kanının iyi akıtılmaması nedeniyle kasaplık hayvan etlerine göre daha hızlı bozulma riskine sahiptir (Arslan 2002). Balık etlerinde *Salmonella* kontaminasyonu, bu canlıların avlandığı anda veya yetiştirme sırasında tespit edilebileceği gibi işleme, paketlenme ve muhafaza aşamalarında da mümkündür. Tüm gıdalarda olduğu

gibi balık etlerinde de *Salmonella* spp. varlığına özellikle satış ve tüketimin yoğun olduğu yerlerde daha sık rastlanılmaktadır. Bazı araştırmacıların balık etinde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.2’te verilmiştir.

Tablo 1.2. Balık etinde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırmacı	Yer/Zaman	Numune Çeşidi ve Sayısı	Sonuç
Vural ve Erkan	Diyarbakır/2006	51 Belirtilmemiş*	8 pozitif
Abbassi-Ghozzi ve ark.	Tunus/2012	12 Belirtilmemiş	0 pozitif
Zarei ve ark.	İran/2012	70 Çiğ Tuzlu Su Balığı, 20 Donmuş Balık Fileto, 10 RTE Balık Nugget**	2 pozitif
Ertaş Onmaz ve ark.	Kayseri/2014	30 Hamsi, 35 Alabalık, 35 Çipura***	5 pozitif
Traore ve ark.	Burkina Faso/2015	238 Belirtilmemiş	57 pozitif
İkiz ve ark.	İstanbul/2016	400 Belirtilmemiş	50 pozitif

* Dicle nehrinden tutulmuştur. ** Ready-to-eat (yemeye hazır). *** Deniz çipurasıdır.

1.3. Dana Kıyma

Et, parça olarak tüketilmesinin yanında kıyma olarakta tüketilebilir. 2006/31 numaralı Türk Gıda Kodeksi Çiğ Kırmızı Et ve Hazırlanmış Kırmızı Et Karışımları Tebliğinde kasaplık hayvanların kemiklerinden ayrılmış çiğ kırmızı etinin kıyma makinesinden geçirilmesiyle veya manuel olarak bıçak veya satırla kıyılmasıyla elde edilen etleri “kıyma” olarak ifade edilmektedir.

Normal şartlarda sağlıklı hayvanlardan elde edilen etlerin iç kısımları steril olarak kabul edilmektedir ancak karkas kesim, parçalama, işleme gibi aşamalarda birçok yoldan kontamine olabilir (Lechowich 1971). Su ette en fazla bulunan unsur olup etin kıymaya dönüştürülmesi safhasında hem yapısındaki suyun önemli bir kısmının serbest hale geçmesi hem de hijyenik koşulların sağlanmasına dikkat edilmeme sebebi ile kontaminasyon riski artarak devam etmektedir. Bazı araştırmacıların kıymalarda *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.3’de verilmiştir.

Tablo 1.3. Kıymalarda *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırmacı	Yer/Zaman	Numune Sayısı	Sonuç
Direkel ve ark.	Mersin/2010	86	0 pozitif
Abbassi-Ghozzi ve ark.	Tunus/2012	56	6 pozitif
Deniz ve Ulukanlı	Ağrı/2012	60	18 pozitif
Sallam ve ark.	Mısır/2014	90	18 pozitif
Soyer ve ark.	Şanlıurfa/2014	24	13 pozitif
Aydemir Atasever ve Atasever	Erzurum/2015	100	0 pozitif
Yıldırım ve ark.	Amasya/2016	50	4 pozitif
Pamuk ve Sırıken	Orta Ege Bölgesi/2018	25	16 pozitif

1.4. Hazır köfte

29.01.2019 tarih ve 30670 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi Et, Hazırlanmış Et Karışımları ve Et Ürünleri Tebliği hükümlerine göre köfte, kıyılmış büyükbaş ve küçükbaş hayvan karkas etlerinin veya kanatlı hayvan karkas etlerinin ilgili tebliğ hükümlerine uygun olacak şekilde biri veya birkaçının karışımına aynı ve/veya farklı tür hayvanların yağları, lezzet vericiler ile diğer gıda bileşenlerinden biri veya birkaçı ilave edilerek çeşitli şekillerde hazırlanan pişirilmeye hazır kırmızı veya kanatlı et karışımı veya pişirilmiş et ürünü olarak tanımlanmaktadır. Yapım tekniklerine göre çok çeşitli köfte türü mevcuttur. Kesin bir sonuca ulaşmak mümkün olmasa da ülkemizde 290’dan fazla köfte çeşidi olduğu ifade edilmektedir (Anonim 2021a). Bu çeşitliliğin sebepleri ise yapım tekniklerindeki farklılıklar, kullanılan malzemeler, farklı pişirme metotları ve ait oldukları yöreler olarak sıralanabilmektedir (Anonim 2020a). Genel olarak köfte yapılırken kasaplık hayvan gövde etlerinin yenilmeyen unsurları olan fasiya, tendo, ligament gibi unsurlarından ayrılmış olması gerekmektedir. Ardından bu unsurlardan ayrılmış etler, yağ ilave edilerek ya da edilmeden sinir aparatı takılı kıyma makinesinden geçirilmelidir. Meydana gelen kıymaya, yapılacak köfteye göre tuz, lezzet ve çeşni verici maddeler ilave edilerek homojen hale gelene kadar karıştırılmalıdır. Taze olarak tüketilecek köfteler 48 sa içerisinde kullanılmak şartıyla 0 °C - 4 °C arasında muhafaza edilmelidir. Uzun süre muhafaza edilecekse bu ürünler -32 °C’de dondurulmalı ve en fazla 6 ayı geçmeyecek şekilde -18 °C’de muhafaza edilmelidir (Güner ve Atasever 2010). Muhafaza şartlarına uyulmaması ya da uygun şartlarda üretimin yapılmaması durumunda kontaminasyon kaçınılmaz hale gelmektedir. Bazı araştırmacıların hazır köftelerde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.4’de verilmiştir.

Tablo 1.4. Hazır köftelerde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırmacı	Yer/Zaman	Numune Sayısı ve Türü	Sonuç
Hampikyan ve ark.	İstanbul/2008	20 Izgara, 20çiğ köfte	2 pozitif
Çetinkaya ve ark.	Bursa/2012	100 Çiğ Köfte	2 pozitif
Yörük	Kocaeli/2012	24 Hamburger	3 pozitif
Çetinkaya ve ark.	Bursa/2012	100 Çiğ Köfte	2 pozitif
Sallam ve ark.	Mısır/2014	90 Burger Köfte	11 pozitif
Yıldırım ve ark.	Amasya/2016	50 belirtilmemiş	2 pozitif
Pamuk ve Sırıken	Orta Ege Bölgesi/2018	25 İnegöl, 25 Kasap Köfte	16 pozitif

1.5. Salam

29.01.2019 tarih ve 30670 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi Et, Hazırlanmış Et Karışımları ve Et Ürünleri Tebliği hükümlerine göre etin işlenmesinden veya işlenmiş ürünlerin daha ileri düzeyde işlenmesiyle elde edilen ve kesit yüzeyi çiğ etin karakteristik özelliklerini göstermeyen ürünler “et ürünleri” olarak tanımlanmaktadır.

Bu tanımın içerisine salamın da dahil olduğu belirtilmektedir. Üretim tekniklerinde meydana gelen aksaklıklar ve sonrasında muhafaza şartlarına uyulmaması durumunda kontaminasyon meydana gelebilmektedir. Bazı araştırmacıların salamlarda *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.5'de verilmiştir.

Tablo 1.5. Salam ve sosislerde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırcı	Yer/Zaman	Numune Sayısı ve Türü	Sonuç
Mürmann ve ark.	Brezilya/2009	336 sosis	82 pozitif
Yörük	Kocaeli/2012	24 salam	0 pozitif
Domenech ve ark.	İspanya/2015	192 sosis	78 pozitif
Uysal	Aydın/2015	100 salam	13 pozitif
Özbey ve ark.	Elazığ/2017	48 salam	0 pozitif
Andreoli ve ark.	İtalya/2017	360 salam	28 pozitif

1.6. Sucuk

29.01.2019 tarih ve 30670 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi Et Hazırlanmış Et Karışımları Ve Et Ürünleri Tebliği hükümlerine göre sucuk, büyükbaş ve/veya küçükbaş hayvan karkas etlerinin ve yağlarının kıyılarak lezzet vericiler ile karıştırıldıktan sonra doğal veya yapay kılıflara doldurularak belirli koşullarda fermentasyon ve kurutma işlemleri uygulanarak kesit yüzeyi mozaik görünümünde olan ısıl işlem uygulanmamış fermente et ürünü olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde üretilen fermente sucuklar ısıl işleme tabi olan (pastörize sucuk) ve olmayan şeklinde ikiye ayrılmaktadır (Yıldırım 1996). Et ürünleri içerisinde üretimi en zor olanı sucuktur. Fermente sucuk üretiminde küçükbaş ve büyükbaş etleri kullanılabilir. Sadece koyun etinden yapılan sucuklar diğerlerine göre daha yumuşak yapılıdır. Ayrıca koyun eti ağır bir kokuya sahip olduğundan % 0,1-0,2 MSG kullanımı bu kokuyu bastırmak için uygun olmaktadır.

Sucuk üretiminde 3-7 yaş aralığındaki manda ve sığır gibi büyükbaş hayvanlar tercih edilmelidir. Genç hayvan etlerinin su tutma kapasitesinin yüksek olduğundan kaliteyi düşüreceği için tercih edilmemektedir. Kullanılacak etlerin olgunlaşmış olması yani 5,6 - 5,8 pH aralığında olması, katkı maddelerinin sucuğa nüfuzunu kolaylaştırmakta, kuruma ve renk oluşumunu hızlandırmaktadır. DFD et kullanımı % 20'yi geçmemelidir. Ayrıca üretimde kullanılacak yağların sert olması (soğutulmuş ve dondurulmuş) sucuk hamurundaki maddelerin homojen karışımı için tercih edilmektedir (Güner ve Atasever 2010). Sucuk üretimi sırasında veya muhafaza aşamasında gerekli tedbirlerin alınmaması durumunda mikroorganizma kontaminasyonu kaçınılmaz hale gelmektedir. Bazı araştırmacıların sucuklarda *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.6'da verilmiştir.

Tablo 1.6. Sucuklarda *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırcı	Yer/Zaman	Numune Sayısı	Sonuç
Özbey ve ark.	Aydın/2007	100	7 pozitif
Yörük	Kocaeli/2012	24	0 pozitif
Uysal	Aydın/2015	100	12 pozitif
Büyükunal ve ark.	Adapazarı, Afyon, İstanbul, Kayseri/2016	132	2 pozitif
	Balıkesir/2016		
Gökmen ve ark.	Tokat/2020	25	0 pozitif
Kaval ve ark.		30	13 pozitif

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Numunelerin toplanması

Bu araştırmada numune olarak tüketime hazır halde satışa sunulmuş olan çiğ tavuk eti, çiğ balık eti, çiğ dana kıyma, hazır köfte, salam ve sucuk Ankara ve Konya’da faaliyet gösteren süpermarketlerden, kasaplardan ve pazarlardan temin edilmiş olup her ürün için 40 adet numune incelenmiştir. Toplanan numuneler soğuk zincir koşullarına dikkat edilerek en kısa sürede ve aseptik şartlar altında laboratuvara ulaştırılmıştır.

2.2. Mikrobiyolojik Analizler

Analizler Türk Standartları Enstitüsü tarafından Nisan 2017’de yayımlanan “TS EN ISO 6579-1” hükümleri doğrultusunda “Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği” hükümleri göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. İlgili yönetmelik hükümleri doğrultusunda *Salmonella spp.* patojenlerinin 25 g/ml gıda numunelerinde bulunmasına izin verilmemekte olup analizler var/yok şeklinde sonuçlandırılmıştır.

3. BULGULAR

Bu araştırmada Ankara ve Konya’dan eşit sayıda olacak 2021 yılı içerisinde tüketime sunulan çeşitli hayvansal gıdalardan (tavuk eti, balık eti, dana kıyma, hazır köfte, salam, sucuk) alınan örnekler *Salmonella spp.* varlığı yönünden incelenmiştir.

3.1. Et ve Et Ürünlerinde *Salmonella spp.* Varlığının İncelenmesi

Bu grupta bulunan gıda maddelerinden (tavuk eti, balık eti, dana kıyma, hazır köfte, salam, sucuk) 40’ar adet olmak üzere toplamda 240 adet numune toplanmıştır. Numuneler her iki ilden de 120’şer adet olacak şekilde alınmış olup her gıda maddesi çeşidi için il bazında 20’şer adet numune tedariki sağlanmıştır. İncelenen numunelere ait analiz sonuçları Tablo 3.1’de, gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Her iki şehirde satışa sunulan et ve et ürünlerinde tespit edilen *Salmonella spp.* sonuçları.

Gıda Maddesi	Numune Sayısı	Pozitif Numune Sayısı	Oran (%)
Tavuk Eti	40	4	10
Balık Eti	40	3	7,5
Dana Kıyma	40	3	7,5
Hazır Köfte	40	3	7,5
Salam	40	1	2,5
Sucuk	40	2	5

Yapılan analizler sonucunda tespit edilen sonuçlar Ankara için Tablo 3.2’de, Konya için ise Tablo 3.3’te gösterilmektedir. Ayrıca sonuçların oransal dağılımı Ankara için Şekil 3.2’de, Konya için ise Şekil 3.3’te gösterilmektedir.

Tablo 3.2. Ankara’da satışa sunulan et ve et ürünlerinde tespit edilen *Salmonella spp.* sonuçları.

Gıda Maddesi	Numune Sayısı	Pozitif Numune Sayısı	Oran (%)
Tavuk Eti	20	2	10
Balık Eti	20	1	5
Dana Kıyma	20	2	10
Hazır Köfte	20	0	0
Salam	20	1	5
Sucuk	20	2	10

Tablo 3.3. Konya’da satışa sunulan et ve et ürünlerinde tespit edilen *Salmonella spp.* sonuçları.

Gıda Maddesi	Numune Sayısı	Pozitif Numune Sayısı	Oran (%)
Tavuk Eti	20	2	10
Balık Eti	20	2	10
Dana Kıyma	20	1	5
Hazır Köfte	20	3	15
Salam	20	0	0
Sucuk	20	0	0

Tablolardan da görüldüğü üzere her iki ilden de toplamda 120’şer adet olacak şekilde alınan et ve et ürünleri numunelerinde 8’er adet ürünün *Salmonella spp.* yönünden kontamine olduğu tespit edilmiştir. Ancak il bazında farklı sonuçlar görülmüştür. Buna göre Ankara’da numunelerin alındığı yere göre dağılımı ve analiz sonuçları Tablo 3.4’te, Konya’da numunelerin alındığı yere göre dağılımı ve analiz sonuçları Tablo 3.5’de gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Ankara'dan alınan et ve et ürünlerindeki kontaminasyonun satış yerlerine göre dağılımı.

Gıda Maddesi	Numune Alınan Yer			Sonuç			Oran (%)		
	S	K	P	S	K	P	S	K	P
Tavuk Eti	10	10	-	-	2	-	-	20	-
Balık Eti	10	-	10	-	-	1	-	-	10
Dana Kıyma	10	10	-	1	1	-	10	10	-
Hazır Köfte	10	10	-	-	-	-	-	-	-
Salam	10	10	-	-	1	-	-	10	-
Sucuk	10	10	-	-	2	-	-	20	-

Kısaltmalar: S:Süpermarket; K:Kasap; P:Pazar

Tablo 3.5. Konya'dan alınan et ve et ürünlerindeki kontaminasyonun satış yerlerine göre dağılımı.

Gıda Maddesi	Numune Alınan Yer			Sonuç			Oran (%)		
	S	K	P	S	K	P	S	K	P
Tavuk Eti	10	10	-	1	1	-	10	10	-
Balık Eti	10	-	10	1	-	1	10	-	10
Dana Kıyma	10	10	-	-	1	-	-	10	-
Hazır Köfte	10	10	-	-	3	-	-	30	-
Salam	10	10	-	-	-	-	-	-	-
Sucuk	10	10	-	-	-	-	-	-	-

Kısaltmalar: S:Süpermarket; K:Kasap; P:Pazar

4. TARTIŞMA

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'nin hükümleri doğrultusunda tüketime sunulan gıda maddelerinin 25g/ml'sinde *Salmonella spp.* kontaminasyonuna izin verilmemektedir

4.1. Tavuk Eti Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Numunelerin incelenmesi sonucunda *Salmonella spp.* kontaminasyonu yönünden 4 numune pozitif bulunurken 36 numunede kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen 4 pozitif numunenin 2'si Ankara'daki kasaplardan alınan tavuk etlerinden, 1'i Konya'daki kasaplardan alınan tavuk etlerinden ve 1'i de Konya'daki süpermarketlerden alınan tavuk etlerinden tespit edilmiştir. Kontaminasyon tespit edilen 4 numunenin 3'ü kasaplarda satışa sunulan tavuk etlerinde 1'i ise süpermarketlerde satışa sunulan tavuk etlerinde görülmüş olup *Salmonella spp.* kontaminasyonu tüm numunelerin % 10'unda tespit edilmiştir.

Tavuk eti üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella spp.* varlığının % 4,37 ile % 29,16 aralığında olduğu görülmekte olup bu çalışmada tespit edilen % 10'luk kontaminasyon oranının Atabey (2020) tarafından tespit edilen % 7,5'lik oranın üzerinde kaldığı ancak ona oldukça yakın bir bulgu olduğu görülmektedir. Araştırmacı çalışmasında numuneleri temin ettiği yerlere dair net bir bilgi vermemiş ancak numunelerini ambalajlı halde satın aldığını bildirmiştir. Numunelerin durumu göz önünde bulundurulduğunda kontaminasyon kaynağı olarak satış yerinden ziyade üretim hattı akla gelmektedir ancak satış yerindeki muhafaza koşulları da göz ardı edilmemelidir.

Ahmed ve Shimamoto (2014) tarafından tespit edilen % 4,37'lik oran ile Tarabees ve ark (2017) tarafından tespit edilen % 5'lik oranların birbirlerine oldukça yakın olduğu ve tarafımızca tespit edilen % 10'luk oranın altında kaldığı görülmektedir. Ahmed ve Shimamoto (2014) çalışmalarında temin ettikleri numuneleri sokak satıcıları, kasaplar, süpermarketler ve kesimhanelerden temin ettiklerini bildirmişlerdir. Burada tespit edilen kontamine numunelerin, bulaşma riskinin daha yüksek ve kontrol imkanının ise daha zor olduğu sokak satıcıları kaynaklı olması yüksek ihtimaldir. Ancak diğer satıcıların ve mezbahanelerinde temiz olduğunu kesin olarak söylemek mümkün değildir. Tarabees ve ark (2017) numunelerini süpermarketlerden temin ettiklerini ifade etmişlerdir. Burada da kontaminasyonun satış yerlerinde gerekli tedbirlerin alınmaması sonucu meydana gelmiş olması muhtemeldir.

Altın (2017) tarafından tespit edilen % 15'lik, Bozkurt (2018) tarafından tespit edilen % 16,66'lık, Abd-Elghany ve ark (2014) tarafından tespit edilen % 20'lik, Kurul (2014) tarafından tespit edilen % 23,33'lük, Kaushik (2014) tarafından tespit edilen % 23,68'lik, Asal Ulus (2019) tarafından tespit edilen % 28'lik ve Heshmati (2013) tarafından tespit edilen % 29,16'lık oranların ise tarafımızca tespit edilen % 10'luk oranın üzerinde kaldığı görülmektedir. Altın (2017) numunelerini market, kasap, pazar ve şarküterilerden temin ettiğini bildirmiştir. Burada tespit edilen kontamine örneklerin insan temasının fazla olduğu pazar ve bulaşma ihtimalinin daha yüksek olduğu kasap gibi satış yerlerinden kaynaklandığı ihtimali ağır basmaktadır. Bozkurt (2018) çalışmasında yarı pişmiş ve çiğ olmak üzere 2 çeşit ürün tercih ettiğini ve çalışmasında tespit ettiği tüm pozitif numunelerin çiğ tavuk etinden kaynaklandığını bildirmiştir. Kontaminasyonun tespit edilmediği ürünler ısıtma işlemi tabi tutulmadan önce temiz olabileceği gibi ısıtma işleminden sonra da temiz hale gelmiş olabilir. Ancak ürünlerin ısıtma işlemi maruz kalması bundan sonra asla kontamine olmayacağı anlamına gelmemektedir. Isıtma işlemi sonrasında da kontaminasyon meydana gelmesi muhtemeldir. Buna karşın çiğ tavuk eti numunelerinde tespit edilen yüksek kontaminasyonun ise Abd-Elghany ve ark (2014), Kurul (2014), Kaushik (2014) ve Heshmati (2013)'nin çalışmalarında olduğu gibi kesimhaneden paketlemeye kadar birçok aşamada hijyen şartlarına dikkate edilmediği, nakliye ve muhafaza aşamalarında soğuk

zincirin kırılmış olabileceği gibi ihtimalleri akla getirmektedir. Asal Ulus (2019) çalışmasında organik olarak yetiştirilen tavukların etlerini kullandığını bildirmiştir. Çalışmasında tespit ettiği % 28'lik yüksek bir oranın nedeni olarak yetiştirme koşulları akla gelmektedir. Organik tavuk yetiştiriciliğinin klasik kümes tavukçuluğundan farklı olduğu, hayvanların daha geniş alanlarda doğal koşullar altında ve daha uzun sürede kesim ağırlığına geldiği, temas ihtimalinin daha fazla olduğu ve gelişigüzel ilaç kullanımının mümkün olmadığı ve bu sistemde yetiştirilen hayvanların gerekli tedbirler alınmadığı taktirde her türlü bulaşanla temas etme ihtimalinin yüksek olduğu düşünüldüğünde sonucun yüksek olması muhtemel görülmektedir.

Çalışmalarda tespit edilen birbirinden farklı bulguların sebepleri arasında birçok olgu sıralanabilir. Çalışmaların farklı coğrafyalarda gerçekleştirilmesi, yetiştirme koşulları ve metodlarındaki farklılıklar, yetiştirme alanlarındaki çevresel koşullar, bulaşmayı artıran su, yem, rüzgar, gübre, alet - ekipman gibi vektörler ve personelin bilgi - beceri düzeyi gibi etkenler sonuçları etkileyen önemli faktörler arasında gösterilebilir. Ayrıca kesimhanenin genel şartları ile kesimde kullanılan alet ve ekipmanın yeterince temizlenmemiş olması, tüy yolma ve iç çıkarma gibi kritik noktalarda yapılan hatalar da kontaminasyon basamaklarının oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca nakliye, muhafaza ve satış aşamalarında soğuk zincirin kırılması ya da sağlanamaması, çapraz kontaminasyonun engellenememesi gibi nedenler de oldukça önem arz eder. Bu çalışmada tespit edilen % 10'luk oran diğer çalışmalarda tespit edilen oran skalasının arasında kalmakla birlikte azımsanmayacak bir bulgu olarak görülmektedir. Tespit edilen 4 pozitif sonucun 3'ü kasaplardan 1'i ise süpermarketlerden temin edilen tavuk etlerinden elde edilmiştir. Kasap dükkanlarının süpermarketlere göre daha küçük işletmeler olmasına ve insan temasının daha az olmasına karşın bulaşmanın daha çok olmasının altında birçok nedenin bulunma ihtimali vardır. Süpermarketlerin ISO standartları konusunda faaliyet göstermesi, personel eğitim programlarının uygulanması, hijyen koşullarına daha çok dikkat edilmesi ve hem iç denetim mekanizmasının daha bilinçli bir şekilde işletilmesi hem de yetkili mercilerce daha sık denetlenmesi, satışa sunulan gıda maddelerinin de güvenliğinin daha iyi sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmada tespit edilen 4 pozitif sonucun 3'ünün kasap dükkanları kökenli olmasında bu işletmelerin süpermarketlere göre daha lokal kalması, personele yeterli eğitim ve bilincin kazandırılmaması, hijyen koşullarının devamlı üst seviyede olmasının sağlanamaması gibi nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

4.2. Balık Eti Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Numunelerin incelenmesi sonucunda *Salmonella spp.* kontaminasyonu yönünden 3 numune pozitif bulunurken 37 numune de kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen 3 pozitif numunenin 1'i Ankara'daki pazarlardan alınan balıklardan, 1'i Konya'daki süpermarketlerden alınan balıklardan ve 1'i

de Konya'daki pazarlardan alınan balıklardan tespit edilmiştir. Kontaminasyon tespit edilen 3 numunenin 2'si pazarlarda satışa sunulan balıklarda 1'i ise süpermarketlerde satışa sunulan balıklarda görülmüş olup *Salmonella spp.* kontaminasyonu tüm numunelerin % 7,5'inde tespit edilmiştir.

Balık eti üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella spp.* varlığının % 0 ile % 23,94 aralığında olduğu görülmekte olup bu çalışmada tespit edilen % 7,5'lik kontaminasyon oranının Ertaş Onmaz ve ark (2014) tarafından bulunan % 5'lik oranın üzerinde kaldığı ancak ona oldukça yakın bir bulgu olduğu görülmektedir. Balık satış tezgahlarında gerekli tedbirlerin alınması ve soğuk zincirin kırılmaması önemlidir. Buradaki kontaminasyonun sebebi çapraz kontaminasyon veya insan temas olabilir. Abbassi-Ghozzi ve ark (2012) tarafından tespit edilen % 0'lık oran ile Zarei ve ark (2012) tarafından tespit edilen % 2'lik oranların birbirlerine oldukça yakın olduğu ve tarafımızca tespit edilen % 7,5'lik oranın altında kaldığı görülmektedir. Abbassi-Ghozzi ve ark (2012)'nin bulgularına göre satışa sunulan balıklar *Salmonella spp.* yönünden tüketime uygun görünmektedir ancak bu çalışmada az sayıda numune kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda daha güvenilir bir sonuç için numune sayısının artırılmasının doğru olacağı düşünülmektedir. Zarei ve ark (2012) çalışmalarında çiğ tuzlu su balığı, donmuş balık fileto ve balık nugget kullandıklarını, kontaminasyonun sadece çiğ tuzlu su balığında görüldüğünü bildirmişlerdir. Bilindiği üzere doğal olarak deniz suyunda bulunan patojen mikroorganizmaların deniz canlılarında da bulunabilme ihtimalleri vardır (Venugopal 2006). Burada kontaminasyonun balıkların yakalandığı sırada gerçekleşmiş olması muhtemeldir. Donmuş fileto da bakteriyel gelişim için uygun olmadığından ve işlem öncesinde bakteri bulaşması gerçekleşmediğinden analizler sonucunda temiz çıkmıştır. Yemeye hazır halde satılan balık nuggetlar özel teknikler ile kontrollü koşullar altında üretildiği için bulaşma gerçekleşmediği düşünülmektedir.

İkiz ve ark (2016) tarafından tespit edilen % 12,50'lik, Vural ve Erkan (2006) tarafından tespit edilen % 15,69'luk, Traore ve ark (2015) tarafından tespit edilen % 23,94'lük oranların tarafımızca tespit edilen % 7,5'lik oranın üstünde kaldığı görülmektedir. İkiz ve ark (2016) tarafından tespit edilen yüksek kontaminasyonun çeşitli nedenleri olabilir. Perakende satış yerine nakliye sırasında veya satış yerinde muhafaza sırasında soğuk zincirin kırılması, taşıma kaplarının yeterli temizlenmemesi, personel hijyenine dikkat edilmemesi, hatalı istiflemeye veya taşımaya bağlı bağırsak içeriğinin etrafa bulaşması gibi sebepler bu oranın sebepleri arasında düşünülebilir. Vural ve Erkan (2006) çalışmalarında kullandıkları numuneleri Dicle Nehrinin şehirle temas eden muhtelif noktalarından temin ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada tespit edilen kontaminasyon oranının yüksek olmasının çeşitli sebepleri olabilir. Dicle Nehrinin şehirle temas ettiği bölgelerde insanların teması ile kirlenmiş olması, çeşitli atıklarla ve çevresel faktörler vasıtasıyla

suların kontamine olmuş olması yüksek bir ihtimaldir. Traore ve ark (2015) çalışmalarını gerçekleştirdikleri Ouagadougou bölgesinde, yağmur suyunu tahliye etmek için inşa edilen ve adeta biyolojik atık deposu gibi kullanılan kanallardan numune aldıklarını bildirmişlerdir. Bu kanalların *Salmonella spp.* başta olmak üzere birçok patojen mikroorganizma ile kontamine olması neredeyse kesindir. Bu kanallar ve kanalların bağlı olduğu göletlerden alınan balık örneklerinde kontaminasyon sonucunun da bu derece yüksek olması kaçınılmaz olarak yorumlanmaktadır.

Çalışmalarda tespit edilen birbirinden farklı bulguların sebepleri arasında birçok olgu sıralanabilir. Çalışmaların farklı coğrafyalarda gerçekleştirilmesi ve farklı yetiştirme veya avlanma teknikleri önemli hususlardır. Bilindiği üzere balık derisinin mikroflorası suyun sıcaklığına göre değişkenlik gösterebilir. Genel olarak soğuk sularda avlanan balıkların derisinde gram negatif bakterilerin yoğun olduğu buna karşın ılık sularda avlanan balıkların derisinde ise gram pozitif bakterilerin yoğunlukta olduğu görülmektedir (Sikorski ve ark 1990, Çalkı ve Kışla 2003). Bununla birlikte balık etinin zayıf kas yapısı ve düşük bağ doku miktarı sebebi ile diğer etler gibi uzun süre bozulmadan muhafaza edilmesi mümkün olmadığı için gerekli önlemler alınmadığı takdirde *Salmonella spp.* bulaşması ve gelişmesi kaçınılmaz bir etkidir. Özellikle avlanmadan satışa kadar olan süreçte derisinin nemli kalması da bu riski artırmaktadır. Yine derinin dejenere olması, balık etinin zayıf kas yapısı ve düşük bağ dokusuna bağlı hızlı bir şekilde bozulma riskinin olması da diğer önemli etkenlerdir. Ayrıca çiftlik yetiştiriciliğinde kontamine yem kullanımı, suların kirlenmesi, muhafaza ve nakliye koşullarına dikkat edilmemesi de bu riski artıran etkenler arasında sayılabilir.

Çalışmamızda tespit edilen % 7,5'lik oran diğer çalışmalarda tespit edilen sonuçların arasında kalmaktadır. Ancak yasal mevzuatlar kapsamında sıfır tolerans gösterildiği göz önünde bulundurulduğunda azımsanmayacak bir sonuç olarak yorumlanabilir. Bu çalışmada tespit edilen 3 pozitif sonucun 2'si pazar, 1'i ise süpermarket kökenlidir. Pazarların süpermarketlere oranla çok daha fazla insan temasının olduğu, başta rüzgar olmak üzere birçok taşıyıcının daha serbest hareket edebildiği alanlar olduğu, süpermarketler gibi etkin bir denetim mekanizması bulundurmadığı göz önüne bulundurulduğunda kontaminasyonun burada daha yüksek bir oranda tespit edilmesi şaşırtıcı değildir.

4.3. Dana Kıyma Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Numunelerinin incelenmesi sonucunda *Salmonella spp.* kontaminasyonu yönünden 3 numune pozitif bulunurken 37 numunede kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen 3 pozitif numunenin 1'i Ankara'daki süpermarketlerden alınan kıymalardan, 1'i Ankara'daki kasaplardan alınan kıymalardan ve 1'i Konya'daki kasaplardan alınan kıymalardan tespit

edilmiştir. Kontaminasyon tespit edilen 3 numunenin 2'si kasaplarda 1'i ise süpermarketlerde satışa sunulan kıymalarda tespit edilmiş olup *Salmonella spp.* kontaminasyonu tüm numunelerin % 7,5'i olarak kayıtlara geçmiştir.

Kıyma üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella spp.* varlığının % 0 ile % 64 aralığında olduğu görülmekte olup bu çalışmada tespit edilen % 7,5'lik kontaminasyon oranının Yıldırım ve ark (2016) tarafından tespit edilen % 8'lik orana oldukça, Abbassi-Ghozzi ve ark (2012) tarafından tespit edilen % 10,71'lik orana ise nispeten yakın olduğu ve her ikisinin de altında kaldığı görülmektedir. Her iki araştırmada da tespit edilen sonuçlar satış yerlerinde gerekli önlemlerin alınmadığı ihtimalini kuvvetle akla getirmektedir. Direkel ve ark (2010) ile Aydemir Atasever ve Atasever (2015) tarafından tespit edilen % 0'lık oranların tarafımızca tespit edilen % 7,5'lik sonucun altında kaldığı görülmektedir. Her iki araştırmada da tespit edilen sonuçlar ilgili yasal düzenlemelere uygun hareket edildiğini ve buralarda güvenli gıda üretimi ve satış hakkındaki bilincin yerleştiğini göstermektedir.

Sallam ve ark (2014) tarafından tespit edilen % 20'lik, Deniz ve Ulukanlı (2012) tarafından tespit edilen % 25'lik, Soyer ve ark (2014) tarafından tespit edilen % 54,16'lık ile Pamuk ve Sırıken (2018) tarafından tespit edilen % 64'lük kontaminasyon bulgularının tarafımızca tespit edilen % 7,5'lik sonucun üzerinde kaldığı görülmektedir. Sallam ve ark (2014) çalışmalarını Mısır'da gerçekleştirmiştir. Bölgenin sıcak iklime sahip olması muhafaza koşullarında gerekli şartların sağlanamamış olma ihtimalini akla getirmektedir. Deniz ve Ulukanlı (2012) çalışmalarını Ağrı'da gerçekleştirmişlerdir. Bölgenin hayvancılık konusunda oldukça hızlı ve yoğun olduğu göz önünde bulundurulduğunda kontrolsüz hayvan hareketleri, hayvanların birbirleri ile etkileşimi ve yem kaynaklı kontaminasyon ihtimalleri tespit edilen yüksek oranın nedenleri arasında akla gelmektedir. Soyer ve ark (2014) çalışmalarını Şanlıurfa'da gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada tespit edilen oldukça yüksek bulgu ciddi bir sorunun var olduğunu göstermektedir. Bölgenin hayvan popülasyonu göz önüne alındığında kesimhane kaynaklı yayılım ihtimali yüksek görülmektedir. Kesimhaneye getirilen hayvanlar kesimden önce iç içe durduklarından bulaşıcı etkenlerin yayılımı hızlı olmaktadır. Ayrıca kesimhanede deri yüzme ve bağırsakları çıkarma sırasında da bulaşma ihtimali yüksek görülmektedir. Bunların yanı sıra bölgenin oldukça sıcak olduğu düşünüldüğünde soğuk zincirin kırılmış olma ihtimali de akla gelmektedir. Ancak buradaki bir diğer önemli durum ise numune sayısının az olmasıdır. Alınan 24 numune bölgenin genel durumu hakkında yeterli bir bilgi vermeyebilir. Ayrıca numune alımında ya da alımından sonra araştıracıdan kaynaklanmış olması muhtemel bir hata, örnek sayısının az olmasından ötürü oransal bazda çok yüksek sonuçlara yol açabilir. Pamuk ve Sırıken (2018) çalışmalarını Orta Ege Bölgesinde gerçekleştirmiş olup diğer araştıracılara göre geniş bir coğrafyaya yayılmışlardır. Çalışmalarında tespit ettikleri oran

çok yüksektir ve sebepleri arasında birçok etken sayılabilir. Çalışmanın geniş bir bölgede yapıldığı ve başka gıda maddelerinin de toplandığı göz önüne alındığında bölgesel bazda ciddi bir salgın akla gelebilir. Bir diğer ihtimal ise numune alınırken prosedürlere uyulmamış ya da hata yapılmış olmasıdır. Ayrıca kontamine olan bir numunenin temiz numuneleri kirletmiş olması da muhtemeldir. Ancak her koşulda burada ciddi bir sorun olduğu aşıkardır.

İncelemeler sonucunda tespit edilen oranların birbirlerinden bu derece farklı olmasının altında çeşitli nedenler bulunabilir. Bazı çalışmalarda örnek sayısının oldukça az tutulması olası bir kontaminasyon durumunda sonucu çok yüksek çıkarabilir. Ayrıca örnek alımında dikkatsiz davranmak ve çapraz kontaminasyona sebebiyet vermek sonuçları etkileyecek önemli hususlar arasındadır. Bununla birlikte kasaplık hayvanların yetiştirilme koşulları, çevresel risk faktörlerinin elimine edilememesi, kontrolsüz ve çok sık gerçekleşen hayvan hareketleri, etkenin özellikle yemlerle ciddi bir yayılım potansiyeline sahip olması da diğer önemli sebepler arasında gösterilebilir. Ayrıca kıyma toplumumuzda önemli yere sahip bir et ürünü olup sevilerek ve sıklıkla tüketilmektedir. Etlerin hem kesimhanede hem de perakende satış yerlerinde kontamine olmamasına dikkat etmek gerekir. Yeterince temizlenmemiş mezbaha gereçleri, et nakil araçları, kasaplarda ve süpermarketlerde kullanılan doğrama tahtaları, bıçaklar ve kıyma makinelerinin aparatları da bulaşmada rol alabilen diğer etkenlerdir. Bu çalışmada tespit edilen 3 pozitif sonucun 1'i süpermarket, 2'si ise kasap dükkanı kökenlidir. Süpermarketlerin daha kontrollü işletmeler olmasının ve çeşitli kalite standartlarına uymasının kasap dükkanlarına göre daha az kontaminasyon gerçekleşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

4.4. Hazır Köfte Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Numunelerinin incelenmesi sonucunda *Salmonella spp.* kontaminasyonu yönünden 3 numune pozitif bulunurken 37 numunede kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen 3 pozitif numune de Konya'daki kasaplardan alınan hazır köftelerden tespit edilmiş olup *Salmonella spp.* kontaminasyonu tüm numunelerin % 7,5'i olarak kayıtlara geçmiştir. Hazır köfte üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella spp.* varlığının % 2 ile % 52 aralığında olduğu görülmekte olup tarafımızca tespit edilen % 7,5'lik oranın Hampikyan ve ark (2008) tarafından bulunan % 5'lik oranın üzerinde ama ona nispeten yakın olduğu görülmektedir. Hampikyan ve ark (2008) numunelerini büfe, kafeterya, lokanta ve sokak satıcılarından ızgara ve çiğ olarak temin ettiklerini bildirmişlerdir. Izgara köftelerde kontaminasyona rastlanılmamasının nedeni ısıl işlemin etkisi olarak açıklanabilir. Bu köftelerde pişirilmeden önce kontaminasyonun olup olmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Ancak kontaminasyon varsa bile ısıl işlemi takiben bakterinin yıkımlanması sonucu herhangi bir kontaminasyon tespit edilmemiştir. Çiğ köfte numunelerinde tespit edilen *Salmonella spp.* varlığının ise çok çeşitli nedeni

olabilir. *Salmonella spp.* ile kontamine et kullanımı, personel hijyenine dikkat edilmemesi veya diğer kontamine içeriklerden etken bulaşma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Çetinkaya ve ark (2012) tarafından tespit edilen % 2'lik oran ile Yıldırım ve ark (2016) tarafından tespit edilen % 4'lük oranların tarafımızca tespit edilen % 7,5'lik sonucun altında kaldığı görülmektedir. Çalışmalarda tespit edilen düşük kontaminasyon oranı ürünlerin yapım aşamasında kullanılan katkı maddelerinden, personel hijyenine dikkat edilmemesinden veya kıyma makinesi, et kesme tahtası, bıçak vb. alet-ekipmandan kaynaklanmış olma ihtimalini akla getirmektedir.

Sallam ve ark (2014) tarafından tespit edilen % 12,22'lik, Yörük (2012) tarafından tespit edilen % 12,50'lik, Pamuk ve Sırıken (2018) tarafından tespit edilen % 52'lik sonuçların ise tarafımızca tespit edilen % 7,5'lik sonucun üzerinde kaldığı görülmektedir. Sallam ve ark (2014) çalışmalarını sıcak iklimde gerçekleştirmiş oldukları için muhafaza koşullarındaki gerekli şartları sağlayamamış olabilirler. Yörük (2012) çalışmasında numunelerini paketlenmiş ürünlerden yana tercih ettiğini bildirmiştir. Burada tespit edilen sonuca göre *Salmonella spp.*'nin üretim hattında bulaşmış olma ihtimali yüksektir. Üretimde kullanılan hayvanların enfekte olma ihtimalinin yanısıra kesimhanede bulaşma ihtimalinin de olduğu düşünülmektedir. Pamuk ve Sırıken (2018) tarafından bulunan % 52'lik sonucun ise tüm çalışmalar arasında en yüksek sonuç olduğu görülmektedir. Çalışmanın geniş bir coğrafyada gerçekleştirildiği düşünüldüğünde sonucun bu kadar yüksek çıkmasının en önemli nedenleri arasında genel bir salgın durumu akla ilk gelen ihtimaldir. Bununla birlikte hatalı numune alımı veya çapraz kontaminasyon ihtimalleri de olasıdır. Bu prosedürlerde bir hata olmaması durumun daha da vahim olduğunu göstermektedir. Bu derece yüksek sonuç bölgede gıda güvenliğinin olmadığını gösterir. Ancak bu çalışmada alınan numune sayısının az olması da dikkate alınması gereken bir diğer unsurdur. Daha güvenilir sonuçlar için numune sayısının artırılmasında fayda görülmektedir.

Tüm çalışmalar incelendiğinde bu derece farklı bulguların sebepleri arasında birçok olgu sıralanabilir. Çalışmaların farklı coğrafyalarda gerçekleştirilmesi, örnek alımında veya muhafazasında yapılan hatalar, çapraz kontaminasyon ihtimalleri ve personel hijyeni her zaman olduğu gibi akla ilk gelen olgulardır. Bunların yanı sıra köfte yapımında kullanılan baharatlar da önemli kontaminasyon kaynağı olabilir. Baharatların kurutma sırasında hijyenik koşullar dikkate alınmazsa sahip oldukları mikrobiyel yükü artmaktadır (Sagoo ve ark 2009). Baharatların sahip olduğu aw değeri düşük olduğu için mikrobiyel açıdan risk azdır (Schweiggert ve ark 2007). Ancak kuruma stresine yüksek dayanıklılığı nedeniyle *Salmonella* bakterilerinin baharatlarda uzun süre hayatta kaldığı bilinmektedir (McKee 1995). Baharatların aw değeri yüksek olan besinlerle temasına bağlı olarak mikrobiyel risk artar ve ciddi tehlikelere yol açabilir (Schweiggert ve ark

2007). Yine bu ihtimallerin yanında nakliye, muhafaza ve satış aşamalarında soğuk zincirin kırılması ya da sağlanamaması gibi nedenlerde oldukça önem arz eder. Bu çalışmada tespit edilen % 7,5'lik oran diğer çalışmalarda tespit edilen oran skalasının arasında kalmakla birlikte azımsanmayacak bir bulgu olarak görülmektedir. Tespit edilen tüm pozitif sonuçların kökeni kasaplar olarak karşımıza çıkmıştır. Kasaplardan alınan numunelerin hepsi kasap köfte olarak adlandırılan ve direkt olarak orada hazırlanan çiğ haldeki köftelerden temin edilmiştir. Süpermarketlerden alınan numuneler ise paketlenmiş fabrikasyon ürünlerden tercih edilmiştir. Gıda üreten fabrikaların yüksek kalite standartları, el değmeden ürün hazırlama metotları ve sıkı bir denetim mekanizmaları olmasına karşın kasap dükkanlarında personel tarafından bulaşmaya açık halde hazırlanan ürünler karşılaştırıldığında ortaya çıkan sonuç pek şaşırtıcı değildir.

4.5. Salam Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Numunelerin incelenmesi sonucunda *Salmonella spp.* kontaminasyonu yönünden yalnızca 1 numune pozitif bulunurken geri kalan 39 numunede kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen tek pozitif numune Ankara'da faaliyet gösteren bir kasaptan alınan salamda tespit edilmiş olup *Salmonella spp.* kontaminasyonu tüm numunelerin % 2,5'i olarak kayıtlara geçmiştir.

Salam üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella spp.* varlığının % 0 ile % 40,62 aralığında bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmada tespit edilen % 2,5'lik oranın; Yörük (2012) ile Özbey ve ark (2017) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda kontaminasyona rastlanılmamasından dolayı bu çalışmaların üzerinde kaldığı görülmüştür. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar numunelerin temin edildiği yerlerin *Salmonella spp.* yönünden güvenilir olduğunu göstermektedir. Andreoli ve ark (2017) tarafından tespit edilen % 7,77'lik, Uysal (2015) tarafından tespit edilen % 13'lük, Mürmann ve ark (2009) tarafından tespit edilen % 24,4'lük, Domenech ve ark (2015) tarafından tespit edilen % 40,62'lik sonuçların ise tarafımızca tespit edilen % 2,5'lik oranın üzerinde kaldığı görülmektedir. Andreoli ve ark (2017) çalışmalarında hep aynı üç satış yerinden ürün temin ettiklerini ve bu üç işletmeninde etlerini hep aynı mezbahadan satın aldıklarını ifade etmişlerdir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda sorunun kaynağının mezbaha olması veya mezbahaya getirilen enfekte hayvanlar olması muhtemeldir. Ayrıca sürekli aynı üreticilerden numune alındığı düşünüldüğünde mezbaha ve hayvan kökeninin yanı sıra üretim yerlerinde bir sorun olduğu da akla gelmektedir. Uysal (2015), Mürmann ve ark (2009), Domenech ve ark (2015)'nın çalışmalarında tespit ettikleri yüksek kontaminasyonun birçok nedeni olabilir. Salam üretim hattında meydana gelmesi muhtemel bir kontaminasyon, alınan kontamine numunenin diğer numunelerle doğrudan ya da dolaylı teması, ürünlerin muhafazası sırasında soğuk zincir koşullarına dikkat edilmemiş olunması bu sebeplerden sadece birkaç tanesidir. Ayrıca gıda üretiminde

enfekte hayvan kullanımı, olumsuz kesimhane şartları ve uygun olmayan üretim hattı bulaşmanın kaynakları arasında gösterilebilir. Mürmann ve ark (2009) çalışmalarında taze domuz sosisi kullandıklarını ifade etmişlerdir. Taze etlerin sahip olduğu yüksek aw değeri mikrobiyal gelişim için uygun bir ortam sağlamaktadır. Tüm bu etkenler kontaminasyonun kaynağı olabilir. Tespit edilen sonuçların birbirlerinden bu kadar farklı olmasının sebepleri arasında üretim koşullarındaki farklılıklar, satış yerlerinde meydana gelmesi muhtemel çapraz kontaminasyon riskleri ve genel hijyen koşullarının kimi işletmelerde yeterince sağlanamaması olabilir.

Çalışmamızda tespit edilen % 2,5'lik oran diğer çalışmalarda tespit edilen bulgulara göre kabul edilebilir bir düzeyde görülmektedir. Ancak *Salmonella spp.*'nin gıdalarda bulunmasına izin verilmediği de unutulmamalıdır. Bu çalışmada tespit edilen tek pozitif sonuç kasaptan temin edilen salam numunesinden elde edilmiştir. Ürün temin edilirken hem süpermarketlerde hem de kasaplarda iki çeşit satışa sunulan ürün alınmıştır. Bunlar ambalajlı olarak satılan salamlar ile müşterinin isteğine göre kesilip tartılan açılmış salamlardır. Genel duruma bakıldığında salam numunelerinin 1 tanesi hariç temiz çıktığı görülmektedir. Kontaminasyonun muhtemelen ürün hazırlama sırasında başka bir kontamine ekipmanla (bıçak, kesme tahtası, personel vb.) dolaylı teması ile gerçekleşmiş olması muhtemeldir.

4.6. Sucuk Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Numunelerin incelenmesi sonucunda *Salmonella spp.* kontaminasyonu yönünden 2 numune pozitif bulunurken 38 numunede kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen pozitif numuneler Ankara'da faaliyet gösteren kasaplardan temin edilen ve kasap sucuğu olarak satışa sunulan ürünlerde tespit edilmiş olup *Salmonella spp.* kontaminasyonu tüm numunelerin % 5'i olarak kayıtlara geçmiştir. Sucuk üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella spp.* varlığının % 0 ile % 43,33 aralığında bulunduğu görülmüş olup tarafımızca tespit edilen %5'lik oranın Özbey ve ark (2007) tarafından tespit edilen % 7'lik oranın altında kaldığı ancak ona oldukça yakın olduğu görülmektedir. Yörük (2012) ile Gökmen ve ark (2016) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda kontaminasyona rastlanılmamış, Büyükünöl ve ark (2016) tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise % 1,52'lik bir oran tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular tarafımızca tespit edilen %5'lik oranın altında kalmaktadır. Kontaminasyonun tespit edilmediği araştırmalara göre bu çalışmalarda kullanılan sucukların *Salmonella spp.* yönünden insan sağlığı açısından güvenilir olduğunu söylemek mümkündür. Büyükünöl ve ark (2016)'nın çalışmalarını 4 farklı ilde ve fazla sayıda numune kullanarak gerçekleştirdiklerini bildirdiği dikkate alındığında çalışma sonucuna göre satışa sunulan sucukların genel olarak *Salmonella spp.* yönünden güvenilir olduğu ancak tespit edilen düşük kontaminasyonun muhtemelen satış yerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Uysal (2015) tarafından tespit edilen % 12'lik sonuç ile Kaval ve ark (2020) tarafından tespit edilen % 43,33'lük sonucun ise tarafımızca tespit edilen % 7,5'lik oranın yukarısında kaldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda meydana gelen tablo üretim hattındaki aksaklıklar ve hatalardan, muhafaza ve satış koşullarındaki olumsuzluklardan veya enfekte hayvan kullanımından meydana gelmiş olabilir. Çalışmalarda tespit edilen sonuçların birbirlerinden bu kadar farklı olmasının sebepleri birçok olgu sayılabilir. Öncelikle üretim koşullarındaki farklılıklar önemli bir nedendir. Gerekli bilincin oturduğu yüksek kaliteli üretim yerleri, küçük işletmelere göre daha güvenilir tesislerdir ve buralarda elde edilen ürünlerin kontaminasyon ihtimalinin de daha düşük olacağı kuvvetle muhtemeldir. Ayrıca ürünün üretim teknikleri önemli bir husustur. Geleneksel yolla küçük çaplı amatör işletmelerde üretilen ürünler ile çeşitli kalite standartlarına uyan işletmelerde üretilen ürünlerin aynı kalitede olması beklenemez. Ayrıca üretim yerinden satış yerine kadar geçen tüm sürede bulaşma ihtimalinin unutulmaması gereklidir. Bu çalışmada tespit edilen % 5'lik oran diğer çalışmalarda tespit edilen bulgulara göre düşük seviyede kabul edilebilir ancak *Salmonella spp.*'nin gıdalarda bulunmasına izin verilmediği de unutulmamalıdır. Tespit edilen 2 pozitif numunenin de kasap kökenli olması önemlidir. Ürün temin edilirken süpermarketlerden ambalajlı sucuklar, kasaplardan da açıkta satılan sucuklar temin edilmiştir. Kasap sucuğu olarak adlandırılan ve büyük gıda üretim tesislerinin aksine daha mütevazı şartlarda üretilen sucuklarda meydana gelen kontaminasyonun sebepleri çeşitli olabilir. Sucuk üretilirken yeterince olgunlaştırılmamış, yapısındaki suyu yeterince kaybetmemiş olabilir. Üretimde kontamine et kullanımı da bir ihtimaldir ayrıca satış yerinde ürün hazırlama sırasında kontamine vektörle (bıçak, kesme tahtası, personel vb.) dolaylı temas akla gelen diğer ihtimallerdir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada süpermarket, kasap ve semt pazarlarından homojen bir şekilde toplanan toplam numunelerde (tavuk eti, balık eti, dana kıyma, hazır köfte, salam ve sucuk) *Salmonella spp.* kontaminasyonu tespit edilmiştir. Türk Gıda Kodeksi'ne göre gıdalarda *Salmonella* bulunmaması gerektiğinden, bu sonuçlar ürünlerin mikrobiyolojik kalitesinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Ancak numunelerin farklı satış yerlerinden ve farklı koşullardan toplandığı göz önünde bulundurulduğunda, sonuçların ürün bazında ve temin şartlarına göre değerlendirilmesinin daha doğru olacağı belirtilmiştir.

Dünya genelinde her yıl milyonlarca *Salmonella* kaynaklı gıda enfeksiyonu görüldüğü ve binlerce ölüm raporlandığı bilinmektedir. Geniş sıcaklık aralığında gelişebilen bu patojen, üretimden tüketime kadar tüm aşamalarda iyi üretim uygulamaları (GMP), iyi hijyen uygulamaları (GHP), iyi veteriner uygulamaları (GVP), iyi dağıtım uygulamaları (GDP), tehlike analizleri ve kritik kontrol noktaları (HACCP) gibi uygulamaların titizlikle uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Ayrıca tüketicilerin hazırlama ve saklama süreçlerinde

dikkatli davranmaması hâlinde enfeksiyon özellikle riskli gruplarda (bebek, yaşı, hasta, bağıışıklığı baskılanmış bireyler) ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu alışma, farklı satış noktalarından geniş kapsamlı gıda örnekleri kullanılarak mevcut durumun daha net görülmesine katkı sağlamış; sonuçlar gıda güvenliğinin korunması, halk sağığının sürdürülmesi ve üretimden tüketime tüm aşamalarda gerekli önlemlerin alınması gerektiğini açıkça ortaya koymuştur.

6. KAYNAKLAR

- Abbassi-Ghozzi I, Jaouani A, Hammami S, Martinez-Urtaza J, Boudabous A, Gtari M, 2012. Molecular analysis and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates recovered from raw meat marketed in the area of “Grand Tunis”, Tunisia. *Pat-hologie Biologie* 60 (5) 2012 p. 54-49. Erişim tarihi 15.05.2021. Erişim adresi <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2011.07.005>.
- Abd-Elghany SM, Sallam KI, Abd - Elkhalek, Tamura T, 2014. Occurrence, genetic characterization and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from chicken meat and giblets. Cambridge University Press 143 (5), p. 1003-997. Erişim tarihi 15.12.2019. Erişim adresi <https://doi.org/10.1017/S0950268814001708>.
- Ahmed MA, Shimamoto T, 2014. Isolation and molecular characterization of *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* O157:H7 and *Shigella spp.* from meat and dairy products in Egypt. *International Journal of Food Microbiology*, 168–169, p.62-57.
- Altın B, 2017. Aydın genelinde satışa sunulan kanatlı etlerinde *Salmonella spp.* ve *Campylobacter jejuni* varlığının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Andreoli G, Merla C, Valle CD, Corpus F, Morganti M, D'incan M, Colmegna S, Marone P, Fabbi M, Barco L, Carra E, 2017. Foodborne Salmonellosis in Italy: Characterization of *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium* and Monophasic Variant 4,[5],12:i Isolated from Salami and Human Patients. *Journal of Food Protection*, 80, 4, 2017, p .639–632 doi:10.4315/0362-028X.JFP-16-331.
- Anonim, 2020a. Erişim tarihi, 19.09.2021. Erişim adresi, <https://www.yemektekeyif-var.com/yemek-ve-yasam/kofte-turleri-101>.
- Anonim, 2021a. Erişim tarihi, 19.09.2021. Erişim adresi, <https://www.unileverfood-solutions.com.tr/konsept-uygulamalarimiz/et-pisirme-sirlari/kofte-cesitleri.html>.
- Arslan A, 2002. Et Muayenesi ve Et Ürünleri Teknolojisi. Elazığ, Medipress.
- Asal Ulus C, 2019. Organik tavuk parça etlerinde *Salmonella* serotipleri ile izolatlarda antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi. Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Samsun.
- Atabey C, 2020. Tekirdağ'da satışa sunulan bazı hayvansal ürünlerde *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* o157 VE *Listeria monocytogenes* prevalansının belirlenmesi ve suşların antibiyotik duyarlılıklarının saptanması. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Aydemir Atasever M, Atasever M 2015. Kıymalarda bazı patojenlerin izolasyon ve identifikasyonu. Araştırma Makalesi. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 41 (1) p. 68-60 doi: 10.16988/iuvfd.2015.79104.
- Bozkurt B, 2018. Çiğ ve yarı pişmiş bazı et ürünlerinde *Salmonella spp.* ve *Staphylococcus aureus*'un belirlenmesi ve antibiyotik dirençliliklerinin araştırılması.

Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Balıkesir.

- Büyükcünal SK, Şakar FŞ, Turhan İ, Erginbaş Ç, Sandıkçı Altunatmaz S, Yılmaz Aksu F, Yılmaz Eker F, Kahraman T, 2016. Presence of *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157 and Nitrate-Nitrite Residue Levels in Turkish Traditional Fermented Meat Products (Sucuk and Pastırma). Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg. 22 (2). p. 236-233. doi:10.9775/kvfd.2015. 14238.
- Çalkı Ş, Kışla D, 2003. Su ürünlerinde mikrobiyel kökenli bozulmalar ve önleme yöntemleri. Ege Üniversitesi Su ürünleri Dergisi, Cilt 20, Sayı 1-2, p. 245-239.
- Çetinkaya F, Mus Elal T, Cibik R, Levent B, Güleşen R, 2012. Assesment of micobiological quality of cig köfte (raw consumed spiced meatball): Prevalance and antimicrobial susceptibility of *Salmonella*. Food Control 20 (1), p.18-15 <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.01.001>.
- Deniz GY, Ulukanlı Z, 2012. Ağrı ili merkezinde hazır olarak satışa sunulan kıyma örneklerinin *Salmonella* spp. yönünden incelenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 1(2). Erişim tarihi 01.02.2019. Erişim adresi <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/84330>.
- Direkel Ş, Yıldız Ç, Aydın FE, Emekdaş G, 2010. Mersin İli Yenişehir İlçesinde Satışa Sunulan Çiğ Kıymaların Mikrobiyolojik Kalitesinin Değerlendirilmesi. Mersin Univ. Sağlık Bilim Derg. 3 (2) 2010.
- Domenech E, Jimenez -Belenguer A, Amoros JA, Ferrus MA, Escriche I, 2015. Prevalence and antimicrobial resistance of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella* strains isolated in ready-to-eat foods in Eastern Spain. Food Control, 47 p.125-120.
- Erol İ, 2007. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Birinci Baskı. Ankara, Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti., p. 70-60.
- Ertaş Onmaz N, Abay S, Karadal F, Hızlısoy H, Telli N, Al S, 2014. Occurence and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* spp. in retail fish samples in Turkey. Marine Pollution Bulletin xxx (2014) xxx-xxx.
- Gıda Güvenliği Derneği, 2013. Gıda kaynaklı *Salmonella* enfeksiyonları ve son durum. Erişim Tarihi 10.11.2018. Erişim adresi <http://www.ggd.org.tr/icerik.php?id=462>.
- Gökmen M, Akkaya L, Kara R, Onen A, 2016. Prevalence of *Salmonella* spp. and *L. monocytogenes* in some ready to eat foods sold retail in Balıkesir. Van Vet J, 2016, 27 (1) p. 36-31.
- Gray JT, Fedorka-Cray PJ, 2002. Salmonella. Foodborne Diseases. 2nd ed. California Academic Press, p. 68-55.
- Güner A, Atasever M, 2010. Et ürünleri üretim teknolojisi, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, Erzurum p. 61-1.
- Hampikyan H, Ulusoy B, Bingöl EB, Çolak H, Akhan M, 2008. İstanbul'da tüketime sunulan bazı ızgara tipi gıdalar ile salata ve mezelerin mikrobiyolojik kalitelerinin belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 38 (2). p. 94-87.

- Heshmati B, 2013. Erzurum'da tüketime sunulan tavuk eti ve karkas örneklerinde *Salmonella spp.* varlığının klasik kültür tekniği, yağ asidi metil esterleri (mis) yöntemi ile belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- İzgür M, Aydın N, Paracıklıoğlu J, 2006. *Salmonella* Enfeksiyonları. Veteriner Mikrobiyoloji, In: Bakteriyel Hastalıklar, Ankara, İlke-Emek Yayınları, p. 121-116.
- Kaushik P, Kumari AS, Bharti KS, Dayal S, 2014. Isolation and prevalence of *Salmonella* from chicken meat and cattlemilk collected from local markets of Patna, India. Veterinary World, EISSN: 2231-0916 www.veterinaryworld.org/Vol.7/Feb-2014/4.pdf doi: 10.14202/vetworld. 2014.p.65-62.
- Kaval N, Öncül N, Yıldırım Z, 2020. Investigatin of the microbiological quality of Tokat bez sucuk. Turkish Journal of Agriculture- Food Science and Technology, 8 (12) p. 2694-2683. doi: <https://doi.org/10.24925/turjaf.v8i12.2683-2694.3878>.
- Kurul A, 2014. Bursa yöresinde satışa sunulan kanatlı etlerinde *Salmonella spp.* ve *Eschericia coli O:157 H:7* varlığının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Lechowich RV, 1971. Microbiology of Meat. In: Price J.F and BS, Schweigert, W.H, ed. The Science of Meat and Meat Products. San Francisco: Freeman and Company.
- Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, Jones TF, Fazil A, Hoekstra RM, 2010. The global burden of nontyphoidal *Salmonella gastroenteritis*. Clinical Infectious Diseases. 50, 6, p. 889-882. doi.org/10.1086/650733.
- McKee LH, 1995. Microbial contamination of spices and herbs. LWT Food Science and Technology, 28, 1, p. 11- 1. doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80004-2.
- Mürmann L, Dos Santos MC, Cardoso M, 2009. Prevalance, genetic characterization and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from fresh pork sausages in Porto Alegre, Brazil. Food Control, 20,3, 200. p. 195-191 <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.04.007>.
- Özbey G, Kök F, Muz A, 2007. Isolation of *Salmonella spp.* in camel sausages from retail markets in Aydın, Turkey, and polymerase chain reaction (pcr) confirmation. Turk. J. Vet. Anim. Sci. 2007; 31(1): p. 71-67.
- Özbey G, Özbey Ü, Kök F, 2017. Seasonal prevalence of *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria spp.* and *Salmonella spp.* in fermented sausages, sosis and salami in eastern Turkey. Pakistan Veterinary Journal. ISSN: 0253-8318.
- Öztan A, 2005. Et bilimi ve teknolojisi. Filiz Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara p. 30-29.
- Pamuk Ş, Sırıken B, 2018. Investigation of the presence of *Salmonella spp.* and *Listeria monocytogenes* in bovine origin foods. Erciyes Üniversitesi veteriner fak derg. 15, (1), p. 29-22.
- Resmi Gazete, 29.12.2011. 28157. "Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği" p. 4-1.
- Resmi Gazete, 7.07.2016. 26221. "Çiğ Türk Gıda Kodeksi Çiğ Kırmızı Et ve Hazırlan-

miş Kırmızı Et Karışımları Tebliği”. p.1.

Resmi Gazete, 29.01.2019. 30670. “Türk Gıda Kodeksi Et, Hazırlanmış Et Karışımları Ve Et Ürünleri Tebliği” p. 8-1.

Sagoo SK, Little CL, Greenwood M, Mithani V, Grant KA, McLauchlin J, 2009. Assessment of the microbiological safety of dried spices and herbs from production and retail premises in the United Kingdom. Food Microbiology, 26, 1, p. 43-39. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2008.07.005>

Sallam KI, Mohammed MA, Hassan MA, Tamura T, 2014. Prevalence, molecular identification and antimicrobial resistance profile of *Salmonella* serovars isolated from retail beef products in Mansoura, Egypt. Food Control 38 (2014) p.214-209.

Schweiggert U, Carle R, Schieber A, 2007. Conventional and alternative processes for spice production – a review. Trends in Food Science Technology, 18, 5, p. 268-260. Erişim tarihi 02.04.2019. Erişim adresi <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2007.01.005>.

Sikorski ZE, Kolakowska A, Burt JR, 1990. Postharvest biochemical and microbial changes. Seafood: reseources, nutritional composition and preservation. Boca Raton, Florida, CRC Pres.

Soyer Y, Avşaroğlu D, Kırmacı HA, Tel OY, Zeyrek FY, 2014. Şanlıurfa ili ve civarındaki klinik insan ve hayvan vakaları ile gıdaladaki *Salmonella* çeşitliliğinin moleküler düzeyde belirlenmesi. Araştırma projesi. Şanlıurfa.

Tarabees R, Elsayed SA M, Shawish R, Basiouni S, Shehata A A, 2017. Isolation and characterization of *Salmonella enteritidis* and *Salmonella typhimurium* from chicken meat in Egypt. The journal of infection in developing countries, 11(4) p. 319-314. doi:10.3855/jidc.8043.

Telli AE, Biçer Y, Telli N, Güngör C, Turkal G, Ertaş Onmaz N, 2022. Pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. in chicken carcass rinses: isolation and genotyping by ERIC-PCR. Pak Vet J, 42(4): 493-498. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2022.049>

Tonbak F, Atasever M, Çalıcıoğlu M, 2017. Kanatlı etlerinde *Salmonella* riski. Atatürk Üni. Vet. Bil.

Uysal A, 2015. Bursa ilinde tüketime sunulan bazı et ürünlerinde *Salmonella* spp. ve *Listeria monocytogenes* varlığı. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Venugopal V, 2006. Seafood Processing: Adding Value Through Quick Freezing, Retortable Packaging and Cook-chilling. CRC Press, Taylor & Francis Group, Florida, USA.

Vural A, Erkan ME, 2006. Diyarbakır Kenti'ndeki Dicle Nehri Balıklarında Mikrobiyolojik Kalite. Dicle Tıp Dergisi, 33, 3, p. 156-153. Erişim tarihi 29.03.2019. Erişim adresi <http://www.dicle.edu.tr/fakulte /tip/dergi/ yayin/5.Diyarbakir-kentindekidiclenehri.pdf>.

- Yıldırım T, Sırıken B, Yavuz C, 2016. Sığır kıyma ve köftelerinde *Salmonella spp.* varlığı. Araştırma Makalesi, Vet Hekim Der Derg 87(1), p.23-11.
- Yıldırım Y, 1996. Et Endüstrisi. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Kozan Ofset 4. Baskı, Ankara.
- Yörük NG, 2012. Iso gıda güvenliği sistemini uygulayan et ürünleri işletmelerinde üretilen sucuk, salam, sosis ve hamburger köftenin gıda patojenleri yönünden kontrolü. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Zarei M, Maktabi S, Ghorbanpour M, 2012. Prevalance of *Listeria monocytogenes*, *Vibrio paraheamolyticus*, *Staphylococcus aureus* and *Salmonella spp.* in Seafoof Products Using Multiplex PolymeraseChain Reaction. Foodborne Pathogens And Disease 9 (2). doi:10.1089/fpd.2011.0989.



AQUAPORİNLER: KEŞİFLERİNDEN TERAPÖTİK HEDEFLERE UZANAN YAPISAL VE FONKSİYONEL BİR BAKIŞ

“ ”

Deniz TEKİNER¹

Semin GEDİKLİ²

1 Arş. Gör. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, deniz.tekiner@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-1950-1708

2 Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, semin.gedikli@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8238-7226

1.GİRİŞ

Canlı organizmalarda fizyolojik dengenin korunması, hücreler arası iletişimden metabolik süreçlerin sürekliliğine kadar uzanan karmaşık ve çok katmanlı mekanizmalar aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu mekanizmaların merkezinde, hücrelerin çevresel ve içsel değişimlere hızlı, seçici ve kontrollü biçimde yanıt verebilme yeteneği yer almaktadır (Lim & June, 2017). Sıvı dengesi, osmotik basınç (D’Acerno, Fenton, & Hoorn, 2025) ve hücre hacminin düzenlenmesi gibi temel parametreler (Adar, 2025), organizmanın hem akut hem de kronik uyarılara uyum sağlamasında belirleyici rol oynamakta; bu süreçlerin bütüncül biçimde işlemesi fizyolojik stabilitenin temelini oluşturmaktadır (O. Adar, Shakargy, & Ilan, 2025).

Hücre zarları, uzun süre boyunca biyolojik sistemlerde yalnızca yapısal bir bariyer olarak değerlendirilmiş; hücresel taşınım büyük ölçüde difüzyon ve osmoz gibi pasif fizikokimyasal süreçlerle açıklanmaya çalışılmıştır (Ciarimboli, 2024). Ancak özellikle yüksek düzenleme gerektiren fizyolojik olaylarda, bu yaklaşımın sınırlı kaldığı zamanla ortaya konmuştur. Böbrek fonksiyonları (Drozdik, Drozdik, & Oswald, 2021), merkezi sinir sisteminin homeostazı (Oernbo vd., 2022), solunum yüzeylerinin stabilitesi ve bez dokularındaki hızlı sekresyon süreçleri, hücresel membranlardan gerçekleşen madde taşınımının sıkı biçimde düzenlenen mekanizmalara dayandığını göstermiştir. Bu farkındalık, membran biyolojisinin fizyoloji içindeki konumunu yeniden tanımlamıştır.

Moleküler biyoloji, yapısal biyokimya ve hücre biyolojisi alanlarındaki teknolojik ilerlemeler, hücre zarında görev yapan proteinlerin ayrıntılı biçimde tanımlanmasını ve fonksiyonel rollerinin çözümlenmesini mümkün kılmıştır. Bu gelişmeler, membran proteinlerinin yalnızca pasif taşıyıcılar değil; hücresel sinyal iletimi, metabolik düzenleme ve adaptif yanıtların koordinasyonunda aktif bileşenler olduğunu ortaya koymuştur (Jelokhani-Niaraki, 2022). Böylece membran biyolojisi, klasik hücre fizyolojisinin ötesine geçerek sistem biyolojisi ve translasyonel tıpla doğrudan ilişkili bir araştırma alanına dönüşmüştür.

Son otuz yılda su ve küçük moleküllerin hücre zarından geçişine yönelik moleküler mekanizmaların aydınlatılması, sıvı homeostazının fizyolojik ve patolojik boyutlarının yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır (Brown, 2021). Sıvı dengesindeki bozulmaların böbrek, sinir sistemi, akciğer ve metabolik hastalıklarla ilişkili olduğunun gösterilmesi, bu alandaki araştırmaların klinik önemini daha da belirgin hâle getirmiştir (D’Acerno, Fenton, & Hoorn, 2025). Bu bağlamda hücresel taşınım süreçleri, yalnızca temel biyoloji açısından değil, hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik stratejilerin geliştirilmesi açısından da merkezi bir konuma yerleşmiştir.

Güncel yaklaşımlar, hücrel su ve küçük molekül taşınımını; genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle şekillenen dinamik ve çok düzeyli bir süreç olarak ele almaktadır (Baysoy, Bai, Satija, & Fan, 2023). İleri görüntüleme teknikleri, omik analizler ve hesaplamalı biyoloji yöntemleri, bu karmaşık sistemlerin bütüncül biçimde incelenmesine olanak tanımakta; elde edilen bilgiler fizyolojik adaptasyon mekanizmalarının anlaşılmasına ve hedefe yönelik terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Wang, Zhang, Zhang, & Liu, 2025). Bu çerçevede, hücrel su taşınımının moleküler temellerinin ortaya konması, modern biyotıp araştırmalarının önemli odak noktalarından biri hâline gelmiştir (Wagner vd., 2022).

1.1. Aquaporinlerin Keşfi, Tanımı ve Tarihsel Gelişimi

Su, canlı organizmalar için vazgeçilmez bir molekül olup hücrel homeostazın sürdürülmesi, metabolik reaksiyonların etkin biçimde gerçekleşmesi ve iyon dengesinin korunmasında merkezi bir rol oynamaktadır (Robayo-A-mortegui vd., 2024). Hücre hacminin düzenlenmesi, proteinlerin üç boyutlu yapısının stabilizasyonu, enzimatik süreçlerin devamlılığı ve hücre içi-hücre dışı madde alışverişi gibi temel biyolojik olaylar, suyun hücre zarından uygun hız ve miktarda geçebilmesine doğrudan bağlıdır (Delpire & Gagnon, 2018). Uzun yıllar boyunca suyun hücre membranını lipid çift tabaka aracılığıyla pasif difüzyonla geçtiği kabul edilmiş olsa da bu mekanizmanın böbrek, beyin, akciğer ve bez dokuları gibi yüksek su akışı ve hızlı osmotik yanıt gerektiren sistemlerde fizyolojik gereksinimleri karşılamada yetersiz olduğu gösterilmiştir (Kozono, Yasui, King, & Agre, 2002). Bu durum, hücre zarında suya özgü, yüksek seçiciliğe sahip ve hızlı iletim sağlayan protein kanallarının varlığını gündeme getirmiştir. Aquaporinlerin keşfi, hücrel su taşınımının pasif bir süreçten ziyade, sıkı biçimde düzenlenen ve dokuya özgü gereksinimlere uyum sağlayabilen bir mekanizma ile gerçekleştiğini ortaya koyarak membran biyolojisi alanında önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur (Borgnia, Nielsen, Engel, & Agre, 1999). Günümüzde aquaporinlerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri, yalnızca temel hücre fizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamakla kalmamakta; aynı zamanda böbrek hastalıkları, nörolojik bozukluklar, pulmoner patolojiler ve metabolik hastalıklar başta olmak üzere birçok klinik durumun moleküler temelini aydınlatılmasında da kilit bir rol oynamaktadır.

1.2. Aquaporinlerin Keşfi ve Nobel Ödülü

Aquaporinlerin varlığına ilişkin en önemli dönüm noktası, 1992 yılında Peter Agre ve çalışma arkadaşlarının insan eritrosit membranlarında yaklaşık 28 kDa moleküler ağırlığa sahip bir integral membran proteinini tanımlamalarıyla gerçekleşmiştir (Preston, Carroll, Guggino, & Agre, 1992). Başlangıçta fonksiyonu bilinmeyen bu proteinin, daha sonraki deneysel çalışmalarla su moleküllerine yüksek seçicilik gösteren bir kanal görevi üstlendiğinin ortaya

konması, hücresel su taşınımının moleküler temellerinin anlaşılmasını sağlamıştır. Bu protein, daha sonra aquaporin-1 (AQP1) olarak adlandırılmış ve biyolojik membranlardan su geçişinin yalnızca pasif difüzyonla açıklanamayacağını kesin biçimde ortaya koymuştur (Agre vd., 2002).

AQP1'in tanımlanması, membran biyolojisi ve fizyoloji alanlarında paradigma değişikliğine yol açmış; su taşınımının hücre ve doku düzeyinde sıkı biçimde düzenlenen özgül protein kanalları aracılığıyla gerçekleştiğini göstermiştir (Alan S. Verkman, 2011). Bu keşif, özellikle böbrek fizyolojisi, eritrosit fonksiyonu ve kapiller su geçirgenliğinin anlaşılmasında yeni bir bakış açısı kazandırmış, aynı zamanda aquaporin ailesinin diğer üyelerinin tanımlanmasına yönelik yoğun araştırmaların önünü açmıştır. Aquaporinlerin keşfi ve su taşınımındaki temel rollerinin ortaya konması, Peter Agre'ye 2003 yılında Nobel Kimya Ödülü'nün verilmesiyle taçlandırılmıştır ("Nobel Prize in Chemistry 2003", t.y.). Bu ödül, aquaporinlerin yalnızca belirli organ sistemleriyle sınırlı olmayan, organizmanın genel sıvı homeostazı ve fizyolojik bütünlüğü açısından merkezi öneme sahip proteinler olduğunu uluslararası düzeyde teyit etmiştir

1.3. Aquaporinlerin Tanımı ve Temel İşlevleri

Aquaporinler, hücre membranlarında lokalize olan ve su moleküllerinin yüksek seçicilik ve hızla taşınmasını sağlayan integral membran proteinleri olarak tanımlanmaktadır (Echevarría & Ilundáin, 1998). Başlangıçta yalnızca suya özgü kanallar olarak kabul edilen aquaporinlerin, ilerleyen moleküler ve fonksiyonel çalışmalarla bazı alt tiplerinin gliserol, üre, karbon dioksit, hidrojen peroksit ve amonyak gibi küçük ve yüksüz moleküllerin taşınmasına da aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu genişletilmiş geçirgenlik profiline sahip aquaporinler, aquaglyceroporinler olarak adlandırılan ayrı bir alt grubun tanımlanmasına zemin hazırlamıştır (Mukhopadhyay, Bhattacharjee, & Rosen, 2014).

Aquaporinlerin hızlı ve seçici taşınım özellikleri, hücre hacminin düzenlenmesi, osmotik dengenin korunması ve metabolik süreçlerin sürekliliği açısından temel öneme sahiptir (Day vd., 2014). Bunun yanı sıra, bazı aquaporin alt tiplerinin hücresel sinyal iletim yolları, oksidatif stres yanıtları ve hücre göçü gibi süreçlerle ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Medraño-Fernandez vd., 2016; Rodrigues vd., 2019; Smith, Banerjee, Moses, & Stroka, 2023). Bu çok yönlü fonksiyonel özellikler, aquaporinlerin yalnızca pasif taşıyıcılar olmadığını, aksine hücresel fizyolojinin dinamik düzenlenmesinde aktif rol oynayan proteinler olduğunu göstermektedir.

1.4. Tarihsel Gelişim ve Literatürdeki Önemi

Aquaporinlerin keşfinin ardından, bu protein ailesi moleküler biyoloji, hücre fizyolojisi ve klinik tıp alanlarında yoğun bir araştırma odağı hâline

gelmiştir. İlk dönem çalışmalar ağırlıklı olarak böbreklerde su geri emiliminin moleküler mekanizmaları ve eritrosit membranlarının su geçirgenliği üzerine yoğunlaşmış; bu süreçte aquaporinlerin dokuya özgü ekspresyon örüntüleri ve fizyolojik işlevleri ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır. Bu bulgular, su taşınımının organizma düzeyinde düzenlenmesine ilişkin temel kavramsal çerçevenin oluşmasına önemli katkı sağlamıştır (King, Kozono, & Agre, 2004; Noda, Sohara, Ohta, & Sasaki, 2010; A. S. Verkman, 2009).

Zamanla araştırma alanının genişlemesiyle birlikte, aquaporinlerin yalnızca fizyolojik süreçlerde değil, aynı zamanda çok sayıda patolojik durumda da kritik roller üstlendiği ortaya konmuştur (Azad vd., 2021). Güncel literatür, aquaporinlerin nörolojik hastalıklar, beyin ve pulmoner ödem, kanser hücre göçü ve metastazı, metabolik sendromlar ile çeşitli göz hastalıklarının patofizyolojisiyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Azad vd., 2021; Li vd., 2025; A.S. Verkman, 2012). Bu çok yönlü rollerin aydınlatılması, aquaporinleri yalnızca su taşınımını düzenleyen proteinler olmaktan çıkararak, tanısal biyobelirteçler ve hedefe yönelik tedavi stratejileri açısından önemli moleküller hâline getirmiştir. Böylece aquaporinler, temel bilim ile klinik uygulamalar arasında köprü kuran özgün bir araştırma alanı olarak literatürdeki yerini sağlamlaştırmıştır.

1.5. Aquaporinlerin Evrimsel Perspektifi

Aquaporinler, evrimsel açıdan yüksek derecede korunmuş bir protein ailesi olup bakterilerden bitkilere, omurgasızlardan memelilere kadar geniş bir canlı yelpazesinde tanımlanmıştır (Ishibashi, Tanaka, & Morishita, 2023; King, Kozono, & Agre, 2004). Bu yaygın dağılım, su taşınımının yaşamın sürdürülmesi açısından evrensel ve vazgeçilmez bir gereksinim olduğunu açık biçimde ortaya koymaktadır. Aquaporinlerin farklı türler arasında sergilediği yapısal benzerlikler, özellikle kanal mimarisi ve asparagin-prolin-alanin (NPA) motiflerinin korunmuş olması, bu proteinlerin temel fonksiyonlarının evrimsel süreç boyunca büyük ölçüde değişmeden kaldığını göstermektedir (Ishibashi vd., 2023).

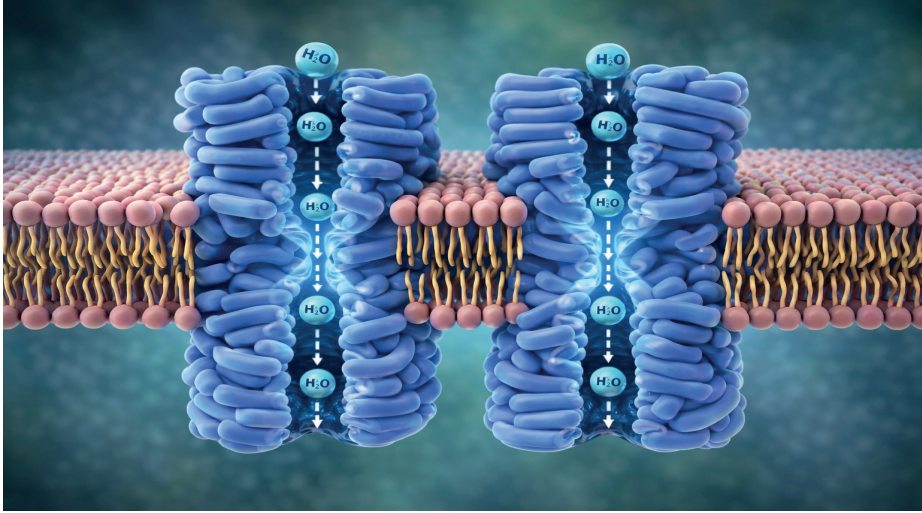
Evrimsel çeşitlilik, aquaporinlerin yalnızca temel yapılarında değil, aynı zamanda fonksiyonel uyarlanabilirliklerinde de kendini göstermektedir. Bazı organizmalarda aquaporin ekspresyonunun çevresel stres faktörlerine, sıcaklık değişimlerine, osmotik basınca veya tuzluluk düzeylerine yanıt olarak düzenlenmesi, bu proteinlerin adaptif önemini vurgulamaktadır. Bitkilerde su stresine yanıt (Kaplan, Vaziri, & Zwiazek, 2018), mikroorganizmalarda ozmotik uyum (Tipmark, Sørensen, & Madsen, 2010) ve memelilerde dokuya özgü fizyolojik gereksinimlere uyarlanmış aquaporin ekspresyonu (Verkman, 2008), bu protein ailesinin evrimsel başarısını destekleyen temel özellikler arasında yer almaktadır. Bu bağlamda aquaporinler hem yapısal korunmuşlukları hem de fonksiyonel esneklikleri sayesinde, canlıların çevresel koşulla-

ra uyum sağlamasında merkezi bir rol üstlenmektedir.

2. Aquaporinlerin Yapısı, Moleküler Özellikleri ve Seçicilik Mekanizmaları

Aquaporinlerin temel işlevi olan hızlı ve yüksek seçiciliğe sahip su taşınımı, bu proteinlerin özgün yapısal organizasyonu sayesinde mümkün olmaktadır. Aquaporinler genellikle 30–35 kDa moleküler ağırlığa sahip monomerlerden oluşur (van Hoek vd., 1991) ve her monomer altı adet transmembran alfa-heliks, hücre zarının her iki yüzüne uzanan kısa bağlayıcı loop bölgeleri ile sitoplazmaya bakan N- ve C-terminal uçları içerir. Dört monomerin bir araya gelmesiyle oluşan tetramerik yapı, hücre membranında stabil bir kompleks meydana getirir; bu kompleks içerisinde her bir monomer bağımsız bir su kanalı olarak işlev görür (Kruse, Uehlein, & Kaldenhoff, 2006).

Aquaporin monomerleri, zar boyunca uzanan ve sıklıkla “kum saati (hourglass)” mimarisi olarak tanımlanan karakteristik bir kanal yapısı oluşturur (Şekil 1). Kanalin ortasında yer alan dar geçit, su moleküllerinin tek sıra hâlinde ve yüksek hızda taşınmasına olanak tanırken, daha büyük moleküllerin ve iyonların geçişini fiziksel olarak sınırlar. Bu mimari düzenleme, aquaporinlerin hem hızlı hem de seçici taşıma kapasitesinin temelini oluşturur (Vrettou vd., 2024).



Şekil 1. Aquaporin monomeri, kum saati kanal yapısı

Seçicilik mekanizmasının merkezinde, kanalin ortasında karşılıklı konumlanan iki adet NPA (asparagin-prolin-alanin) motifi yer alır. Bu motifler, su moleküllerinin kanal içerisinde belirli bir yönelim kazanmasını sağlaya-

rak protonların hidrojen bağları aracılığıyla taşınmasını engeller ve böylece membran boyunca elektriksel dengenin korunmasına katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, kanalın en dar bölgesinde bulunan aromatik/arginin (ar/R) seçicilik filtresi, molekül boyutu ve yüküne bağlı bir bariyer oluşturarak aquaporinlerin özgüllüğünü belirleyen temel yapısal unsurlardan biridir (Vrettou vd., 2024).

Aquaglyceroporinler olarak tanımlanan aquaporin alt grubunda, ar/R seçicilik filtresinin yapısal olarak daha geniş olması, gliserol ve diğer küçük nötr moleküllerin kanaldan geçişine izin verir. Buna karşılık, süper veya unorthodox aquaporinler olarak sınıflandırılan AQP11 ve AQP12, klasik aquaporin mimarisinden kısmen farklı yapısal özellikler sergiler ve çoğunlukla hücre içi membranlarda lokalize olur. Bu alt tiplerin moleküler fonksiyonları ve fizyolojik rolleri hâlen yoğun araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Fu vd., 2000).

3. Aquaporinlerin Sınıflandırılması ve Doku Bazlı İfade Örüntüleri

Aquaporinler, moleküler yapı özellikleri ve taşıma profillerine göre klasik aquaporinler, aquaglyceroporinler ve süper (unorthodox) aquaporinler olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır (Ishibashi, Tanaka, & Morishita, 2021). Bu sınıflandırma, aquaporinlerin yalnızca temel fizyolojik işlevlerinin değil, aynı zamanda farklı patolojik süreçlerde üstlendikleri rollerin anlaşılmasına yönelik önemli bir kavramsal çerçeve sunmaktadır. Her bir aquaporin alt tipinin özgül geçirgenlik özellikleri, dokuya özgü ekspresyon örüntüleriyle birlikte değerlendirildiğinde, organizma düzeyinde sıvı homeostazının nasıl hassas biçimde düzenlendiği daha net biçimde ortaya konabilmektedir (Papadopoulos & Verkman, 2013; Alan S. Verkman, Anderson, & Papadopoulos, 2014).

Aquaporinlerin belirli dokularda baskın olarak eksprese edilmesi, fonksiyonel uzmanlaşmanın temel belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Agre vd., 2002). Böbrek, merkezi sinir sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem ve deri gibi organlarda farklı aquaporin alt tiplerinin değişen düzeylerde ifade edilmesi, bu dokuların özgül fizyolojik gereksinimlerine yanıt vermektedir (Nielsen vd., 1999). Aynı zamanda, dokuya özgü aquaporin ekspresyonundaki değişiklikler veya bozulmalar, hastalık gelişimine yatkınlığı artırabilmekte ve patolojik süreçlerin şiddetini belirleyebilmektedir (Alan S. Verkman vd., 2014). Bu nedenle aquaporinlerin sınıflandırılması ve doku bazlı ifade örüntülerinin anlaşılması hem temel biyolojik mekanizmaların aydınlatılması hem de klinik yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (King vd., 2004).

3.1. Klasik Aquaporinler

Klasik aquaporinler, yalnızca su moleküllerinin taşınmasına aracılık eden ve hücresel su geçirgenliğinin düzenlenmesinde temel rol oynayan aqu-

aporin alt grubunu oluşturmaktadır. Bu proteinler, özellikle sıvı homeostazının hassas biçimde kontrol edilmesi gereken organlarda yoğun olarak eksprese edilir ve dokuya özgü fizyolojik işlevlerin sürdürülebilmesinde kritik öneme sahiptir (Day vd., 2014).

AQP0, lens fiber hücrelerinde lokalize olup lensin optik berraklığının korunmasında temel rol oynar (A. S. Verkman, Ruiz-Ederra, & Levin, 2008). Lens içi su dengesinin sağlanması, hücreler arası bağlantıların stabilitesinin sürdürülmesi ve ışık geçirgenliğinin korunması AQP0 aracılığıyla düzenlenmektedir. AQP0 geninde meydana gelen mutasyonların, lens şeffaflığının bozulmasına ve katarakt gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (Schey, Petrova, Gletten, & Donaldson, 2017) .

AQP1, böbrek proksimal tübüllerinde (Maunsbach vd., 1997), vasküler endotel hücrelerinde (A. S. Verkman, 2006) ve korneada yüksek düzeyde eksprese edilen bir aquaporindir (Melnik & Bollag, 2024). Proksimal tübüllerde filtrattan geri emilen suyun büyük bölümü AQP1 aracılığıyla taşınırken, endotel hücrelerindeki ekspresyonu kapiller düzeyde hızlı ve etkin su geçişini mümkün kılar. AQP1 ekspresyonundaki azalma veya fonksiyon kaybı, idrar konsantrasyon bozuklukları ve ödem oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (Schnermann vd., 1998).

AQP2, böbrek kollektör kanallarında lokalizedir ve antidiüretik hormon (ADH) tarafından sıkı biçimde düzenlenir. ADH uyarısı sonucunda AQP2'nin hücre içi veziküllerden apikal membrana translokasyonu gerçekleşir ve bu durum su geri emiliminin artmasını sağlar. Bu düzenleyici mekanizmadaki bozukluklar, nefrojenik diabetes insipidus gelişiminin temel nedenleri arasında yer almaktadır (Takata, Matsuzaki, Tajika, Ablimit, & Hasegawa, 2008) .

AQP4, merkezi sinir sisteminde özellikle astroglial hücrelerin perivasküler ayakçıklarında yoğun olarak bulunur. Beyin su homeostazının korunması, iyon dengesinin düzenlenmesi ve glimfatik sistem aracılığıyla metabolik atıkların uzaklaştırılması gibi süreçlerde AQP4 kritik bir rol üstlenmektedir (Mader & Brimberg, 2019). Ayrıca AQP4, nöromiyelit optika spektrum bozuklukları gibi otoimmün nörolojik hastalıklarda hedef antijen olarak tanımlanmıştır (Hinson, Lennon, & Pittock, 2016).

AQP5, tükürük bezleri (Matsuzaki vd., 2012), gözyaşı bezleri ve solunum yolları epiteli gibi sekresyonun yoğun olduğu dokularda eksprese edilir (Funaki vd., 1998). Sekretuar süreçler sırasında hızlı su taşınımını sağlayarak sıvı hacminin ve osmolaritenin düzenlenmesine katkıda bulunur ve bu dokuların normal fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli rol oynar (Song & Verkman, 2001).

3.2. Aquaglyceroporinler

Aquaglyceroporinler, suyun yanı sıra gliserol ve bazı küçük nötr moleküllerin taşınmasına izin veren aquaporin alt grubunu oluşturmaktadır (Bi vd., 2025). Bu genişletilmiş geçirgenlik profili, aquaglyceroporinleri enerji metabolizması, lipid homeostazı ve hücrel osmotik dengenin düzenlenmesi gibi temel biyolojik süreçlerle yakından ilişkili hâle getirmektedir (Jing Liu vd., 2024; Móscá vd., 2018). AQP3, deri, böbrek ve gastrointestinal epitelde eksprese edilen başlıca aquaglyceroporinlerden biridir (Hara-Chikuma & Verkman, 2008). Deride su ve gliserol taşınmasını düzenleyerek epidermal nem dengesinin korunmasına ve cilt bariyer fonksiyonunun sürdürülmesine katkıda bulunur. AQP3 ekspresyonundaki değişikliklerin cilt kuruluğu, bariyer bütünlüğünün bozulması ve atopik dermatit gibi dermatolojik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Marlar, Jensen, Login, & Nejsun, 2017; Zhu, Nie, Lu, Bai, & Jiang, 2023).

AQP7, ağırlıklı olarak adipoz dokuda lokalizedir ve gliserolün adipositlerden dolaşıma taşınmasını sağlayarak lipid metabolizması ve enerji dengesi üzerinde belirleyici bir rol üstlenir. Bu mekanizma, trigliserid metabolizmasının düzenlenmesi ve sistemik enerji homeostazının sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir. AQP7 fonksiyonundaki bozuklukların obezite ve tip 2 diyabet patogeneziye katkıda bulunabileceği yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Ceperuelo-Mallafré vd., 2007; Costa vd., 2025; Iena & Lebeck, 2018).

AQP9, başta karaciğer olmak üzere beyaz kan hücrelerinde eksprese edilir ve gliserol ile laktat gibi metabolik ara ürünlerin taşınmasına aracılık eder. Karaciğerde gliserol alımının düzenlenmesi yoluyla glukoneogenez süreçlerine katkıda bulunurken, immün hücrelerdeki ekspresyonu inflamatuvar yanıtların modülasyonu ile ilişkilendirilmektedir (Calamita vd., 2012; Madi-raj, Possik, Al-Mulla, Nolan, & Prentki, 2025).

AQP10, ince bağırsakta lokalize olup su ve gliserol taşınmasına katkı sağlar. Bu aquaglyceroporinin intestinal sıvı dengesi ve besin emilimi üzerindeki potansiyel rolleri, özellikle metabolik hastalıklar bağlamında güncel araştırmaların odağında yer almaktadır (Nagashima, Nagai, Ota, Ushio, & Kato, 2025; Zhu, Chen, & Jiang, 2016).

3.3. Süper (Unorthodox) Aquaporinler

Süper veya unorthodox aquaporinler olarak sınıflandırılan AQP11 ve AQP12, klasik aquaporinler ve aquaglyceroporinlerden hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleri bakımından belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu alt grup, karakteristik NPA motiflerinde görülen varyasyonlar ve kanal mimarisindeki farklılıklar nedeniyle klasik aquaporinlere kıyasla daha düşük su geçirgenliğine sahip olup, özgül taşıma fonksiyonları açısından hâlen tam

olarak aydınlatılamamıştır (Calvanese, Pellegrini-Calace, & Oliva, 2013). Bu özellikler, süper aquaporinlerin klasik su kanallarından ziyade hücre içi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

AQP11 ve AQP12, çoğunlukla endoplazmik retikulum başta olmak üzere hücre içi membranlarda lokalize olur ve bu yönleriyle plazma membranında görev yapan diğer aquaporinlerden ayrılır. Hücre içi lokalizasyonları, bu proteinlerin protein katlanması, endoplazmik retikulum stresi yanıtı ve organel homeostazının sürdürülmesi gibi süreçlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir (Ishibashi, Tanaka, & Morishita, 2014; Markou vd., 2022; Yakata, Tani, & Fujiyoshi, 2011). Özellikle hücre içi osmotik dengenin ve redoks durumunun düzenlenmesinde dolaylı roller üstlenebilecekleri öne sürülmektedir .

AQP11, böbrek dokusunda belirgin olarak eksprese edilir ve bu aquaporinin genetik olarak bozulmasının ciddi renal patolojilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. AQP11 genindeki mutasyonların veya fonksiyon kaybının, endoplazmik retikulum stresinin artmasına, tübüler hücre hasarına ve polikistik böbrek hastalığı benzeri fenotiplerin gelişimine yol açtığı bildirilmiştir. Bu bulgular, AQP11'in böbrek hücrelerinin yapısal bütünlüğü ve fonksiyonel sürekliliği açısından kritik bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Atochina-Vasserman vd., 2013; Okada vd., 2008; Tanaka, Watari, Saito, Morishita, & Ishibashi, 2016).

AQP12 ise başta pankreas olmak üzere bazı sindirim sistemi hücrelerinde eksprese edilir ve özellikle ekzokrin fonksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Cutler, Bender, Conner, & Omoregie, 2025; Ye, Ran, Yang, & Mei, 2023). Bununla birlikte, AQP12'nin moleküler işlevleri ve fizyolojik rolleri henüz tam olarak tanımlanamamış olup, bu aquaporin alt tipinin hücrel stres yanıtları ve sekretuar süreçlerdeki potansiyel etkileri güncel araştırmaların odak noktalarından biri olmaya devam etmektedir.

4. Aquaporinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Aquaporinler, hücrel ve organ düzeyinde su taşınımını hızlandırarak organizmanın sıvı homeostazının korunmasında merkezi bir rol üstlenmektedir. Hücre membranlarında suyun seçici ve kontrollü biçimde taşınmasını sağlayan bu proteinler, farklı dokularda özgül fizyolojik gereksinimlere yanıt verecek şekilde eksprese edilir. Böbreklerde idrarın konsantre edilmesi, merkezi sinir sisteminde su ve iyon dengesinin sürdürülmesi, akciğerlerde alveolar sıvı hacminin düzenlenmesi ve deride nem homeostazının korunması, aquaporinlerin en belirgin fizyolojik işlevleri arasında yer almaktadır.

Böbrekte AQP1, AQP2, AQP3 ve AQP4, filtrattan su geri emiliminin düzenlenmesinde koordineli bir biçimde görev yapar. AQP1, proksimal tübül-lerde ve Henle kulpunun inen kolunda yüksek su geçirgenliği sağlayarak filtrat hacminin önemli bir bölümünün geri emilimine katkıda bulunur (Login

& Nejsun, 2023). AQP2 ise antidiüretik hormon (ADH) kontrolü altında kollektör kanallarda lokalize olup, hormonal uyarıya bağlı olarak apikal membrana translokasyonu sayesinde su geri emiliminin ince ayarını gerçekleştirir (Takata, Matsuzaki, Tajika, Ablimit, & Hasegawa, 2008). Bazolateral membranda yer alan AQP3 ve AQP4 ise suyun interstisyuma geçişini kolaylaştırarak bu süreci tamamlar (Agarwal & Gupta, 2008; Ma vd., 2000) .

Merkezi sinir sisteminde AQP4, özellikle astroglial hücrelerin perivasküler ayakçıklarında yoğun olarak bulunur ve beyin su homeostazının korunmasında kilit rol oynar. Beyin ödeminin gelişimi ve çözülmesinde belirleyici olan AQP4, aynı zamanda glimfatik sistem aracılığıyla metabolik atıkların uzaklaştırılmasına katkı sağlayarak nöronal mikroçevrenin düzenlenmesinde önemli bir işlev üstlenir (Bojarskaite vd., 2024).

Akciğerde AQP1 ve AQP5, alveolar ve kapiller düzeyde sıvı geçişini düzenleyerek alveolar sıvı hacminin ve osmotik dengenin korunmasına katkıda bulunur. Bu mekanizma, gaz değişiminin etkin biçimde sürdürülebilmesi açısından hayati öneme sahiptir. Metabolik dokularda ise aquaglyceroporinler, gliserol taşınmasını düzenleyerek enerji metabolizması ve lipid homeostazı üzerinde belirleyici etkilere sahiptir. Bunun yanı sıra, bazı aquaporin alt tiplerinin hücre göçü, proliferasyon ve anjiyogenez süreçlerinde rol oynadığı gösterilmiş olup, bu özellikler aquaporinleri kanser gelişimi ve metastaz ile ilişkilendiren önemli mekanizmalar arasında yer almaktadır (Moon, Moon, & Kang, 2022; A. S. Verkman, 2007, 2013).

5. Aquaporinlerin Düzenlenmesi ve Sinyal Mekanizmaları

Aquaporin ekspresyonu, hücre içi dağılımı ve membran lokalizasyonu; hormonal uyarılar, sinyal iletim yolları ve post-translasyonel modifikasyonlar aracılığıyla çok katmanlı bir biçimde düzenlenmektedir (Zhao, Liang, Li, & Wang, 2023). Bu düzenleyici mekanizmalar, aquaporinlerin fizyolojik gereksinimlere uygun şekilde işlev görmesini sağlarken, aynı zamanda hücrel stres ve patolojik koşullara adaptasyonu mümkün kılar (Markou vd., 2022). Özellikle böbrek gibi sıvı dengesinin hassas biçimde kontrol edilmesi gereken organlarda aquaporin regülasyonu hayati öneme sahiptir (Noda & Sasaki, 2021).

Antidiüretik hormon (ADH), aquaporin düzenlenmesinin en iyi tanımlanmış örneklerinden biridir. ADH'nin böbrek kollektör kanallarındaki V2 reseptörlerine bağlanması, adenilat siklaz aktivasyonu ve hücre içi cAMP düzeylerinin artışı ile sonuçlanır. Bu süreç, protein kinaz A (PKA) aracılığıyla AQP2'nin fosforilasyonunu tetikler ve AQP2'nin sitoplazmik veziküllerden apikal membrana translokasyonunu sağlar. Sonuç olarak su geri emilimi artar ve idrar konsantrasyonu düzenlenir. Bu mekanizmadaki bozukluklar, su dengesine ilişkin ciddi klinik tablolara yol açabilmektedir (He & Yang, 2019; Takata, Matsuzaki, Tajika, Ablimit, & Hasegawa, 2008).

Bunun yanı sıra, protein kinaz C (PKC) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi sinyal yolları, inflamasyon, oksidatif stres ve hücrel hasar koşullarında aquaporin ekspresyonunu ve fonksiyonunu modüle etmektedir (Pimpão, da Silva, & Soveral, 2025). Bu kinaz yollarının aktivasyonu, aquaporinlerin transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesine ek olarak membran lokalizasyonlarının değiştirilmesine de katkıda bulunur. Ayrıca fosforilasyon, glikosilasyon ve ubiquitinasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlar, aquaporinlerin protein stabilitesini, hücre yüzeyinde kalma süresini ve proteazomal degradasyonunu belirleyen temel mekanizmalar arasında yer almaktadır (Moeller, Olesen, & Fenton, 2011). Bu çok yönlü düzenleyici ağlar sayesinde aquaporinler, organizmanın değişen fizyolojik koşullarına uyum sağlayabilmekte; aynı zamanda inflamasyon, ödem ve metabolik bozukluklar gibi patolojik süreçlerin şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır (Vrettou vd., 2024).

6. Aquaporinler ve Hastalıklar

Aquaporinlerin ekspresyonundaki değişiklikler veya fonksiyonel bozukluklar, çok sayıda hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Hücrel ve doku düzeyinde su ve küçük molekül taşınımının bozulması, sıvı homeostazının kaybına yol açarak hem lokal hem de sistemik patolojik süreçleri tetikleyebilmektedir (Lotsios vd., 2023). Bu nedenle aquaporinler, birçok hastalıkta hem patofizyolojik belirleyici hem de potansiyel terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir.

Böbreklerde AQP2 genindeki mutasyonlar veya AQP2'nin ADH'ye yanıtındaki bozukluklar, kollektör kanallarda su geri emiliminin azalmasına neden olarak nefrojenik diabetes insipidus gelişimine yol açmaktadır. Bu hastalık, ciddi poliüri ve polidipsi ile karakterize olup aquaporin düzenlenmesinin klinik önemini açık biçimde ortaya koymaktadır (Sands & Layton, 2009).

Merkezi sinir sisteminde ise AQP4'e karşı gelişen otoantikörler, nöromiyelit optika spektrum bozukluklarının patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır (Abe & Yasui, 2022). Ayrıca beyin travması, iskemik inme ve intrakraniyal tümörlerde AQP4 ekspresyonundaki artış veya yeniden dağılım, beyin ödeminin gelişimi ve şiddetini belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır (Badaut, Lasbennes, Magistretti, & Regli, 2002).

Akciğerde AQP1 ve AQP5 ekspresyonundaki bozukluklar, alveolar ve interstisyel sıvı dengesinin kaybına yol açarak pulmoner ödem ve solunum yetmezliği ile ilişkilendirilmektedir (Jiao, Li, & Yu, 2002; Yue & Xue, 2006). Bu durum, aquaporinlerin solunum fonksiyonlarının sürdürülmesindeki kritik rolünü vurgulamaktadır. Metabolik dokularda ise aquaglyceroporinlerin glicerol taşınımındaki rolleri, obezite, tip 2 diyabet ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi metabolik bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır (da Silva & Soveral, 2023; Rodríguez vd., 2014).

Bunun yanı sıra, AQP1 ve AQP3 başta olmak üzere bazı aquaporin alt tiplerinin kanser hücrelerinde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu artmış ekspresyon, hücre göçü, invazyon ve anjiyogenez süreçlerini destekleyerek tümör progresyonu ve metastaz potansiyelinin artmasına katkıda bulunmaktadır (Pimpão, Carvalho, vd., 2025). Bu bulgular, aquaporinlerin kanser biyolojisinde yalnızca ikincil oyuncular değil, doğrudan hastalık seyrini etkileyen moleküller olduğunu ortaya koymaktadır.

7. Aquaporinlerin Terapötik Potansiyeli ve Farmakolojik Modülasyonu

Aquaporinler, fizyolojik ve patolojik süreçlerde üstlendikleri merkezi roller nedeniyle biyobelirteç ve terapötik hedef olarak giderek artan bir ilgi odağı hâline gelmiştir (Bhattacharjee vd., 2024). Hücre su ve küçük molekül taşınımının doğrudan modülasyonu, özellikle sıvı dengesinin bozulduğu ve ödem gelişiminin ön planda olduğu hastalıklarda önemli tedavi olanakları sunmaktadır (Tradtrantip, Jin, Yao, Anderson, & Verkman, 2017). Bu bağlamda, aquaporin fonksiyonlarının farmakolojik olarak düzenlenmesi, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Güncel araştırmalar, küçük molekül inhibitörler, peptid temelli ajanlar ve monoklonal antikolar aracılığıyla aquaporin aktivitesinin modüle edilebileceğini göstermektedir. Özellikle beyin ödemi, böbrek hastalıkları, kanser hücre göçü ve metastazı ile metabolik bozukluklarda aquaporin hedefli müdahalelerin deneysel modellerde olumlu sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, aquaporinlerin geniş doku dağılımı ve fizyolojik önemleri, sistemik yan etki risklerini de beraberinde getirmekte; bu durum hedef özgüllüğü yüksek tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (Vrettou vd., 2024).

Bu gereksinim doğrultusunda, genetik ve RNA bazlı müdahaleler ön plana çıkmaktadır. RNA interferansı, antisens oligonükleotidler ve gen düzenleme teknolojileri, belirli aquaporin alt tiplerinin dokuya özgü ve kontrollü biçimde düzenlenmesine olanak tanıyarak tedaviye bağlı istenmeyen etkilerin azaltılmasını hedeflemektedir. Bu ileri yaklaşımlar, aquaporinlerin klinik uygulamalardaki potansiyelini önemli ölçüde artırmakta ve gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından güçlü bir temel oluşturmaktadır.

8. Aquaporinlerde Güncel Araştırmalar ve Gelecek Yönelimler

Son yıllarda aquaporin araştırmaları, moleküler düzeydeki mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde aydınlatılmasına ve bu bilgilerin klinik uygulamalara aktarılmasına odaklanan disiplinler arası bir yaklaşımla hız kazanmıştır. İleri yapısal analiz teknikleri, özellikle cryo-elektron mikroskopisi ve moleküler dinamik simülasyonlar, aquaporinlerin atomik çözünürlükte üç

boyutlu yapılarının ortaya konmasına olanak tanımış; kanal mimarisi, seçicilik filtreleri ve dinamik konformasyon değişiklikleri hakkında ayrıntılı bilgiler sağlamıştır (de Groot, Engel, & Grubmüller, 2003; Savage, Egea, Robles-Colmenares, III, & Stroud, 2003). Bu gelişmeler, aquaporinlere özgü yeni farmakolojik hedeflerin tanımlanması açısından önemli bir altyapı oluşturmuştur.

Bunun yanı sıra, nanoteknoloji tabanlı taşıyıcı ve hedefleme sistemleri, aquaporin modülatörlerinin dokuya veya hücre tipine özgü olarak iletilmesini mümkün kılarak tedavi etkinliğinin artırılmasına ve sistemik yan etkilerin azaltılmasına yönelik önemli avantajlar sunmaktadır (Kozlu vd., 2014). Özellikle nanopartikül temelli yaklaşımlar, kan-beyin bariyeri gibi fizyolojik engellerin aşılmasında umut verici stratejiler olarak değerlendirilmektedir (Jiajun Liu, Wang, Dong, & Lu, 2025). Aynı zamanda RNA interferansı, antisens oligonükleotidler ve gen düzenleme teknolojileri gibi RNA bazlı terapötik yaklaşımlar, aquaporin ekspresyonunun zamansal ve mekânsal olarak hassas biçimde kontrol edilmesine olanak tanımaktadır (Ren, Ma, Fu, & Zhang, 2025).

Gelecekte aquaporinlerin alt tip ve doku spesifik modülasyonuna yönelik stratejilerin geliştirilmesi, daha etkili, güvenli ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önünü açacaktır. Bu doğrultuda, temel bilim bulgularının translasyonel araştırmalarla bütünleştirilmesi, aquaporinlerin hem biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak klinik uygulamalardaki yerini daha da güçlendirecek ve bu protein ailesinin modern tıptaki önemini artıracaktır.

KAYNAKÇA

- Abe, Y., & Yasui, M. (2022). Aquaporin-4 in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Target of Autoimmunity in the Central Nervous System. *Biomolecules*, 12(4), 591. <https://doi.org/10.3390/biom12040591>
- Adar, O., Shakargy, J. D., & Ilan, Y. (2025). The Constrained Disorder Principle: Beyond Biological Allostasis. *Biology*, 14(4), 339. <https://doi.org/10.3390/biology14040339>
- Adar, R. M. (2025). Separation of ionic timescales explains dynamics of cellular volume regulation. *Biophysical Journal*, 124(12), 1944-1951. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2025.04.025>
- Agarwal, S. K., & Gupta, A. (2008). Aquaporins: The renal water channels. *Indian Journal of Nephrology*, 18(3), 95-100. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.43687>
- Agre, P., King, L. S., Yasui, M., Guggino, W. B., Ottersen, O. P., Fujiyoshi, Y., ... Nielsen, S. (2002). Aquaporin water channels—From atomic structure to clinical medicine. *The Journal of Physiology*, 542(Pt 1), 3-16. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.020818>
- Atochina-Vasserman, E. N., Biktasova, A., Abramova, E., Cheng, D.-S., Polosukhin, V. V., Tanjore, H., ... Tchekneva, E. E. (2013). Aquaporin 11 insufficiency modulates kidney susceptibility to oxidative stress. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 304(10), F1295-F1307. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00344.2012>
- Azad, A. K., Raihan, T., Ahmed, J., Hakim, A., Emon, T. H., & Chowdhury, P. A. (2021). Human Aquaporins: Functional Diversity and Potential Roles in Infectious and Non-infectious Diseases. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgen.2021.654865>
- Badaut, J., Lasbennes, F., Magistretti, P. J., & Regli, L. (2002). Aquaporins in brain: Distribution, physiology, and pathophysiology. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 22(4), 367-378. <https://doi.org/10.1097/00004647-200204000-00001>
- Baysoy, A., Bai, Z., Satija, R., & Fan, R. (2023). The technological landscape and applications of single-cell multi-omics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(10), 695-713. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00615-w>
- Bhattacharjee, A., Jana, A., Bhattacharjee, S., Mitra, S., De, S., Alghamdi, B. S., ... Ashraf, G. M. (2024). The role of Aquaporins in tumorigenesis: Implications for therapeutic development. *Cell Communication and Signaling*, 22(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01459-9>
- Bi, Y., Pang, S., Liu, Y., Cheng, J., Ma, Q., Song, A., ... Wang, J. (2025). Aquaporins in lipid metabolism: Functions and regulation in health and disease. *Lipids in Health and Disease*, 24(1), 336. <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02727-y>

- Bojarskaite, L., Nafari, S., Ravnanger, A. K., Frey, M. M., Skauli, N., Åbjørsbråten, K. S., ... Enger, R. (2024). Role of aquaporin-4 polarization in extracellular solute clearance. *Fluids and Barriers of the CNS*, 21(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12987-024-00527-7>
- Borgnia, M., Nielsen, S., Engel, A., & Agre, P. (1999). Cellular and Molecular Biology of the Aquaporin Water Channels. *Annual Review of Biochemistry*, 68(Volume 68, 1999), 425-458. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.425>
- Brown, D. (2021). Aquaporin Function: Seek and You Shall Find! *Function*, 2(1), zqaa041. <https://doi.org/10.1093/function/zqaa041>
- Calamita, G., Gena, P., Ferri, D., Rosito, A., Rojek, A., Nielsen, S., ... Svelto, M. (2012). Biophysical assessment of aquaporin-9 as principal facilitative pathway in mouse liver import of glucogenetic glycerol. *Biology of the Cell*, 104(6), 342-351. <https://doi.org/10.1111/boc.201100061>
- Calvanese, L., Pellegrini-Calace, M., & Oliva, R. (2013). In silico study of human aquaporin AQP11 and AQP12 channels. *Protein Science : A Publication of the Protein Society*, 22(4), 455-466. <https://doi.org/10.1002/pro.2227>
- Ceperuelo-Mallafré, V., Miranda, M., Chacón, M. R., Vilarrasa, N., Megia, A., Gutiérrez, C., ... Vendrell, J. (2007). Adipose Tissue Expression of the Glycerol Channel Aquaporin-7 Gene Is Altered in Severe Obesity But Not in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3640-3645. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0531>
- Ciarimboli, G. (2024). Overcoming Biological Barriers: Importance of Membrane Transporters in Homeostasis, Disease, and Disease Treatment 2.0. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5521. <https://doi.org/10.3390/ijms25105521>
- Costa, I. P., Schiano, G., Sacnun, J. M., Herzog, R., Kerr, A., Dahlman, I., ... Devuyst, O. (2025). AQP7 deficiency drives adipose tissue remodeling and disrupts homeostasis. *Npj Metabolic Health and Disease*, 3(1), 44. <https://doi.org/10.1038/s44324-025-00085-y>
- Cutler, C. P., Bender, J., Conner, S., & Omoregie, E. (2025). Aquaporin 12 Is Expressed in the Stomach and Liver of the Spiny Dogfish (*Squalus acanthias*). *Journal of Marine Science and Engineering*, 13(1), 161. <https://doi.org/10.3390/jmse13010161>
- da Silva, I. V., & Soveral, G. (2023). Aquaporins in Obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1398, 289-302. https://doi.org/10.1007/978-981-19-7415-1_20
- D'Acierno, M., Fenton, R. A., & Hoorn, E. J. (2025). The biology of water homeostasis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 40(4), 632-640. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae235>
- Day, R. E., Kitchen, P., Owen, D. S., Bland, C., Marshall, L., Conner, A. C., ... Conner, M. T. (2014). Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. *Bioc-*

- himica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840(5), 1492-1506. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.09.033>
- de Groot, B. L., Engel, A., & Grubmüller, H. (2003). The Structure of the Aquaporin-1 Water Channel: A Comparison between Cryo-electron Microscopy and X-ray Crystallography. *Journal of Molecular Biology*, 325(3), 485-493. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)01233-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)01233-0)
- Delpire, E., & Gagnon, K. B. (2018). Water Homeostasis and Cell Volume Maintenance and Regulation. *Current topics in membranes*, 81, 3-52. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2018.08.001>
- Drozdzik, M., Drozdzik, M., & Oswald, S. (2021). Membrane Carriers and Transporters in Kidney Physiology and Disease. *Biomedicines*, 9(4), 426. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040426>
- Echevarría, M., & Ilundáin, A. A. (1998). Aquaporins. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 54(2), 107-118.
- Fu, D., Libson, A., Miercke, L. J., Weitzman, C., Nollert, P., Krucinski, J., & Stroud, R. M. (2000). Structure of a glycerol-conducting channel and the basis for its selectivity. *Science (New York, N.Y.)*, 290(5491), 481-486. <https://doi.org/10.1126/science.290.5491.481>
- Funaki, H., Yamamoto, T., Koyama, Y., Kondo, D., Yaoita, E., Kawasaki, K., ... Kihara, I. (1998). Localization and expression of AQP5 in cornea, serous salivary glands, and pulmonary epithelial cells. *The American Journal of Physiology*, 275(4), C1151-1157. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1998.275.4.C1151>
- Hara-Chikuma, M., & Verkman, A. S. (2008). Roles of aquaporin-3 in the epidermis. *The Journal of Investigative Dermatology*, 128(9), 2145-2151. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.70>
- He, J., & Yang, B. (2019). Aquaporins in Renal Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 366. <https://doi.org/10.3390/ijms20020366>
- Hinson, S. R., Lennon, V. A., & Pittock, S. J. (2016). Autoimmune AQP4 channelopathies and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 133, 377-403. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00021-9>
- Iena, F. M., & Lebeck, J. (2018). Implications of Aquaglyceroporin 7 in Energy Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 154. <https://doi.org/10.3390/ijms19010154>
- Ishibashi, K., Tanaka, Y., & Morishita, Y. (2014). The role of mammalian superaquaporins inside the cell. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1840(5), 1507-1512. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.039>
- Ishibashi, K., Tanaka, Y., & Morishita, Y. (2021). The role of mammalian superaquaporins inside the cell: An update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1863(7), 183617. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2021.183617>
- Ishibashi, K., Tanaka, Y., & Morishita, Y. (2023). Evolutionary Overview of Aquaporin Superfamily. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1398, 81-98. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2444-4_4

ps://doi.org/10.1007/978-981-19-7415-1_6

- Jelokhani-Niaraki, M. (2022). Membrane Proteins: Structure, Function and Motion. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 468. <https://doi.org/10.3390/ijms24010468>
- Jiao, G., Li, E., & Yu, R. (2002). Decreased expression of AQP1 and AQP5 in acute injured lungs in rats. *Chinese Medical Journal*, 115(7), 963-967.
- Kapilan, R., Vaziri, M., & Zwiazek, J. J. (2018). Regulation of aquaporins in plants under stress. *Biological Research*, 51(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40659-018-0152-0>
- King, L. S., Kozono, D., & Agre, P. (2004). From structure to disease: The evolving tale of aquaporin biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 5(9), 687-698. <https://doi.org/10.1038/nrm1469>
- Kozlu, S., Caban, S., Yerlikaya, F., Fernandez-Megia, E., Novoa-Carballal, R., Riguera, R., ... Capan, Y. (2014). An aquaporin 4 antisense oligonucleotide loaded, brain targeted nanoparticulate system design. *Die Pharmazie*, 69(5), 340-345.
- Kozono, D., Yasui, M., King, L. S., & Agre, P. (2002). Aquaporin water channels: Atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. *The Journal of Clinical Investigation*, 109(11), 1395-1399. <https://doi.org/10.1172/JCI15851>
- Kruse, E., Uehlein, N., & Kaldenhoff, R. (2006). The aquaporins. *Genome Biology*, 7(2), 206. <https://doi.org/10.1186/gb-2006-7-2-206>
- Li, Y., Wang, Y., Huang, X., Zhang, H., Guan, Y., & Zhang, X. (2025). Role of aquaporins in brain water transport and edema. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1518967. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1518967>
- Lim, W. A., & June, C. H. (2017). The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. *Cell*, 168(4), 724-740. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.016>
- Liu, Jiajun, Wang, T., Dong, J., & Lu, Y. (2025). The blood-brain barriers: Novel nanocarriers for central nervous system diseases. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03247-8>
- Liu, Jing, Xia, Z., Peng, S., Xia, J., Xu, R., Wang, X., ... Zhu, W. (2024). The Important Role of Aquaglyceroporin 7 in Health and Disease. *Biomolecules*, 14(10), 1228. <https://doi.org/10.3390/biom14101228>
- Login, F. H., & Nejsun, L. N. (2023). Aquaporin water channels: Roles beyond renal water handling. *Nature Reviews Nephrology*, 19(9), 604-618. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00734-9>
- Lotsios, N. S., Keskinidou, C., Dimopoulou, I., Kotanidou, A., Orfanos, S. E., & Vassiliou, A. G. (2023). Aquaporin Expression and Regulation in Clinical and Experimental Sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 487. <https://doi.org/10.3390/ijms25010487>
- Ma, T., Song, Y., Yang, B., Gillespie, A., Carlson, E. J., Epstein, C. J., & Verkman, A. S. (2000). Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

- America*, 97(8), 4386-4391. <https://doi.org/10.1073/pnas.080499597>
- Mader, S., & Brimberg, L. (2019). Aquaporin-4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. *Cells*, 8(2), 90. <https://doi.org/10.3390/cells8020090>
- Madiraju, S. R. M., Possik, E., Al-Mulla, F., Nolan, C. J., & Prentki, M. (2025). Glycerol and Glycerol-3-Phosphate: Multifaceted Metabolites in Metabolism, Cancer, and Other Diseases. *Endocrine Reviews*, bna033. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaf033>
- Markou, A., Unger, L., Abir-Awan, M., Saadallah, A., Halsey, A., Balklava, Z., Kitchen, P. (2022). Molecular mechanisms governing aquaporin relocalisation. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*, 1864(4), 183853. <https://doi.org/10.1016/j.bbamen.2021.183853>
- Marlar, S., Jensen, H. H., Login, F. H., & Nejsun, L. N. (2017). Aquaporin-3 in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2106. <https://doi.org/10.3390/ijms18102106>
- Matsuzaki, T., Susa, T., Shimizu, K., Sawai, N., Suzuki, T., Aoki, T., ... Takata, K. (2012). Function of the Membrane Water Channel Aquaporin-5 in the Salivary Gland. *Acta Histochemica et Cytochemica*, 45(5), 251-259. <https://doi.org/10.1267/ahc.12018>
- Maunsbach, A. B., Marples, D., Chin, E., Ning, G., Bondy, C., Agre, P., & Nielsen, S. (1997). Aquaporin-1 water channel expression in human kidney. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 8(1), 1-14. <https://doi.org/10.1681/ASN.V811>
- Medraño-Fernandez, I., Bestetti, S., Bertolotti, M., Bienert, G. P., Bottino, C., Laforenza, U., ... Sitia, R. (2016). Stress Regulates Aquaporin-8 Permeability to Impact Cell Growth and Survival. *Antioxidants & Redox Signaling*, 24(18), 1031-1044. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6636>
- Melnyk, S., & Bollag, W. B. (2024). Aquaporins in the Cornea. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3748. <https://doi.org/10.3390/ijms25073748>
- Moeller, H. B., Olesen, E. T. B., & Fenton, R. A. (2011). Regulation of the water channel aquaporin-2 by posttranslational modification. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 300(5), F1062-1073. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00721.2010>
- Moon, C. S., Moon, D., & Kang, S. K. (2022). Aquaporins in Cancer Biology. *Frontiers in Oncology*, 12, 782829. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.782829>
- Mósca, A. F., De Almeida, A., Wragg, D., Martins, A. P., Sabir, F., Leoni, S., ... Soveral, G. (2018). Molecular Basis of Aquaporin-7 Permeability Regulation by pH. *Cells*, 7(11), 207. <https://doi.org/10.3390/cells7110207>
- Mukhopadhyay, R., Bhattacharjee, H., & Rosen, B. P. (2014). Aquaglyceroporins: Generalized metalloid channels. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1840(5), 1583-1591. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.11.021>

- Nagashima, A., Nagai, N., Ota, C., Ushio, K., & Kato, A. (2025). Retention and pseudogenization of aquaporin-10 in Rodentia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 756, 151608. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151608>
- Nielsen, S., Kwon, T. H., Christensen, B. M., Promeneur, D., Frøkiaer, J., & Marples, D. (1999). Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 10(3), 647-663. <https://doi.org/10.1681/ASN.V103647>
- Nobel Prize in Chemistry 2003. (t.y.). Geliş tarihi 20 Aralık 2025, gönderen NobelPrize.org website: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2003/agre/lecture/>
- Noda, Y., & Sasaki, S. (2021). Updates and Perspectives on Aquaporin-2 and Water Balance Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12950. <https://doi.org/10.3390/ijms222312950>
- Noda, Y., Sohara, E., Ohta, E., & Sasaki, S. (2010). Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology*, 6(3), 168-178. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.231>
- Oernbo, E. K., Steffensen, A. B., Razzaghi Khamesi, P., Toft-Bertelsen, T. L., Barbuskaite, D., Vilhardt, F., ... MacAulay, N. (2022). Membrane transporters control cerebrospinal fluid formation independently of conventional osmosis to modulate intracranial pressure. *Fluids and Barriers of the CNS*, 19(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00358-4>
- Okada, S., Misaka, T., Tanaka, Y., Matsumoto, I., Ishibashi, K., Sasaki, S., & Abe, K. (2008). Aquaporin-11 knockout mice and polycystic kidney disease animals share a common mechanism of cyst formation. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 22(10), 3672-3684. <https://doi.org/10.1096/fj.08-111872>
- Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. S. (2013). Aquaporin water channels in the nervous system. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(4), 265-277. <https://doi.org/10.1038/nrn3468>
- Pimpão, C., Carvalho, F. A., da Silva, I. V., Barateiro, A., Santos, N. C., & Soveral, G. (2025). Aquaporin-1, aquaporin-3 and aquaporin-5 differentially modulate cell biophysical and biomechanical properties, impacting cell stiffness and cell-cell adhesion. *The FEBS Journal*. <https://doi.org/10.1111/febs.70269>
- Pimpão, C., da Silva, I. V., & Soveral, G. (2025). The Expanding Role of Aquaporin-1, Aquaporin-3 and Aquaporin-5 as Transceptors: Involvement in Cancer Development and Potential Druggability. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1330. <https://doi.org/10.3390/ijms26031330>
- Preston, G. M., Carroll, T. P., Guggino, W. B., & Agre, P. (1992). Appearance of water channels in Xenopus oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5055), 385-387. <https://doi.org/10.1126/science.256.5055.385>
- Ren, T., Ma, L., Fu, P., & Zhang, C. (2025). Nanoparticles Used for the Delivery of RNA-i-Based Therapeutics. *Pharmaceutics*, 17(11), 1502. <https://doi.org/10.3390/>

pharmaceutics17111502

- Robayo-Amortegui, H., Quintero-Altare, A., Florez-Navas, C., Serna-Palacios, I., Suárez-Saavedra, A., Buitrago-Bernal, R., & Casallas-Barrera, J. O. (2024). Fluid dynamics of life: Exploring the physiology and importance of water in the critical illness. *Frontiers in Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1368502>
- Rodrigues, C., Pimpão, C., Mósca, A. F., Coxixo, A. S., Lopes, D., da Silva, I. V., ... Sovoral, G. (2019). Human Aquaporin-5 Facilitates Hydrogen Peroxide Permeation Affecting Adaption to Oxidative Stress and Cancer Cell Migration. *Cancers*, 11(7), 932. <https://doi.org/10.3390/cancers11070932>
- Rodríguez, A., Gena, P., Méndez-Giménez, L., Rosito, A., Valentí, V., Rotellar, F., ... Frühbeck, G. (2014). Reduced hepatic aquaporin-9 and glycerol permeability are related to insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Obesity (2005)*, 38(9), 1213-1220. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.234>
- Sands, J. M., & Layton, H. E. (2009). The Physiology of Urinary Concentration: An Update. *Seminars in nephrology*, 29(3), 178-195. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.008>
- Savage, D. F., Egea, P. F., Robles-Colmenares, Y., III, J. D. O., & Stroud, R. M. (2003). Architecture and Selectivity in Aquaporins: 2.5 Å X-Ray Structure of Aquaporin Z. *PLoS Biology*, 1(3), e72. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0000072>
- Schey, K. L., Petrova, R. S., Gletten, R. B., & Donaldson, P. J. (2017). The Role of Aquaporins in Ocular Lens Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2693. <https://doi.org/10.3390/ijms18122693>
- Schnermann, J., Chou, C.-L., Ma, T., Traynor, T., Knepper, M. A., & Verkman, A. S. (1998). Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 null mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(16), 9660-9664. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.16.9660>
- Smith, I. M., Banerjee, S., Moses, A. K., & Stroka, K. M. (2023). Aquaporin-mediated dysregulation of cell migration in disease states. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 80(2), 48. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04665-9>
- Song, Y., & Verkman, A. S. (2001). Aquaporin-5 Dependent Fluid Secretion in Airway Submucosal Glands*. *Journal of Biological Chemistry*, 276(44), 41288-41292. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107257200>
- Takata, K., Matsuzaki, T., Tajika, Y., Ablimit, A., & Hasegawa, T. (2008). Localization and trafficking of aquaporin 2 in the kidney. *Histochemistry and Cell Biology*, 130(2), 197-209. <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0457-0>
- Tanaka, Y., Watari, M., Saito, T., Morishita, Y., & Ishibashi, K. (2016). Enhanced Autophagy in Polycystic Kidneys of AQP11 Null Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 1993. <https://doi.org/10.3390/ijms17121993>
- Tipsmark, C. K., Sørensen, K. J., & Madsen, S. S. (2010). Aquaporin expression dynamics in osmoregulatory tissues of Atlantic salmon during smoltification and

- seawater acclimation. *The Journal of Experimental Biology*, 213(3), 368-379. <https://doi.org/10.1242/jeb.034785>
- Tradtrantip, L., Jin, B.-J., Yao, X., Anderson, M. O., & Verkman, A. S. (2017). Aquaporin-Targeted Therapeutics: State-of-the-Field. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 969, 239-250. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1057-0_16
- van Hoek, A. N., Hom, M. L., Luthjens, L. H., de Jong, M. D., Dempster, J. A., & van Os, C. H. (1991). Functional unit of 30 kDa for proximal tubule water channels as revealed by radiation inactivation. *The Journal of Biological Chemistry*, 266(25), 16633-16635.
- Verkman, A. S. (2006). Aquaporins in endothelia. *Kidney International*, 69(7), 1120-1123. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000226>
- Verkman, A. S. (2007). Role of aquaporins in lung liquid physiology. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 159(3), 324-330. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.02.012>
- Verkman, A. S. (2008). Mammalian aquaporins: Diverse physiological roles and potential clinical significance. *Expert reviews in molecular medicine*, 10, e13. <https://doi.org/10.1017/S1462399408000690>
- Verkman, A. S. (2009). Aquaporins: Translating bench research to human disease. *Journal of Experimental Biology*, 212(11), 1707-1715. <https://doi.org/10.1242/jeb.024125>
- Verkman, A. S. (2013). Aquaporins. *Current Biology: CB*, 23(2), R52-55. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.11.025>
- Verkman, A. S., Ruiz-Ederra, J., & Levin, M. H. (2008). Functions Of Aquaporins In The Eye. *Progress in Retinal and Eye Research*, 27(4), 420-433. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.04.001>
- Verkman, Alan S. (2011). Aquaporins at a glance. *Journal of Cell Science*, 124(13), 2107-2112. <https://doi.org/10.1242/jcs.079467>
- Verkman, Alan S., Anderson, M. O., & Papadopoulos, M. C. (2014). Aquaporins: Important but elusive drug targets. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13(4), 259-277. <https://doi.org/10.1038/nrd4226>
- Verkman, A.S. (2012). Aquaporins in Clinical Medicine. *Annual Review of Medicine*, 63, 303-316. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043010-193843>
- Vrettou, C. S., Issaris, V., Kokkoris, S., Poupouzas, G., Keskinidou, C., Lotsios, N. S., ... Vassiliou, A. G. (2024). Exploring Aquaporins in Human Studies: Mechanisms and Therapeutic Potential in Critical Illness. *Life*, 14(12), 1688. <https://doi.org/10.3390/life14121688>
- Wagner, K., Unger, L., Salman, M. M., Kitchen, P., Bill, R. M., & Yool, A. J. (2022). Signaling Mechanisms and Pharmacological Modulators Governing Diverse Aquaporin Functions in Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1388. <https://doi.org/10.3390/ijms23031388>
- Wang, C., Zhang, X., Zhang, Y., & Liu, F. (2025). When imaging technology meets

single-cell omics: New paradigm in developmental biology. *Cell Regeneration*, 14(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s13619-025-00276-4>

- Yakata, K., Tani, K., & Fujiyoshi, Y. (2011). Water permeability and characterization of aquaporin-11. *Journal of Structural Biology*, 174(2), 315-320. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2011.01.003>
- Ye, Y., Ran, J., Yang, B., & Mei, Z. (2023). Aquaporins in Digestive System. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1398, 145-154. https://doi.org/10.1007/978-981-19-7415-1_10
- Yue, D.-M., & Xue, X.-D. (2006). [Relationship between expression of aquaporin-1, -5 and pulmonary edema in hyperoxia-induced lung injury in newborn rats]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 8(2), 147-150.
- Zhao, X., Liang, B., Li, C., & Wang, W. (2023). Expression Regulation and Trafficking of Aquaporins. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1398, 39-51. https://doi.org/10.1007/978-981-19-7415-1_3
- Zhu, C., Chen, Z., & Jiang, Z. (2016). Expression, Distribution and Role of Aquaporin Water Channels in Human and Animal Stomach and Intestines. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1399. <https://doi.org/10.3390/ijms17091399>
- Zhu, C., Nie, X., Lu, Q., Bai, Y., & Jiang, Z. (2023). Roles and regulation of Aquaporin-3 in maintaining the gut health: An updated review. *Frontiers in Physiology*, 14, 1264570. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1264570>