

VETERİNER TIBBİ

VE TÜRKİYE'DEKİ ORCHIDACEAE FAMILİYASI

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özge YAŞAR

YAZARLAR

Prof. Dr. Ali HAYAT

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özge YAŞAR

Dr. Öğr. Üyesi Ünal YAVUZ

Öğr. Gör. Dr. Derviş ÖZTÜRK

Arş. Gör. Kerem YENER

Fatih ERTEKİN

Tufan KEÇECİ



İKSAD

Publishing House

VETERİNER TIBBİ VE TÜRKİYE'DEKİ ORCHIDACEAE FAMİLYASI

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özge YAŞAR

YAZARLAR

Prof. Dr. Ali HAYAT

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özge YAŞAR

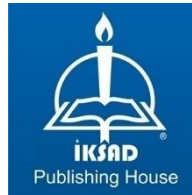
Dr. Öğr. Üyesi Ünal YAVUZ

Öğr. Gör. Dr. Derviş ÖZTÜRK

Arş. Gör. Kerem YENER

Fatih ERTEKİN

Tufan KEÇECİ



Copyright © 2020 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the
publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of
Economic Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics
rules.

Iksad Publications – 2020©

ISBN: 978-625-7897-39-6
Cover Design: İbrahim KAYA
June / 2020
Ankara / Turkey
Size = 14,8 x 21 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özge YAŞAR..... 1

BÖLÜM 1

LİMODORUM ABORTIVUM (L.) SW. (ORCHIDACEAE)

TAKSONUNUN KÖK VE GÖVDE ANATOMİK YAPISININ

İNCELENMESİ

Öğr. Gör. Dr. Derviş ÖZTÜRK 3

GİRİŞ 6

TARTIŞMA 9

SONUÇ 15

KAYNAKÇA 17

BÖLÜM 2

NİTRİK OKSİT SENTAZIN İZOFORMLARI, FİZYOLOJİK

FONKSİYONLARI VE PATOFİZYOLOJİDEKİ ROLÜ

Tufan KEÇECİ, Fatih ERTEKİN 19

GİRİŞ 21

NİTRİK OKSİT 22

NİTRİK OKSİT SENTEZİNİN MEKANİZMASI 23

NİTRİK OKSİT SENTAZIN İZOFORMLARI 26

SONUÇ	49
KAYNAKLAR	50

BÖLÜM 3

ACİL KLİNİKTE KRİTİK YABAN HAYVANLARININ ANESTEZİ PROTOKOLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Ünal YAVUZ, Arş. Gör. Kerem YENER, Prof. Dr. Ali HAYAT	57
GİRİŞ	59
1. ENJEKTABL ANESTEZİKLER	63
SONUÇ	73
KAYNAKÇA	75

BÖLÜM 4

VETERİNER OFTALMOLOJİDE LENS HASTALIKLARI

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özge YAŞAR	79
GİRİŞ	81
1. LENS	82
2. KONGENİTAL VE GELİŞİMSEL LENS BOZUKLUKLARI	89
3. KATARAKT	93
4. LENS LUKZASYONLARI	97
KAYNAKÇA	100

ÖNSÖZ

2010 yılında kurulan İKSAD; Türkiye’de pek çok bölgede ve on altı farklı ülkede temsilcilikleri bulunan, yurt içi ve yurt dışı kongreler gibi çeşitli alanlarda faaliyet gösteren bilimsel bir organizasyondur. Uluslararası yayıncılık faaliyetleri, yalnızca bilimsel ve akademik çalışmaları kapsamaktadır. Bu amaçla uluslararası yayınevi, ayrıca uluslararası indeksli ve hakemli dergiler ile bilime ışık tutmaktadır. Dünya çapında bilim insanlarının çalışmalarını kitap bölümleri ve kitaplar halinde yayınlamakta olan İKSAD Uluslararası Yayınevi, 2014 yılında Kültür Bakanlığı’nın 2014/31220 ruhsat numarası ile yayıncılık hayatına başlamıştır.

Sunulan bu kitapta yer alan dört farklı bölümde; Türkiye’de var olan Orchidaceae familyasına ait *Limodorum abortivum* (L.) Sw taksonuna ait kök ve gövde anatomik incelemesine ait güncel veriler, Kardiyovasküler, immünolojik, nörolojik pek çok sistemde etkisi olan Nitrik oksit, fizyolojik fonksiyonlar ve patofizyolojideki rolüne ait bilgiler, yaban

hayvanlarında acil müdahalede uygulanması gereken anestezi protokolü, evcil hayvanlarda göğüs kafesi ve son olarak özellikle veteriner oftalmolojide oldukça sık rastlanılan lens hastalıkları ve sağaltımı hakkında kendi alanlarında uzman olan bilim insanları tarafından kaleme alınmış çalışmalar siz kıymetli araştırmacılara sunulmuştur.

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özge YAŞAR

BÖLÜM 1

LIMODORUM ABORTIVUM (L.) SW.
(ORCHIDACEAE) TAKSONUNUN KÖK VE
GÖVDE ANATOMİK YAPISININ İNCELENMESİ

Öğr. Gör. Dr. Derviş ÖZTÜRK¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Mahmuğiye Atçılık MYO,
Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Eskişehir, Turkey.
dozturk@ogu.edu.tr

Bu araştırmada Türkiye’de doğal yayılış gösteren Orchidaceae familyasına ait *Limodorum abortivum* (L.) Sw. Eskişehir sınırları içerisindeki yayılış alanları, habitat ve yaşam formları, fitocoğrafik bölgesi, endemizm durumu, IUCN kategorisi hakkında bilgiler verilmiştir. Orchidaceae familyası 26 cins ve 60’ı endemik olan yaklaşık 166 tür, *Limodorum* Boehmer cinsi Türkiye’de ise tek tür ile temsil edilmektedir. *L. abortivum* (L.) Sw. (ORCHIDACEAE) morfolojik yapılarını ve kök ve gövde anatomik özelliklerini ayrıntılı olarak incelemeyi ve taksonların sınırlandırılmasını ve sistematik ilişkilerini değerlendirmek için sonuçları incelenmiştir. *L. abortivum* (L.) Sw. bitki materyali 2017-2018 yılları arasında Eskişehir/Trkmenadağı Yukarı Kalabak Mevkii Orman İşletme Sahası sınırları içerisinde toplanmıştır. *L. abortivum* (L.) Sw. rnekleri anatomik özellikleri açısından analiz edilmiştir. *L. abortivum* (L.) Sw. anatomisinde mikrometrik olarak ölçümler yapılmıştır. Habitat olarak, *L. abortivum* (L.) Sw. 800 m ila 1600 m’ye kadar yayılış göstermektedir. Türkiye’de yayılış alanları literatür incelemelerine göre saptanmıştır. *L. abortivum* (L.) Sw. anatomik

kesitlerinin görüntüsü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Merkez Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde fotoğraf çekimleri yapılmıştır.

GİRİŞ

Orchidaceae, dünyadaki tüm bitki aileleri arasında en ünlü ve çekici bitki ailesidir (Arditti, 1992; Prigdeon, 1992). Orchidaceae ailesi tüm dünyaya dağılmış yaklaşık 19.500 tür içerir. Türkiye, zengin bir karasal orkide ülkesidir ve 150 taksonla temsil edilmektedir (Renz ve Taubenheim, 1984; Dressler, 1993; Kreutz, 2000; Kreutz, 2009). Türkiye orkideleri Türkiye Florasının 8. ve 11. ciltlerinde tanıtılmıştır. Türkiye'de Orchidaceae, 26 cins ve 60'ı endemik olan yaklaşık 166 tür ile temsil edilmektedir (Davis 1978; Güner ve ark. 2000). Orkideler, çöller hariç tüm dünyaya dağılmıştır ve özellikle çiçek yapıları açısından son derece değişkendir. Orchidaceae familyası ile ilgili farklı alanlarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu ailenin taksonomik sorunları henüz tamamen çözülmemiştir. Bunun ana nedeni türler aileye ait geniş bir alana yayılmış ve çiçeklerin birçok varyasyonu vardır (Arditti 1977; Dressler 1993). Geniş

coğrafi dağılımları, yüksek çiçek varyasyonları ve hibridizasyon kapasiteleri nedeniyle birçok tür sistematik olarak sorunludur (Arditti 1977, Dressler 1993).

Orkideler üzerinde sınıflandırmaya katkıda bulunan ve taksonomik olarak faydalı karakterleri ortaya koyan bazı anatomik çalışmalar da vardır (Kasaplıgil 1961, Stern ve Morris 1992, Pridgeon 1994, Kurzweil ve diğerleri 1995, Stern 1997, Thorsch ve Stern 1997, Stern ve Whitten 1999, Stern ve Judd 2001). Örneğin, Himantoglossum Spreng'in morfometrisi üzerine iki kapsamlı çalışma vardır. Bununla birlikte, ılıman orkidelerin histolojik, anatomik ve mikromorfolojik yapıları üzerine çalışmalar nadirdir. Vejetatif kısımlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yaprak ve sürgün anatomisinden türetilen sınırlı sayıda karakter uygulanmıştır (Stern 1997). Orchidaceae familyası, botanikçileri ve genel halkı cezbetmiştir, çünkü birçok çeşit ve melez yaygın olarak yetiştirilmektedir. Çoğu tür tropikal veya alt tropikaltir. Birçok orkide türü, aşırı toplama ve habitat bozulması nedeniyle vahşi ortamda tehdit altındadır. Bu nedenle orkide çalışmalarının önemi büyüktür.

Bu çalışmanın amacı, *Limodorum abortivum* (L.) Sw. morfolojik ve kök ve gövde anatomik yapıyı araştırmaktır. Ayrıca araştırma, *Limodorum* cinsi ve Orchidaceae familyasının taksonomisine katkıda sağlanacaktır.

Materyal ve metot

- *Limodorum abortivum* (L.) Sw. Eskişehir ili Seyitgazi ilçesi Türkmen dağı Yukarı Kalabak Mevkii Orman İşletme Sahası sınırları içerisinde 1180 m. yüksekliğinde, 2017-2018 yılları arasında toplandı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Herbaryumu'nda (OUFE 12513) saklanmıştır. Türlerin belirlenmesi Davis'e (1978 ve 1988) göre yapılmıştır. Morfolojik açıklamalar canlı bitkiler ve herbaryum örneklerine dayanmaktadır.
- Anatomik çalışmalarda, toplanan bitki % 70 alkol içinde depolanmış ve yaprak kök, gövde, yaprak ve yüzey kesitlerinden kesit alınarak gliserin-jelatin ile kalıcı hale getirilmiştir (Vardar 1987). Kesitleri incelemek için bir ışık mikroskobu kullanıldı ve

fotoğraflar bir Olympus CX41, teşhis dijital kamera kullanılarak yapıldı.

TARTIŞMA

Morfolojik Sonuçlar

Saprofitik yapraksız çok yıllık bir bitkidir. Rizom etsi köklüdür. Gövde 30-80 cm, kalın, yeşilimsi ya da koyu gri-menekşe, pulsu kınlarla kaplıdır. Başak 35 cm'ye dek uzunluktadır. Türkiye'de tek tür ile temsil edilmektedir (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3).



Şekil 1. *Limodorum abortivum* (L.) Sw. Habitat görünümü



Şekil 2. *Limodorum abortivum* (L.) Sw. Habitat görünümü

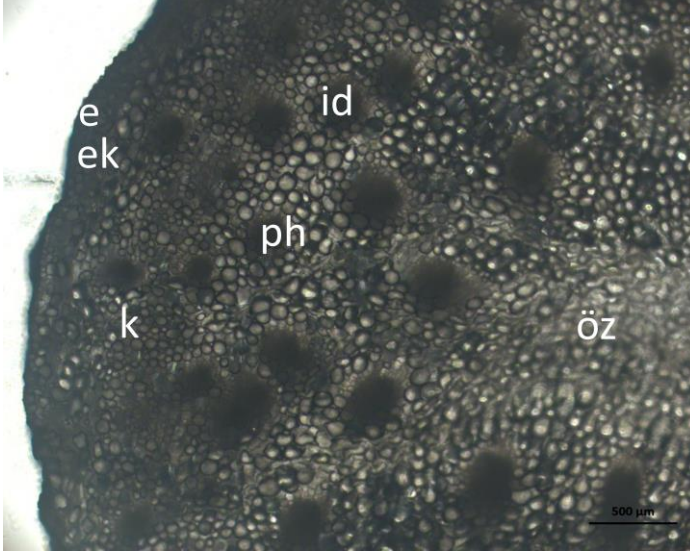
- **Çiçeklenme :** Mayıs-Temmuz
- **Habitat ve yaşam formu :** Karışık ve konifer ormanları, kalkerli ve şistli topraklar, Meşe ve Gürgen çalılıkları, 350-2300 m, Geofit
- **Genel ve bölgesel yayılış:** Türkiye - Avrupa - Kıbrıs - Suriye -Kafkasya - İran
- **B3 Esk.:** Sündiken dağları, alapınar, 1280 m ve Türkmen dağları, Yukarı Kalabak Ormanİşletme sahası, 1100 m.

- **Tehlike durumu** : Geniş yayılışlı, Düşük Riskli (LC)



Şekil 3. *Limodorum abortivum* (L.) Sw. çiçek yapısı ve bitki genel görünümü

Kök enine anatomik kesit

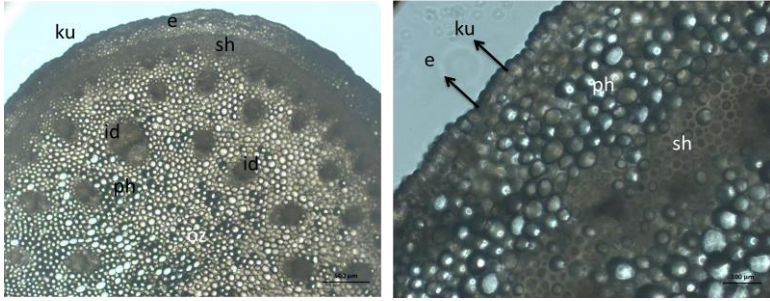


Şekil 4. *Limodorum abortivum* (L.) Sw. kök enine kesiti. e epidermis, ek ekzodermis, k korteks, ph parankimatik hücreler, id endodermis,, öz (Bar 500 µm)

Tablo 1. *Limodorum abortivum* (L.) Sw. kök anatomik ölçümleri

	Genişlik (μm)		Uzunluk (μm)	
	Min.	Max.	Min.	Max.
Kök				
Epidermis	30.00	40.00	50.00	70.00
Parankimatik h.	20.00	35.00	60.00	95.00
İledim demetler	100.00	245.00	220.00	460.00

Gövde enine anatomik kesit



Şekil 5. *Limodorum abortivum* (L.) Sw. kök enine kesiti. **ku** Kutikula, **e** epidermis, **ph** parankimatik hücreler, **sh** sklerankima hücreleri **id** iletim demetleri, **öz**(Bar 100 μm)

Tablo 2. *Limodorum abortivum* (L.) Sw. gövde anatomik ölçümleri

	Genişlik (μm)		Uzunluk (μm)	
	Min.	Max.	Min.	Max.
Gövde				
Epidermis	20.00	30.00	20.00	30.00
Parankimatik hücreler	10.00	40.00	20.00	50.00
İletim demetleri (çap)	150.00	330.00	140.00	400.00

SONUÇ

Bu çalışmada *Limodorum abortivum* (L.) Sw., morfolojik kök ve gövde anatomik olarak araştırılmıştır. Çiçek, lateral sepal, dorsal sepal, petal, morfolojik araştırmalar yapılmıştır. Morfolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar genellikle Türkiye Florasında verilen tanımla tutarlıdır (Davis 1978 ve 1988). Kök kesitinde tek katmanlı epidermal hücreler görölmüştür. Hücrelerin uzunluğu genişliğine yakın ölçölmüştür (30-40 x 50-70 um). Korteks 20-25 katmanlı parankimatik hücrelerden oluşuyordu. Korteks hücrelerinin şekli ovalden yakındır (Şekil 4, Tablo 1). Gövde anatomik kesitinde ince kütiküla tabakası görölmüştür. Bu katmanın altında tek katmanlı bir epidermis vardır. Epidermal hücreler dikdörtgen ve oval şeklinde, 20-30 × 20-30 µm. olarak ölçölmüştür. 10-30 kat korteks hücresi, korteks tabakasında kalın ve odunlaşmış hücre duvarlarına sahip sklerankimatik hücreler bulunmuştur. Vasküler demetler kollateraldir. (Şekil 5, Tablo 2). Bu araştırmada, gelecekteki çalışmalara ilişkin daha ayrıntılı bir açıklama sağlamak için *Limodorum abortivum* (L.) Sw.

morfolojik kök ve gövde anatomik özellikleri incelenmiştir. Ayrıca bu çalışma ile anatomik özelliklerin tespiti literatürde mevcut olan verileri ile karşılaştırılmıştır.

KAYNAKÇA

- Arditti J (1977) *Orchid biology, reviews and perspectives*. Ithaca: I. Comstock publishing associates. Cornell University Press
- Ataşlar, E. Morpho-anatomical structure of *Orchis mascula* (L.) L. and its contribution to the taxonomy of Orchidaceae.
- Aybeke, M., Sezik, E., & Olgun, G. (2010). Vegetative anatomy of some *Ophrys*, *Orchis* and *Dactylorhiza* (Orchidaceae) taxa in Trakya region of Turkey. *Flora-Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 205(2), 73-89.
- Baytop, T. (1997). *Türkçe bitki adları sözlüğü*. Türk tarih kurumu.
- Davis, P.H. 1978. *Flora of Turkey and The East Aegean Islands* 8, Edinburgh Univ. Press, Edinburgh
- Dreesler, R.L.: *Phylogeny and classification of the orchid family*. Dioscorides Press, p. 314 (1993).
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T., & Başer, K. H. C. (2000). *Flora of Turkey and the east Aegean Islands*. Supplement, 2, 28.
- Kasaplıgil B (1961) Foliar xeromorphy of certain geophytic monocotyledons. *Madrono* 16:43–70
- Kreutz, C.A.J.: *Orchidaceae*. In: *Flora of Turkey and the East Aegean islands* (Eds.: A. Güner, N. Özhatay, T. Ekim, K.H.C.

Baser). Edinburg University Press, Edinburg, 11, 274 – 303 (2000).

Kreutz, C.A.J.: Orchids of Turkey, Botanical Properties, Ecological Requirements, Natural Spreading Sites, Vital Threats, Precautions for Protection (Trans. & Cont.: A. Colak), Rota Publications, pp. 55-848 (2009).

Kurzweil H, Linder HP, Stern WL, Pridgeon AM (1995) Comparative vegetative anatomy and classification of Dismorpha (Orchidaceae). Bot J Linn Soc 117(3):171–220

Pridgeon AM (1994) Systematic leaf anatomy of Caladeniinae (Orchidaceae). Bot J Linn Soc 114:31–48

Renz, J., & Taubenheim, G. (1984). *Dactylorhiza Necker ex Nevski*. Flora of Turkey and the east Aegean islands, 8, 535-551.

Renz, J. and G. Taubenheim: *Orchis L.* (Orchidaceae), In: Flora of Turkey and the East Aegean islands (Eds.: P.H. Davis) . Edinburg, University Press, Edinburg. 8, 451-600 (1984).

Sevgi, E., Altundag, E., Kara, O., Sevgi, O., Tecimen, H. B., & Bolat, I. (2012). Morphological, anatomical and ecological studies on some *Orchis* (Orchidaceae) taxa of Mediterranean region, Turkey. Journal of environmental biology, 33(2), 343.

- Stern WL, Morris MW (1992) Vegetative anatomy of Stanhopea (Orchidaceae) with special reference to pseudobulb water-storage cells. *Lindleyana* 7:34–53
- Stern WL (1997) Vegetative anatomy of subtribe Orchidinae (Orchidaceae). *Bot J Linn Soc* 124:121–136
- Stern WL, Whitten WM (1999) Comparative anatomy of Stanhopeinae (Orchidaceae). *Bot J Linn Soc* 129:87–103
- Stern WL, Judd WS (2001) Comparative anatomy of Catasetinae (Orchidaceae). *Bot J Linn Soc* 136:153–178
- Thorsch J, Stern WL (1997) Tracheary studies and the terrestrial ancestry of Orchidaceae. *Int J Plant Sci* 158(2):226–231
- Tuzlacı, E. (2006). Türkiye bitkileri sözlüğü: türkçe-latince, latince-türkçe; bitki adlarının özel açıklamaları. Alfa Basım Yayım Dağıtım.
- Vardar, Y. (1987). Botanikte preparasyon tekniği. Ege Üniversitesi, İzmir.
- Yue, T. L., Gu, J. L., Wang, C., Reith, A. D., Lee, J. C., Mirabile, R. C., ... & Ohlstein, E. H. (2000). Extracellular signal-regulated kinase plays an essential role in hypertrophic agonists, endothelin-1 and phenylephrine-induced cardiomyocyte

hypertrophy. *Journal of Biological Chemistry*, 275(48), 37895-37901.

Zarinkamar, F. (2006). Density, size and distribution of stornata in different monocotyledons. *Pak J Biol Sci*, 9, 1650-1659.

BÖLÜM 2

NİTRİK OKSİT SENTAZIN İZOFORMLARI, FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI VE PATO FİZYOLOJİDEKİ ROLÜ

Vet. Hek. Fatih ERTEKİN^{1*}, Prof. Dr. Tufan KEÇECİ¹

¹Selcuk University Faculty of Veterinary Medicine Physiology
Department Konya / TURKEY

*E-mail: fthertkn42@gmail.com

GİRİŞ

Vasküler tonus nöral ve humoral birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. Bu faktörlerin en önemlilerinden birisi EDRF (endotel-kaynaklı gevşetici faktör)'dir. EDRF'nin varlığı ilk defa Furchgott ve Zawadzki (Furchgott & Zawadzki, 1980) tarafından tavşan aortasında asetilkolinin vazodilatatör etkisinin çalışılması sırasında gösterilmiştir.

Furchgoot ve Zawadzki (Furchgott & Zawadzki, 1980) asetilkolinin in-vitro ortamda damar genişletici etkisini inceledikleri araştırmada; vazodilatatör özelliği ile bilinen asetilkolinin, endotel tabakaları sıyrılan damarlarda tam tersi bir etkiye yol açarak daralmaya neden olduğunu belirlemişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda vazodilatasyona neden olan asetilkolinin endotel hücrelerinden EDRF adını verdikleri bir maddenin salgılanmasına neden olduğunu ve bu aracının damar düz kas hücrelerinde guanil siklaz enzimini etkin hale getirerek siklik guanozin monofosfat (cGMP) miktarında artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Devam eden araştırmalar (L. J. Ignarro, 1989; Louis J Ignarro, Buga, Wood, Byrns,

& Chaudhuri, 1987; Palmer & Moncada, 1989) ile de EDRF'nin esasında NO olduğu gösterilmiştir.

Ferid Murad ve ark. (Murad, WP, CK, & JM, 1979) ise; nitroprussit veya gliserilnitrat gibi azotlu damar gevşeticilerin damar düz kas hücrelerinde cGMP artışına neden olduklarını kaydetmişlerdir. Bu araştırmalar (Furchgott & Zawadzki, 1980; L. J. Ignarro, 1989; Louis J Ignarro et al., 1987; Murad et al., 1979; Palmer & Moncada, 1989) sonucunda, nitrik oksitin fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü anlaşılmış ve 1992'de yılın molekülü seçilmiştir. Nitekim Dr. Robert F. Furchgott, Dr. Louis Ignarro ve Dr. Ferid Murad, nitrik oksitin dolaşım sistemindeki rolü üzerine yaptıkları araştırmalardan dolayı 1998 yılında Nobel Tıp ödülünü almışlardır (SoRelle, 1998).

NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit, renksiz bir gazdır. Yüksek konsantrasyondaki nitrik oksit oksijensiz ortamda oldukça stabil olup, suda erime özelliği gösterir. Oksijen varlığında ise, nitrik oksitin düşük konsantrasyonlarının bile reaktif olduğu bilinmektedir. Havadaki nitrik oksit, kısa sürede oksijenle

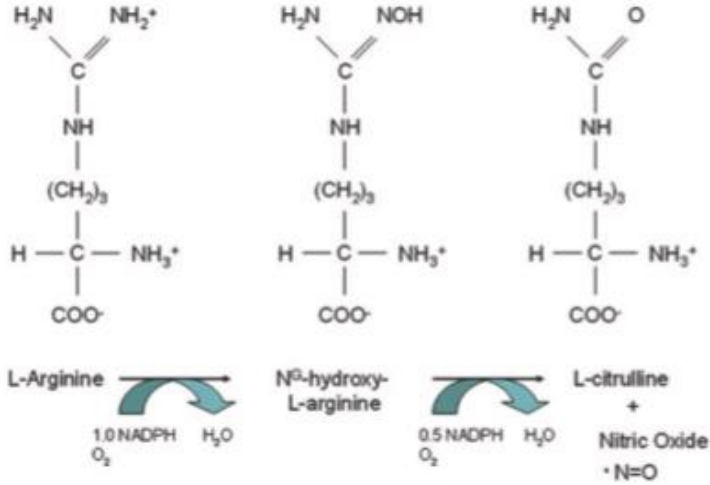
oksitlenerek nitrojen dioksite (NO_2) dönüşür. Nitrojen dioksit dokular için oldukça zararlı bir bileşiktir ve pnömoni, pulmoner ödem, amfizem gibi birçok patolojik duruma neden olabilir. Hemoglobin nitrik oksitin çok etkili bir inaktifleştiricisidir. Nitrik oksit, hem içeren proteinlerle özellikle de hemoglobinle reaksiyona girerek nitrata (NO_3^-) dönüşüp, 5-8 saat içerisinde idrarla atılır(GÜRDAY, SAMANCI, OVALI, & DAĞOĞLU, 1997)

NİTRİK OKSİT SENTEZİNİN MEKANİZMASI

Memelilerde, nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enziminin 3 farklı izoformu tarafından sentezlenir. Bu izoformlar; nöronal (nNOS) , indüklenebilir (iNOS) ve endotelial (eNOS) olarak adlandırılırlar (Forstermann & Sessa, 2012)

Nitrik oksit sentezlemek için, nitrik oksit sentaz enzimi iki aşamadan geçmektedir. Birinci basamakta nitrik oksit sentaz enziminin L-arjinin'i oksitlendirmesiyle ara ürün olan N^G -hidroksil-L-arjinin oluşmaktadır (Şekil 1) (Bryan & Lancaster, 2017). Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve

oksijen gereklidir(Bülbül & Soylu, 2008). İkinci basamakta nitrik oksit sentaz, N^G-hidroksil-L-arjinin'i bir basamak daha oksitleyerek bir molekül nitrik oksit ve L-sitrüllin oluşturmaktadır (Şekil 1) (Bryan & Lancaster, 2017)



Şekil 1: NOS ile L-arjinininden NO sentezi mekanizması(Bryan & Lancaster, 2017)

Nitrik oksit sentazın tüm izoformları, substrat olarak L-arjini ve bununla beraber moleküler oksijeni ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı

kullanır. Flavin adenin dinükleotid(FAD), flavin mono nükleotid(FMN) ve tetrahidrobiopterin(BH4) tüm izoformların kofaktörleridir.

Nitrik oksit sentazın tüm izoformları kalmoduline (CaM) bağlanır. Hem nöronal nitrik oksit sentaza hem de endotelial nitrik oksit sentaza kalmodulinin bağlanması, hücre içi Ca^{+2} artışı ile meydana gelir. İndüklenebilir nitrik oksit sentaza, kalmodulinin bağlanması ise; kalmodulinin bağlanma bölgelerindeki farklı aminoasit yapıları nedeniyle son derece düşük intracellular Ca^{+2} konsantrasyonlarında bile gerçekleşir (Forstermann & Sessa, 2012).

Nitrik oksit sentaz tarafından oluşturulan nitrik oksit, bir dizi hedef enzim ve protein üzerinde etki yapabilir. Nitrik oksit tarafından uyarılan en önemli fizyolojik sinyal yolu, çözünebilir (sitoplazmik) guanil siklazın (sGC) aktivasyonu ve siklik GMP'nin oluşturulmasıdır. Nitrik oksit, düz kas hücrelerine diffuze olur ve enzimi aktive eden çözünebilir (sitoplazmik) guanil siklazdaki (sGC) indirgenmiş demire (Fe^{+2}) bağlanır. Bu durum,

vazodilatasyona yol açan siklik guanozin monofosfatı (cGMP) üretir (Forstermann & Sessa, 2012).

Nitrik oksit sentazın düzenleme ve etkinlik yönünden yapısal (cNOS) veya indüklenebilir (iNOS) olarak ifade edilen iki tipi bulunmakla birlikte bunlara bağımlı endotelial NOS, indüklenebilir NOS ve nöronal NOS olarak adlandırılan 3 izoformu bulunmaktadır (Bülbül & Soylu, 2008).

NİTRİK OKSİT SENTAZIN İZOFORMLARI

Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

Nöronal nitrik oksit sentaz esas olarak beynin spesifik nöronlarından salgılanır. Enzim aktivitesi Ca^{+2} ve kalmodulin (CaM) tarafından düzenlenir. Beyindeki nöronal nitrik oksit sentaz, hücrelerde partiküllü ve çözünebilir formlarda bulunur ve nöronal nitrik oksit sentazın hücrealtı lokalizasyonu, onun çeşitli işlevlerine katkıda bulunabilir (Zhou & Zhu, 2009).

Beyin dokusuna ek olarak; omurilikte, sempatik gangliyonlarda, periferik nitrejik sinirlerde, çeşitli organların epitelial hücrelerinde, böbrek makula densa

hücrelerinde, pankreas langerhans adacıklarının hücrelerinde ve vasküler düz kasta immünohistokimyasal olarak nöronal NOS tespit edilmiştir. Memelilerde doku kitlesi bakımından en büyük nöronal nitrik oksit kaynağı iskelet kasıdır (Forstermann & Sessa, 2012).

Nöronal nitrik oksit sentazın fizyolojik fonksiyonları

Son yıllarda, çeşitli sinaptik sinyal olaylarında nöronal nitrik oksit sentazın önemini teyit eden raporlar artmaktadır. Nöronal nitrik oksit sentaz, öğrenme, hafıza ve nörogenez gibi fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar (Zhou & Zhu, 2009).

Sinir sisteminde, nöronal nitrik oksit sentaz, sinaptik iletimin uzun vadeli düzenlenmesine (Sinaptik plastisite) aracılık eder, buna karşılık akut nörotransmisyonda nöronal NOS' un sentezlediği nitrik oksit tutulumuna dair herhangi bir kanıt yoktur (Forstermann & Sessa, 2012).

Hafıza oluşumu ile ilgili çalışmalar, öğrenme fonksiyonunun bozulduğu durumlarda nitrik oksit sentazın inhibe olduğunu ve nitrik oksit düzeyinin

azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca nitrik oksit koku alma, ağrı duyusu ve görme işlevinde de fizyolojik olarak rol almaktadır (Türköz & Özerol, 1997).

Kan basıncının merkezi düzenlenmesinde nöronal NOS tarafından merkezi sinir sisteminde oluşturulan nitrik oksitin yer aldığına dair kanıtlar vardır(El karib, Sheng, Betz, & Malvin, 1993). Medulla oblangata ve hipotalamustaki nöronal NOS aktivitesinin bloke edilmesi sistemik hipertansiyona neden olur (Toda, Ayajiki, & Okamura, 2009).

Perifer sinir sisteminde, birçok kas dokusu, yapısında nöronal NOS içeren nitrejik sinirlerin (nöronlarda) sentezlediği nitrik oksit tarafından innerve edilir. Nitrejik sinirlerde nöronal NOS tarafından üretilen nitrik oksit, efektör hücrelerinde nitrik oksite duyarlı guanil siklazı uyaran olağandışı bir nörotransmitter olarak görülebilir ve böylece kan damarları da dahil olmak üzere çeşitli düz kas tiplerinin tonusunu düşürür (Forstermann & Sessa, 2012).

Periferdeki vasküler tonusun düzenlenmesinden çoğunlukla endotelial NOS' un sorumlu olduğu konusundaki geleneksel düşünceye, seçici bir nöronal

NOS inhibitörü olan S-metil-L-tiocitrüllin(SMTC) ile insanlarda yapılan bir çalışmayla meydan okundu. SMTC insan ön kolundaki (radius) ve koroner dolaşımdaki bazal kan akışını azaltır. Bu etki L-arjinin ile tersine çevrilebilir. İlginç bir şekilde, SMTC, asetilkolin, P maddesi veya kayma gerilmesine (shear stres) yanıt olarak klasik endotelial NOS aracılı vazodilatasyonu etkilememektedir. Bu veriler nöronal NOS'un merkezi sinir sistemindeki etkilerinden bağımsız olarak, vasküler tonusun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığı düşüncesiyle tutarlıdır. Sonuç olarak endotelial NOS ve nöronal NOS insanlarda mikrovasküler tonusun fizyolojik düzenlenmesinde farklı rollere sahip olabilirler (Melikian, Seddon, Casadei, Chowienczyk, & Shah, 2009).

Aynı zamanda vasküler düz kas hücreleri, endotelial NOS predominantının işlevsiz hale gelmesi durumunda, vazodilatasyonu bir miktar daha sürdürebilmektedir. Bunu da salgıladıkları düşük miktardaki nöronal NOS sağlamaktadır (Forstermann & Sessa, 2012).

Corpus kavernozum düz kasının gevşemesine aracılık eden, yapısında nöronal NOS içeren nitretrjik sinirler penis ereksiyonundan sorumludur. Korpus kavernozumda nitrik oksit ile uyarılan düz kas gevşemesine siklik GMP aracılık eder. Siklik GMP fosfodiesterazlar tarafından indirgenir. Korpus kavernozumdaki baskın form fosfodiesteraz'ın izoform 5 formudur. Dolayısıyla bir miktar nNOS aktivitesi sildenafil, vardenafil ve tadalafil gibi seçici fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin proejktil etkisi için gereklidir. İlginç bir şekilde fosfodiesteraz 5 de pulmoner arterlerde önemli oranda salgılandığı için, sildenafil ve tadalafil pulmoner arteryel hipertansiyonun tedavisi için onaylanmıştır (Forstermann & Sessa, 2012).

Nöronal nitrik oksit sentazın patofizyolojideki rolü

Anormal şekilde olan NO sinyali, inmeyi takip eden eksitotoksisite, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, Alzhemeir hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif patolojilere yol açabilir(Steinert, Chernova, & Forsythe, 2010). Büyük miktarda Ca^{+2} 'nin nöronal hücrelere girmesiyle stimüle olan hiperaktif nNOS, serebrovasküler olaylardaki (inne-felç) N-metil-D-aspartat (NMDA)

reseptör aracılı nöronal ölümle ilişkilendirilmiştir (Forstermann & Sessa, 2012). Bu koşullar altında nitrik oksit, muhtemelen PARP (Poli ADP-riboz polimeraz)'ın peroksinitrit aktivasyonu veya mitokondrial geçirgenlik nedeniyle eksitotoksositeye yol açabilir. Yüksek seviyelerde üretilen nitrik oksit, aynı zamanda mitokondrial solunumun inhibisyonu ve glikoliz inhibisyonundan dolayı enerji tüketimine de yol açabilir (Brown, 2010).

Gastrointestinal kanaldaki düz kas tonusunda meydana gelen gastroözöfögal reflü hastalığı gibi bazı bozukluklar, periferel nitrejik sinirlerdeki nNOS tarafından üretilen nitrik oksitin aşırı üretilmesiyle ilgili olabilir (Lefebvre, 2002).

İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz genellikle hücre içinde bulunmaz. Salgılanması bakteriyel lipopolisakkaritler, sitokinler ve diğer ajanlar tarafından indüklenebilir. Özellikle bakteri lipopolisakkaritleri ile uyarılan makrofajlar çok miktarda nitrik oksit üreterek yabancı hücrelerde (bakteri, parazit, tümör hücresi) sitostatik veya

sitotoksik etki meydana getirirler. Özellikle makrofajlar tarafından sentez edilmesine rağmen, uygun indükleyici ajanlar tarafından uyarılması şartıyla herhangi bir hücre yada doku enzimi salgılayabilir. Bir kez salgılandığında, indüklenebilir NOS sürekli aktiftir ve nitrik oksit sentezi saatlerce hatta günlerce devam edebilir. Sentezlenmesi hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonları tarafından düzenlenmez (Forstermann & Sessa, 2012).

İndüklenebilir nitrik oksit sentazın fizyolojik fonksiyonları

İndüklenebilir NOS, makrofajlarda uyarıldığında, bu hücrelerin önemli bir sitotoksik özelliğini temsil eden büyük miktarlarda nitrik oksit üretir (Nathan & Hibbs Jr, 1991). Ek olarak, uyarılan makrofajlar tarafından üretilen yüksek miktardaki nitrik oksit konsantrasyonları, hedef hücrelerin DNA'sına doğrudan müdahale edebilir ve iplikçik kırılmalarına ve parçalanmaya neden olabilir (Fehsel et al., 1993). Bu etkilerin bir kombinasyonu, nitrik oksitin parazitik mikroorganizmalar ve bazı tümör hücreleri üzerindeki sitostatik ve sitotoksik etkilerini oluşturacaktır (Forstermann & Sessa, 2012). İlginç bir

şekilde bağışık olmayan hücreler komşu hücreleri etkileyecek kadar yeterli miktarda nitrik oksit salınması için sitokinler ile uyarılabilir. Yapılan araştırmalarda sitokin ile aktive edilen endotel hücrelerinin tümör hücrelerini çözdüğü gösterilmiş (Li, Kilbourn, Adams, & Fidler, 1991) ve hepatositlerin sıtma sporozoitlerini öldürmek için nitrik oksit kullanabileceği gösterilmiştir (Green, Mellouk, Hoffman, Meltzer, & Nacy, 1990)

İndüklenebilir nitrik oksit sentazın patofizyolojideki rolü

Aktive makrofajlar (monosit, nötrofil, hepatosit ve diğeri) tarafından üretilen yüksek miktardaki nitrik oksit miktarları, sadece istenmeyen mikroplara (bakterilere), parazitlere ve tümör hücrelerine zararlı olmayıp aynı zamanda sağlıklı hücelere de zarar verebilir. Canlı organizmada meydana gelen hücre ve doku hasarı, ya nitrik oksit radikalinin kendisiyle ilişkilidir yada peroksinitrit (ONOO-) oluşumuna yol açan süperoksid anyonu (O₂⁻) ile ilişkilidir. Enflamatuvar ve otoimmün lezyonların büyük çoğunluğu aktif makrofaj ve nötrofillerin bolluğu ile karakterizedir. Bu hüceler

tarafından önemli miktarlarda nitrik oksit salınabilir, buda çevredeki dokuların hasar görmesine neden olur (Fehsel et al., 1993). Enzim indüksiyonu L-arjinin analogları ve glukokortikoidlerce inhibe edilmektedir (Türköz & Özerol, 1997). L-arjinin analogları ise; N-monometil-L-arjinin (L-NMMA), Nnitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), N-nitro-L-arjinin (L-NA), N-amino-L-arjinin (L-NAA) ve N-iminoetil-L-ornitin (L-NIO) olarak sınıflandırılabilir (Atalık & Doğan, 1997). İndüklenebilir NOS'un üretmiş olduğu nitrik oksitin özgül olmayan allograft reddine dahil olma ihtimali yüksektir (Langrehr et al., 1991). Koroner arter allograft red reaksiyonlarında indüklenebilir NOS immüno reaktivitesinin belirgin bir şekilde arttığı bildirilmiştir (Szabolcs et al., 1998).

İnflamatuvar nörodejenerasyon bir takım beyin patolojilerine yol açar. Aktif mikroglia ve astrositlerin nöronları öldürdükleri mekanizmalar hücre kültüründe belirlenmiştir. Bu mekanizmalar mikroglia da fososit NADPH oksidazın aktivasyonunu ve gliada indüklenebilir NOS'un salınmasını içerir. Bu kombinasyon peroksinitrit (ONOO-) üretimi yoluyla apoptozisi meydana getirir

(Forstermann & Sessa, 2012). İndüklenebilir NOS'un sentezlediği nitrik oksit, nöronal ölümü uyarmak için hipoksi ile sinerji oluşturur, çünkü nitrik oksit sitokrom oksidazı engeller. Bu durum glutamat salınmasına ve eksitotoksisiteye neden olabilir (Brown & Neher, 2010).

İndüklenebilir NOS tarafından üretilen aşırı miktardaki nitrik oksit, septik şokta çok önemli rol oynar. Bu durum kitlesel arteriol vazodilatasyon, hipotansiyon ve mikrovasküler hasar ile karakterizedir. Bakteriyel endotoksinler genellikle semptomları başlatır. Platelet aktivasyon faktör, tromboksan A2, prostanoidler gibi bir takım mediyatörler ve interlökin-1, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interferon γ (INF- γ) gibi sitokinlerin sayıları septik şokta yükselmiştir ve onun patofizyolojisiyle ilişkilidir. Bununla birlikte kan basıncındaki düşme, çoğunlukla vasküler duvarda uyarılan indüklenebilir NOS'un üretmiş olduğu aşırı nitrik oksit üretiminden kaynaklanmaktadır (Lange, Enkhbaatar, Nakano, & Traber, 2009).

Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

Endotelyal NOS çoğunlukla endotel hücrelerde salgılanır. Bununla birlikte endotelyal NOS, kardiyak miyositlerde, trombositlerde, beyindeki bazı nöronlarda, insan plasentasındaki sinsityotroblastlarda ve LLC-PK1 böbrek epitelyum hücrelerinde tespit edilmiştir (Forstermann & Sessa, 2012).

Nöronal NOS'a benzer şekilde, Ca^{+2} -aktifleştirilmiş kalmodulin eNOS aktivitesinin düzenlenmesi için önemlidir. Hücre içi iyonize Ca^{+2} konsantrasyonunun arttığı durumlarda eNOS aktivitesi belirgin bir şekilde artar ve eNOS, nitrik oksiti süratli bir şekilde pikomolar (az miktarda) düzeylerde sentezler. Ca^{+2} , kalmodulinin enzime bağlanmasını indükler (Hemmens & Mayer, 1998). Bununla birlikte, birkaç diğer proteinde eNOS ile etkileşime girer ve aktivitesini düzenler. Isı şoku proteini (Hsp90), eNOS ile ilişkili bulunmuştur ve enzimi aktive eden ve yeniden bağlanmasını teşvik eden bir allosterik modülatör görevi görür (Song, Cardounel, Zweier, & Xia, 2002). Endotelyal NOS'un kaveola'da (hücre membranındaki invajinasyonlar) lokalize olan fraksiyonu,

kaveola kat proteini (Kaveolin-1) ile etkileşime girebilir. Kaveolin-1 eNOS'un tonik bir inhibitörüdür. Bu kavram genetik olarak ispatlanmıştır, çünkü kaveolin-1 eksik farelerdeki kan damarları, endotelyuma bağlı gevşemeleri artırmıştır (Drab et al., 2001). Mekanik olarak, kalmodulin ve hsp90'ın eNOS' a girmesi, enzimden kalveolin-1'i ayırıp yerini alabilir ve böylece enzim aktivasyonuna yol açabilir (Gratton, 2000).

Bununla birlikte eNOS, hücre içi Ca^{+2} ' de sürekli artışlar üretmeyen, fakat yinede uzun süren nitrik oksit salınımına yol açan uyaranlarla da aktive edilebilir. Damar endotelinden nitrik oksit üretimine yol açan en önemli fizyolojik stimulus bu akışkan kayma gerilmesidir (Fleming & Busse, 2003).

Endotelial nitrik oksit sentazın fizyolojik fonksiyonları

Damar gevşetici etkisi

Endotelial NOS, sayısız temel kardiyovasküler fonksiyonların homeostatik düzenleyicisi gibi görünmektedir. Endotelial NOS türevli nitrik oksit

çözünebilir (sitoplazmik) guanil siklazı uyararak ve düz kas hücrelerinde siklikGMP'yi artırarak tüm kan damarlarını genişletir. Endotelial NOS geninin silinmesi kan basıncının yükselmesine yol açar (Forstermann & Sessa, 2012).

İzole arterlerde, arteriyollerde, venalarda, venüllerde, kılcal damarlarda ve lenf damarlarında endotel bağımlı gevşeme oluşmaktadır. Nitrik oksit sentazın L-NMMA ile inhibisyonu sonucunda izole arterlerde kasılma meydana gelmektedir. Bu da endotelyumdan sürekli bir nitrik oksit salınımı olduğunu ve bu sayede normal damar gerginliğinin korunduğunu ortaya koymaktadır (Bülbül & Soylu, 2008).

Damar endotel hücreleri bazal düzeyde nitrik oksit üretmekte ve böylece damar gerginliğinin belli bir düzeyde tutulması sağlanmaktadır. Venlerdeki bazal nitrik oksit üretimi arterlere oranla çok daha azdır. Gönüllü insanlara ve deney hayvanlarına, bir nitrik oksit inhibitörü olan L-NMMA' nın sistemik enjeksiyonlarını takiben arteriyel basınçta bir artış meydana gelmiş fakat venöz basınçta bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular nitrik

oksitin damar düz kas hücrelerinin gerginliğini ve periferel direnci düzenlediğini, böylece kan basıncının kontrolüne önemli bir katkıda bulunduğunu göstermektedir (L. J. Ignarro, 1989).

Endotel hücrelerinde nitrik oksit oluşumu çeşitli fiziksel ve kimyasal uyarıcılarla artırılabilir. Kan akımıyla oluşturulan kayma gerilmesi (shear stress) bu uyarıcıların en önemlilerinden biridir. Egzersiz sırasında, kan akımı artışına bağlı damar gevşemesi gözlenir. Akut fiziksel egzersiz insanda nitrik oksit sentezi için güçlü bir uyarıcıdır. Sağlıklı bir insanda, otuz dakikalık yoğun bir egzersizden sonra nitrik oksitin parçalanma ürünü olan nitrat ve nitritin hücre içi etkinliklerine aracılık eden siklikGMP'nin idrardaki yoğunluğu iki katına çıkmıştır (Bülbül & Soylu, 2008).

Trombosit agregasyonunun önlenmesi

Endotel hücreleri nontrombojenik yüzey sağlarlar. Trombositlerin ve diğer kan hücrelerinin yapışmasını engelleyerek pıhtılaşmanın aktif hale geçmesini engellerler. Endotelial hücrelerin başlıca fonksiyonu damar koruyucu ve pıhtılaşmayı engelleyici moleküllerin

üretimidir (Bülbül & Soylu, 2008). Nitrik oksit, endotel hücre yüzeyinden salınan ve trombosit agregasyonunu baskılayan önemli bir moleküldür. Nitrik oksit, trombüs oluşumunun kontrolü ve kan akışkanlığının sağlanmasında oldukça önemli bir rol oynar (Benjamin, Dutton, & Ritter, 1991). İn vitro uygulanan nitrik oksit, kan pulcuğundan zengin plazmada ve tam kanda çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin uyardığı kümeleşmeyi engellemiştir. Nitrik oksit, kümelenmiş kan pulcuklarının dağılmalarına neden olur, kan pulcuklarının, nötrofillerin ve monositlerin adezyonlarını inhibe eder ve kemotaksislerini düzenler (Calver, Collier, & Vallance, 1993). Damar lümenine doğru salınan nitrik oksit, trombosit agregasyonunun ve damar duvarına yapışmanın güçlü bir inhibitörüdür (Bülbül & Soylu, 2008). Trombozdan korumasının yanısıra, matrix moleküllerinin üretimini ve düz kas çoğalmasını tetikleyen trombosit kökenli büyüme faktörlerinin serbest kalmasını da engeller. Endotelial NOS, kan akımındaki kronik değişikliklere karşı damar duvarında yeniden yapılanma (remodelling) için kritik öneme sahiptir (Forstermann & Sessa, 2012).

Lökosit yapışmasının ve vasküler inflamasyonun önlenmesi

Endotelyal nitrik oksit, aterogenezde rol oynayan genlerin salgılanmasını kontrol eder. Nitrik oksit, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'in salgılanmasını azaltır (Zeiber, Fisslthaler, Schray-Utz, & Busse, 1995). Nitrik oksit, lökosit adezyon molekülü CD11/ CD18' in hücre yüzeyine bağlanma kabiliyetine müdahale ederek veya lökosit üzerinden CD11/ CD18 salgılanmasını baskılayarak damar duvarına lökosit yapışmasını inhibe edebilir. Lökosit yapışması aterosklerozun gelişmesinde erken bir evredir ve bu nedenle nitrik oksit, aterogenezin başlangıcına karşı koruyabilir (Forstermann & Sessa, 2012).

Endotel tek tabaka bariyerinin bütünlüğünün bozulması, proinflamatuvar olayları başlatabilir. Endotel kaynaklı nitrik oksit, proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen hücre apoptozunu ve reaktif oksijen türleri (ROS) ve anjiyotensin II'yi içeren proaterosklerotik faktörleri önler. Apoptozun baskılanması aynı zamanda endotel kaynaklı nitrik oksitin anti-inflamatuvar ve anti-

aterosklerotik etkilerine katkıda bulunabilir (Forstermann & Sessa, 2012).

Damar düz kası hücresi çoğalmasının kontrolü

Damar boşluğuna, damar düz kası hücrelerinin çoğalmalarını engelleyici ve uyarıcı aracı maddeler salgılanmaktadır. Fizyolojik koşullarda, çoğalmayı engelleyici maddeler sayesinde damar düz kası katmanı kalınlığının sabit kalması sağlanmaktadır. Nitrik oksit, damar düz kası hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını engelleyen güçlü bir inhibitördür (Bülbül & Soylu, 2008). Damar lümeninde, aynı zamanda, endotel hücrelerinin çoğalmalarını uyaran epidermal büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü ve anjiyotensin II gibi çeşitli büyüme faktörleri de bulunmaktadır. Nitrik oksit gibi hücre çoğalmasını engelleyici maddelerin eksikliğinde çoğalmayı baskılayıcı etki ortadan kalkmakta ve damar düz kası hücreleri miktarında artış meydana gelmektedir. Bu durum, damar boşluğunun daralmasıyla birlikte şekillenen kardiyovasküler hastalıkların temelini oluşturmaktadır (Gewaltig & Kojda, 2002).

Nitrik oksitin DNA sentezini, mitogenezi ve damar düz kası hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu anti-proliferatif etkilere muhtemelen siklik GMP aracılık eder (Southgate & Newby, 1990). Trombosit agregasyonu ve yapışmasının önlenmesi damar düz kası hücrelerini, trombosit kökenli büyüme faktörlerine maruz kalmadan korur. Bu nedenle nitrik oksit, aterogenezin bir sonraki aşamasını da önler. Bu etkilerin kombinasyonuna dayanarak, endotelium hücrelerinde üretilen endotelial nitrik oksit, anti-aterosklerotik bir ilke olarak düşünülebilir (Förstermann, 2008).

Endotelial NOS türevli NO ile anjiyogenezin uyarılması

Endotel hücrelerin bölünme yetenekleri ölçüsünde çoğalarak ve göç ederek var olan damarlardan yeni kapillerler oluşturmaya anjiyogenez denir (Tekeli & Emerk, 2007).

Endotelial NOS türevli nitrik oksit, doğum sonrası anjiyogenezde kritik öneme sahiptir. Endotelial NOS eksik olan farelerde yapılan son bulgular, fetal akciğer gelişimi ve akciğer morfogenezinde nitrik oksitin daha

önce bilinmeyen bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Endotelial NOS eksikliği olan farelerin akciğer fenotipi, insanlardaki alveolar kapiller displaziye yakından benzemektedir; bu durum, yeni doğanlardaki malign pulmoner hipertansiyonun bir şekli olup, yetersiz akciğer damar gelişimi ve solunum sıkıntısı ile sonuçlanmaktadır (Han & Stewart, 2006).

Endotelial NOS'un iskemik sonrası anjiyogenez oluşumu için kritik olduğu bulunmuştur. Nitrik oksit endotel hücrenin hayatta kalma üzerine olan olumlu etkileri muhtemelen nitrik oksit pro-anjiyogenik etkilerine katkıda bulunacaktır (Forstermann & Sessa, 2012).

Endotel progenitör hücrelerin endotelial NOS türevli NO ile aktivasyonu

Endotelial NOS geni silinen farelerde, neovaskülarizasyonun bozulduğu ortaya çıkmıştır. Bu durum progenitör hücre mobilizasyonundaki bir hasar ile bağlantılıdır. Endotelial NOS enzimi yetersiz olan farelerde, endotel progenitör hücrelerin VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) ile mobilizasyonu azalmıştır. Arka bacakta iskemik meydana gelen bu farelerde, vahşi tip

progenitör hücrelerin infüzyonunun yapıp, kemik iliği transplantasyonu yapılmaması, hasarlı neovaskülarizasyonu kurtarabilir. Bu durum, endotelyal NOS enziminin yetersiz olduğu farelerde, progenitör hücrelerin kemik iliğinden mobilize edilmesinin bozulduğunu göstermektedir. Kök hücrelerin mobilizasyonu için gerekli olan matriks metalloproteinaz-9 proteini, endotelyal NOS enzimi yetersiz olan farelerin kemik iliğinde azalmıştır. Böylece, kemik iliği stromal hücreleri tarafından salgılanan endotelyal NOS, kök ve progenitör hücrelerin alımını etkiler. Bu nedenle, iskemik kalp hastalığında görülen azalmış sistemik nitrik oksit biyoaktivitesi, bozulmuş neovaskülarizasyonun şiddetini artırır (Aicher et al., 2003).

İskemik kardiyomiyopatili hastalarda kemik iliği mononükleer hücreleri, azalmış bir neovaskülarizasyon kapasitesi göstermektedir. Nitrik oksit neovaskülarizasyonda önemli bir rol oynamaktadır ve iskemik kalp rahatsızlığı olan hastalarda nitrik oksit biyoyararlanımı tipik olarak azalmaktadır. Bu hastaların kemik iliği hücrelerinin, endotelyal NOS enziminin

aktivitesini artıran AVE9488 ile ön muayenesi, endotelyal NOS salgısını ve aktivitesini önemli ölçüde artırmıştır (Sasaki et al., 2006). Bu durum, in vitro kemik iliği hücrelerinin güçlendirilmiş göç kapasitesi ve in vivo fare iskemik arka bacak modelinde bu hücrelerin gelişmiş neovaskülarizasyon kapasitesi ile ilişkilidir Benzer şekilde, endotelyal NOS stimülatörü olan simvastatin, miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, fonksiyonel olan aktif endotel progenitör hücrelerin sayısını artırmıştır (Landmesser et al., 2004).

Nitrik oksit sentaz ile gen terapisi

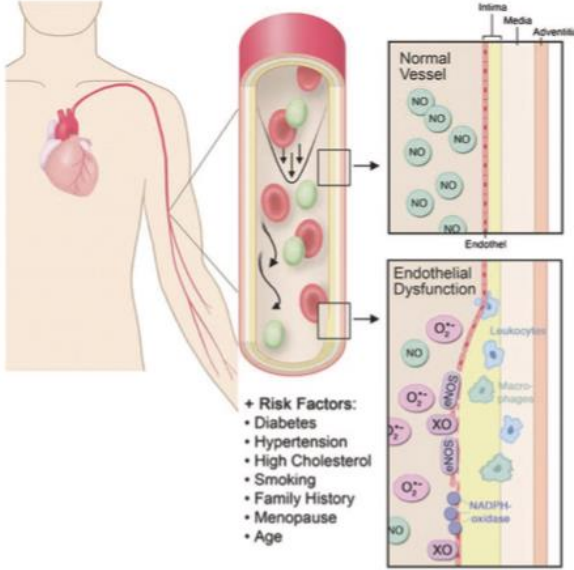
Gen terapisi, meydana gelen semptomların hafifletilmesi ile beraber bir hastalık sürecine müdahale için belirli bir genin konak dokuya aktarılmasını ifade eder. NOS ile olan gen terapisi, bu enzimin işlev bozukluğunun çeşitli kardiyovasküler hastalık çeşitleriyle olan ilişkisinden dolayı birçok çalışmanın odak noktası olmuştur. Araştırma vasküler tonus, iskemi-reperfüzyon hasarı, intimal hiperplazi ve retenozun hayvan modellerinde NOS izoformlarının gen iletiminin etkileri üzerine yoğunlaşmıştır.

Kardiyovasküler hastalığın preklinik modellerinde, vasküler gen iletiminin terapötik açıdan faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Endotelial NOS, intimal hiperplaziyi inhibe ettiği ve yaralı kan damarlarındaki yenilenmeyi artırdığı için umut vericidir. Uzun vadeli hedef, hayvan modellerinde görülen NOS gen terapisinin yararlarını klinik uygulamaya çevirmektir. Ancak bu yolda gen iletim sistemlerini iyileştirmek ve yan etkileri en aza indirmek için daha fazla çalışma yapılması gereklidir (O'Connor & O'Brien, 2009).

Endotelial nitrik oksit sentazın patofizyolojideki rolü

Kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, sigara vb.) ve vasküler rahatsızlığa sahip olan hastalarda endotel işlev bozukluğu görülür. Bu durumda endotelium, yeterli miktarda biyoaktif nitrik oksit ve nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu üretemez (Şekil 2) (Bryan & Lancaster, 2017). Kan damarının en iç astarı tek bir endotel hücresi tabakasıdır. Sağlıklı endotel hücreleri hastalıkla mücadele etmek ve kan basıncını düzenlemek için nitrik oksit üretirler. Endotel disfonksiyonu, kan damarlarının L-

arjinin'den nitrik oksit üretememesi ya da nitrik oksitin süperoksit tarafından inaktive edilmesi olarak tanımlanır (Şekil 2) (Bryan & Lancaster, 2017).



Şekil 2: Sağlıklı damar ile endotel disfonksiyonlu damar yapılarının görünümü (Bryan & Lancaster, 2017)

Kardiyovasküler risk faktörleri ve vasküler hastalıklar, artan reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle de ilişkilidir. Damar duvarında potansiyel olarak reaktif oksijen türleri üretebilen birçok enzim sistemi vardır. Bunlara, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, mitokondriyal solunum zinciri

enzimleri ve uncoupled (ayrışmış) endotelial NOS dahildir (Mueller, Laude, McNally, & Harrison, 2005). Bunlardan NADPH oksidaz reaktif oksijen türlerinin üretimi için birincil önemdedir. Süperoksit anyonu üreten NADPH oksidazın çeşitli izoformları damar duvarında bulunur. Onlar hem endotelde hem düz kas hücrelerinde hemde adventisyada bulunurlar (Forstermann & Sessa, 2012).

SONUÇ

Günümüzde, nitrik oksitin endotel hücrelerinden başka birçok hücre tarafından da sentezlendiği ve kardiyovasküler, nörolojik, immünolojik ve diğer pek çok sistemde farklı rolleri olan bir mediyatör olduğu bilinmektedir. Nitrik oksit, saydığımız fonksiyonlardan dolayı birçok bilim dalını ilgilendiren ve son yıllarda üzerinde en fazla araştırma yapılan konulardan biri olmuştur.

KAYNAKÇA

- Aicher, A., Heeschen, C., Mildner-Rihm, C., Urbich, C., Ihling, C., Technau-Ihling, K., . . . Dimmeler, S. (2003). Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*, 9(11), 1370-1376. doi:10.1038/nm948
- Atalık, K., & Doğan, N. (1997). Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. *Genel Tıp Derg*, 7(3), 167-169.
- Benjamin, N., Dutton, J., & Ritter, J. M. (1991). Human vascular smooth muscle cells inhibit platelet aggregation when incubated with glyceryl trinitrate: evidence for generation of nitric oxide. *British journal of pharmacology*, 102(4), 847.
- Brown, G. C. (2010). Nitric oxide and neuronal death. *Nitric oxide*, 23(3), 153-165.
- Brown, G. C., & Neher, J. J. (2010). Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. *Molecular neurobiology*, 41(2-3), 242-247.
- Bryan, N. S., & Lancaster, J. R. (2017). Nitric oxide signaling in health and disease. In *Nitrite and Nitrate in Human Health and Disease* (pp. 165-178): Springer.
- Bülbül, A., & Soylu, M. (2008). Nitrik oksitin kalp damar sistemi üzerine etkileri. *Veteriner Hekim Derneği Dergisi*, 79(2), 49-54.

- Calver, A., Collier, J., & Vallance, P. (1993). Nitric oxide and cardiovascular control. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 78(3), 303-326.
- Drab, M., Verkade, P., Elger, M., Kasper, M., Lohn, M., Lauterbach, B., . . . Luft, F. C. (2001). Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice. *Science*, 293(5539), 2449-2452.
- El karib, A. O., Sheng, J., Betz, A. L., & Malvin, R. L. (1993). The central effects of a nitric oxide synthase inhibitor (N ω -nitro-L-arginine) on blood pressure and plasma renin. *Clinical and experimental hypertension*, 15(5), 819-832.
- Fehsel, K., Jalowy, A., Qi, S., Burkart, V., Hartmann, B., & Kolb, H. (1993). Islet cell DNA is a target of inflammatory attack by nitric oxide. *Diabetes*, 42(3), 496-500.
- Fleming, I., & Busse, R. (2003). Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 284(1), R1-R12.
- Forstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, 33(7), 829-837.
- Förstermann, U. (2008). Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*, 5(6), 338-349.

- Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373-376. doi:10.1038/288373a0
- Gewaltig, M. T., & Kojda, G. (2002). Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovascular research*, 55(2), 250-260.
- Gratton, J. (2000). Fontana J, O'Connor DS, Garcia-Cardena G, McCabe TJ, and Sessa WC. *Reconstitution of an endothelial nitric-oxide synthase (eNOS), hsp90, and caveolin-1 complex in vitro. Evidence that hsp90 facilitates calmodulin stimulated displacement of eNOS from caveolin-1. J Biol Chem*, 275, 22268-22272.
- Green, S. J., Mellouk, S., Hoffman, S. L., Meltzer, M. S., & Nacy, C. A. (1990). Cellular mechanisms of nonspecific immunity to intracellular infection: cytokine-induced synthesis of toxic nitrogen oxides from L-arginine by macrophages and hepatocytes. *Immunology letters*, 25(1-3), 15-19.
- GÜRAY, A., SAMANCI, N., OVALI, F., & DAĞOĞLU, T. (1997). Nitrik oksit: Fizyolojisi ve Klinik önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17(2), 115-119.
- Han, R. N., & Stewart, D. J. (2006). Defective lung vascular development in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Trends in cardiovascular medicine*, 16(1), 29-34.

- Hemmens, B., & Mayer, B. (1998). Enzymology of nitric oxide synthases. In *Nitric oxide protocols* (pp. 1-32): Springer.
- Ignarro, L. J. (1989). Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J*, 3(1), 31-36. doi:10.1096/fasebj.3.1.2642868
- Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E., & Chaudhuri, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(24), 9265-9269.
- Landmesser, U., Engberding, N., Bahlmann, F. H., Schaefer, A., Wiencke, A., Heineke, A., . . . Kotlarz, D. (2004). Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 110(14), 1933-1939.
- Lange, M., Enkhbaatar, P., Nakano, Y., & Traber, D. L. (2009). Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective. *Front Biosci*, 14(1), 1979-1989.
- Langrehr, J., Hoffman, R., Billiar, T., Lee, K., Schraut, W., & Simmons, R. (1991). Nitric oxide synthesis in the in vivo allograft response: a possible regulatory mechanism. *Surgery*, 110(2), 335-342.

- Lefebvre, R. (2002). Pharmacological characterization of the nitrenergic innervation of the stomach. *Verhandelingen-Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*, 64(3), 151-166.
- Li, L., Kilbourn, R. G., Adams, J., & Fidler, I. J. (1991). Role of nitric oxide in lysis of tumor cells by cytokine-activated endothelial cells. *Cancer research*, 51(10), 2531-2535.
- Melikian, N., Seddon, M. D., Casadei, B., Chowienczyk, P. J., & Shah, A. M. (2009). Neuronal nitric oxide synthase and human vascular regulation. *Trends in cardiovascular medicine*, 19(8), 256-262.
- Mueller, C. F., Laude, K., McNally, J. S., & Harrison, D. G. (2005). Redox mechanisms in blood vessels. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(2), 274-278.
- Murad, F., WP, A., CK, M., & JM, B. (1979). Properties and regulation of guanylate cyclase and some proposed functions for cyclic GMP.
- Nathan, C. F., & Hibbs Jr, J. B. (1991). Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Current opinion in immunology*, 3(1), 65-70.
- O'Connor, D. M., & O'Brien, T. (2009). Nitric oxide synthase gene therapy: progress and prospects. *Expert opinion on biological therapy*, 9(7), 867-878.

- Palmer, R. M., & Moncada, S. (1989). A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*, *158*(1), 348-352.
- Sasaki, K.-i., Heeschen, C., Aicher, A., Ziebart, T., Honold, J., Urbich, C., . . . Mohamed, A. (2006). Ex vivo pretreatment of bone marrow mononuclear cells with endothelial NO synthase enhancer AVE9488 enhances their functional activity for cell therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(39), 14537-14541.
- Song, Y., Cardounel, A., Zweier, J. L., & Xia, Y. (2002). Inhibition of superoxide generation from neuronal nitric oxide synthase by heat shock protein 90: implications in NOS regulation. *Biochemistry*, *41*(34), 10616-10622.
- SoRelle, R. (1998). Nobel prize awarded to scientists for nitric oxide discoveries. *Circulation*, *98*(22), 2365-2366.
- Southgate, K., & Newby, A. C. (1990). Serum-induced proliferation of rabbit aortic smooth muscle cells from the contractile state is inhibited by 8-Br-cAMP but not 8-Br-cGMP. *Atherosclerosis*, *82*(1), 113-123.
- Steinert, J. R., Chernova, T., & Forsythe, I. D. (2010). Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. *The Neuroscientist*, *16*(4), 435-452.

- Szabolcs, M. J., Ravalli, S., Minanov, O., Sciacca, R. R., Michler, R. E., & Cannon, P. J. (1998). APOPTOSIS AND INCREASED EXPRESSION OF INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE IN HUMAN ALLOGRAFT REJECTION1. *Transplantation*, 65(6), 804-812.
- Tekeli, S. Ö., & Emerk, K. (2007). ENDOTEL PROGENİTÖR HÜCRELER. *Marmara Medical Journal*, 20(1), 59-65.
- Toda, N., Ayajiki, K., & Okamura, T. (2009). Control of systemic and pulmonary blood pressure by nitric oxide formed through neuronal nitric oxide synthase. *Journal of hypertension*, 27(10), 1929-1940.
- Türköz, Y., & Özerol, E. (1997). Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri.
- Zeiber, A. M., Fisslthaler, B., Schray-Utz, B., & Busse, R. (1995). Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circulation research*, 76(6), 980-986.
- Zhou, L., & Zhu, D.-Y. (2009). Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric oxide*, 20(4), 223-230.

BÖLÜM 3

ACİL KLİNİKTE KRİTİK YABAN HAYVANLARININ ANESTEZİ PROTOKOLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Ünal YAVUZ¹,
Arş. Gör. Kerem YENER¹,
Prof. Dr. Ali HAYAT¹

¹ Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye. unalyavuz@harran.edu.tr

¹ Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye. keremyener@harran.edu.tr

¹ Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye. ahayat@harran.edu.tr

GİRİŞ

Yaban hayvanlarında acil anestezi uygulamalarında, kliniğe getirilen hastanın genel durumu çoğu zaman kritik olduğundan, anestezi uygulanması oldukça zor ve riskli bir prosedürdür. Hastanın değerlendirilmesi ve bakımı için zamanın kısıtlı olması, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, hipovolemik şok durumu, midenin doluluk oranı ile ağrı ve ağrı kontrolünün zorluğu yaban hayvanlarında anesteziyi daha da zorlaştırmaktadır. Anestezi öncesi hastanın doğru değerlendirilmesi, operasyon öncesi bakımın sağlanması, doğru anestezi maddenin seçimi, anestezi esnasında hastanın takibi ve ağrının önlenmesine yönelik uygun ilaç seçimiyle bu riskler en aza indirilebilir (Larenza Menzies, 2018; Lierz, 2018).

Hastanın genel durumu ve anestezi yönünden değerlendirilmesinde havayolu, dolaşım ve solunumun kontrolü ile bilinç ve kafa travması yönünden nörolojik muayene yapılması önerilmektedir. Dispne, burun akıntısı, muköz membranların rengi, çevreye hassasiyet, kaşeksi ve dehidrasyon derecesi yönünden kontrol edilmelidir. Laboratuvar imkânı varsa laboratuvar

sonuçları göz önünde bulundurularak gerekli tedbirler alındıktan sonra anesteziye başlanması uygun olmaktadır. Bu değerlendirmede dolaşım, solunum ve diğer sistem hastalıklarının var olması anestezinin indüksiyonu ve sürdürülmesini komplike bir hale getirmektedir. Anestezi öncesi mevcut hastalığın tedavisi için yeterli zaman olmamasına rağmen mümkün olduğu kadar genel durumu düzeltmeye yönelik girişimde bulunulmalıdır. Ertelenebiliyorsa kardiyovasküler durum stabil olana kadar anestezi ertelenmeli ve sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Yakalanması zor veya agresif hayvanlarda bu değerlendirme anestezi indüksiyonundan hemen sonra yapılmalıdır (Larenza Menzies, 2018; Rozanski ve ark, 2007; Heard, 2007; Mosley ve ark, 2007; Paterson, 2007). Genel anestezinin risklerine göre aşağıdaki gibi bir skorlama yapılır;

1. Normal sağlıklı hasta
2. Hafif sistemik hasta (lokalize enfeksiyon)
3. Şiddetli sistemik hasta (hafif hipovolemi, ateş, anemi)

4. Hayati derecede şiddetli sistemik hasta (septik şok, dekompanze kalp yetmezliği)
5. Ölümcül hasta (şiddetli şok, yüksek enerjili travma, ölümcül enfeksiyon, kötü huylu kanser) (Rozanski ve ark, 2007).

Yaban hayvanlarında zaptırapıt sırasında stres faktörleri ortaya çıktığı zaman ‘yakalanma (capture) myopatisi’ adı verilen ve metabolik asidoz, kas nekrozu ve myoglobiniüriyle karakterize enfeksiyöz olmayan metabolik bir bozukluk meydana gelmektedir. Bu bozukluk ataksi, kas sertliği, şiddetli kas ağrısı, tortikollis, parezi ve paraliz gibi klinik bulgulara sahip olmakta ve yakalandıktan sonra birkaç dakika ile birkaç hafta arasında ölüme sebep olabilmektedir. Acil klinikte müdahale edilebilecek yaban hayvanlarında anestezi uygulamalarından önce “yakalanma (capture) myopatisi” durumu da göz önünde bulundurulmalıdır (Cihan, 2004; Fowler, 2008; Peterson, 2007; West, 2007; Williams ve Thorne, 1996).

Yaban hayvalarında anestezi uygulamalarında hekimlerin farklı anestezi ajanlar ve acil hastalardaki etkileri konusunda bilgi sahibi olması gerekmektedir. Anestezi ajanların hastanın kardiyovasküler ve solunum fonksiyonunu deprese etme özelliği bulunmaktadır. Bu ajanlar, karaciğer, böbrek, kalp ve beyin gibi organların doku perfüzyon ve oksijenizasyonunu azaltarak genel anestezide ağır yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yüzden acil hastalara anestezi öncesi ve esnasındaambu cihazı veya otomatik ventilatör kullanılarak O₂ verilmesi anemi, kalp ve akciğer hastalıkları, elektrolit dengesizlikleri riskini azaltmaktadır. Enjektabl ajanlar etkinin daha hızlı görülmesi için damar içi veya epidural yolla verilebilmektedir. İntraosseöz uygulama alternatif olarak kullanılabilir. Ancak bu uygulama deprese hayvanlarda beklenenden daha fazla etki oluşturabileceklerinden dozları %25-55 oranında azaltılarak verilmesi uygundur (Rozanski ve ark, 2007; Paterson, 2007; Clarke ve ark, 2011; Fowler, 2008; West, 2007).

1. ENJEKTABL ANESTEZİKLER

Acil durumdaki hayvanın tür farklılığı ve anestezi ajanının yan etkileri, kolay ulaşılabilirliği, kullanım kolaylığı ile maliyetine göre kullanılacak farklı enjektabl anestezi ajanları bulunmaktadır. Bunlar; opioidler, benzodiazepinler, fenotiazin türevleri, α_2 agonistleri, disosiyatif ajanlardır. Opioidler, benzodiazepin trankilizanları, fenotiazin trankilizanları ve alfa-2 agonistleri preanestezi ajanları olarak kullanılabilirler fakat kardiyovasküler sistem üzerine olası olumsuz etkileri ve hayvanın genel durumu birlikte değerlendirilmelidir (Clarke ve ark, 2011; Brainard ve ark, 2011).

1.1. Opioidler

Fentanil, morfin, oksimorfon, hidromorfon, meperidin, tiafentanil en sık kullanılan opioid ajanlardır. Güçlü analjezik etkiye sahiptirler ve travma hastalarının akut analjezisinde sıklıkla kullanılırlar. Damariçi, kasiçi, derialtı ve transdermal yolla uygulanabilmektedirler. Sedatif ve analjezik özelliklerinin etkisini arttırmak

amacıyla benzodiazepinler ve asepromazin gibi trankilizanlarla kombine kullanılabilirler (Grimm ve ark, 2007; Larsen ve ark, 2007; Padilla ve ark, 2007).

Fentanil morfinden 100 kez daha güçlü etkiye sahiptir ve etkisi yaklaşık 15-20 dakika içerisinde başlamaktadır. Solunum sistemini baskılayıcı özelliğe sahiptirler ve bu özellikleri benzodiazepin ve fenotiazin gibi trankilizanlarla kombine kullanımında daha da artar (Grimm ve ark, 2007; Larsen ve ark, 2007).

Butorfanol sentetik, agonist/antagonist opioid olarak kabul edilir. Sağlıklı hayvanlarda etkisi kısa sürelidir. Orta derecede ağrılı abdominal müdahalelerde kullanılırken şiddetli derecede ve ortopedik ağrılı hastaların müdahalesinde kullanımı yeterli değildir. Antiemetik ve antitüssif amaçla da kullanılabilir (Grimm ve ark, 2007; Larsen ve ark, 2007; Fowler, 2008; West, 2007).

Buprenorfin yarısentetik, kısmi opioid agonist olarak kabul edilir. Yüksek dozda kullanıldığında analjezik etkisi artmaz ancak etki süresi uzar. Pek çok türde 6-12 saate uzayan analjezik etki gösterir. Acil kritik hayvanlar haricinde derin sedasyon sağlamaz ve solunum sistemini

önemli derecede baskılar. Kasiçi kullanımında etkisi geç başladığından dolayı damariçi yolla kullanımı tercih edilir (Grimm ve ark, 2007; Larsen ve ark, 2007).

Nalokson opioid agonist etkilerin tamamını geri döndürme özelliğine sahip saf opioid antagonistidir. Hastanın uyanma, koordinasyon ve duyarlılığını kısa sürede döndürür ve ağrı hassasiyetini arttırır. Etki süresi opioid agonistlerinden daha kısadır ve damariçi uygulandığında 30-60 dakika devam eder. Uyanma esnasında hayvanda heyecan ve anksiyeteye neden olabilir. İntratekal yolla da uygulanabilmektedir (Grimm ve ark, 2007; Larsen ve ark, 2007).

1.2. Benzodiazepin Trankilizanları

Diazepam, midazolam ve zolazepam en sık kullanılan benzodiazepinlerdir. İyi seviyede kas gevşemesi ve anksiolizis sağlarlar. Antikonvülsan özelliktedirler ve bu özellikleri opioidlerle kombine edildiğinde artar (Grimm ve ark, 2007).

Diazepam damariçi ve kasiçi yolla kullanılabilir. Propilen glikolde çözündüğünden dolayı enjeksiyon esnasında

ağrıya neden olabilir. Damariçi uygulanamayan hastalarda ve epilepsi nöbetlerinin tedavisinde rektal ve intranasal yolla da verilebilir. Yüksek osmalite özelliğinden dolayı kataterin uzun süre bırakıldığı olgularda tromboflebitise neden olabilir (Grimm ve ark, 2007).

Midazolam suda çözüdüğünden dolayı kasiçi uygulamadan sonra diazepama göre daha iyi emilim sağlar ve daha az ağrıya neden olur. Ayrıca propilen glikol bağlantılı yan etkilere neden olmaksızın aralıklı dozlarla sedasyon sürdürülebilir ve epilepsi nöbetlerinin tedavisinde kullanılabilirdiği gibi yaban hayvanlarının yakalanmasında da tercih edilir (Grimm ve ark, 2007; Macintire ve ark, 2006).

Flumazenil benzodiazepin antidotudur. Benzodiazepinlerin aşırı doz kullanımında ve prosedür tamamlandıktan sonra sedatif etkisini ortadan kaldırmak için kullanılır. Etki süresi kısadır (30-40 dakika) ve tekrar dozlar gerekebilir (Grimm ve ark, 2007).

Benzodiazepinler daha az kardiyovasküler ve solunum değişikliklere neden olduğundan stabil olmayan kardiyovasküler hastalarda sedatif ve anestezik olarak

güvenle kullanılabilir. Merkezi sinir sistemi hastalıklarının nöbetlerinde kullanılan etkili ajanlardır. Yaban hayvanlarının “yakalanma (capture) myopatisi” durumunda kullanılırlar (Cihan, 2004; Grimm ve ark, 2007; Fowler, 2008; Peterson, 2007; West, 2007; Williams ve Thorne, 1996).

1.3. Fenotiazin Trankilizanları

Asepromazin ve klorpromazin en sık kullanılan fenotiazin trankilizanlarıdır. Özellikle opioidlerle kombine kullanıldığında etkinliği artar ve üriner kataterizasyon, röntgen çekimi veya deride dikiş uygulamaları gibi kısa süreli işlemler için yeterli anestezi sağlar. Güçlü anksiyolitik ve antiemetik özellikleri yanında hipotansif özelliğe de sahiptirler. Karnivorların yakalanmasında ve domuzlarda sedatif olarak kullanılabilmektedir ancak tek başına yeterli değildir. Bu amaçla ketaminle kombine edilmeleri gerekir (Grimm ve ark, 2007; Barasona ve ark, 2013; Şındak ve ark, 2003).

Fenotiazin trankilizanları, alfa-1 antagonistik etkisinden dolayı vazodilatasyon ve splenomegaliye neden olabilirler. Ayrıca kullanımlarında hipovolemi, hipotansiyon ve belirgin anemiyle de karşılaşılabilir. Dalakta eritrositlerin sekestrasyonundan dolayı dokulara O₂ iletiminde önemli azalmalar oluşabilir. Olası hipotansif özelliği ve spesifik antidotu bulunmadığından dolayı travma hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Asepromazin solunum sayısı ve tidal volümü azaltabilir ancak bu etkisi klinik olarak nadiren önemlidir. Trombosit fonksiyonunun azalması da geçicidir ve kanamayla bağlantılı değildir (Grimm ve ark, 2007).

1.4. Alfa-2 Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Ksilazin, detomidin, medetomidin ve deksmedetomidin en yaygın alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleridir. Sedatif ve analjezik özelliklere sahiptirler. Ksilazin daha az selektif nitelikteyken detomidin, medetomidin ve deksmedetomidin daha yüksek selektif niteliktedir. Damariçi, kasiçi, derialtı ve epidural yolla uygulanabilirler. Bu ajanların alfa agonist nitelikleri önemli kardiyovasküler değişikliklere neden olur ve

sistemik kardiyovasküler etkileri uygulama yoluna göre değişiklik göstermez. Travma sonrası şok durumundayken uygulandığında hasta tarafından tolere edilemeyebilir. Medetomidinin çok küçük dozlarda dahi uygulamasından sonra miyokard ve mide-bağırsak sistemi dahil organların doku perfüzyonu azalır. Belirgin bir hipertansiyon periyodundan sonra refleks bradikardinin etkisiyle hipotansiyon başlar. Bu kardiyovasküler değişiklikler sağlıklı hayvanlar tarafından dahi güçlkle tolere edilirken hipovolemik şok veya kardiyovasküler bozukluk bulunan veya stabil olmayan hayvanlarda önemli bozukluklara neden olabilir. Kullanımının kontrendike olduğu bu durumdaki hayvanlarda düşük doz alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri butorfanol gibi opioidlerle kombine edilebilir (Grimm ve ark, 2007; Larsen ve ark, 2007; Padilla ve ark, 2007; Macintire ve ark, 2006; Cushing ve ark, 2010; Gerlach ve ark, 2017; Teisberg ve ark, 2014).

Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri başta agresif ve heyecanlı hayvanlar olmak üzere güvenli sedatif olarak kabul edilmemektedir. Bazı hayvanlarda uyarımla sedasyondan hızlı uyanma, prosedürün kısa sürmesi veya

çevresindekileri ısırma eğilimleri olabilmektedir. Bu nedenle yaban hayvanlarının acil kliniğinde bu ilaçların kullanımı uygun değildir. Saldırgan ve tehlikeli hayvanların daha güvenilir sedasyonu için ketamin veya tiletamin gibi disosiyatif anesteziye ihtiyaç duyulur (Grimm ve ark, 2007; Padilla ve ark, 2007; Cushing ve ark, 2010).

Ksilazinin olumsuz etkilerini azaltmak için kullanılabilen antikolinergikler (atropin, glikoprolat) kardiyovasküler sistemde yaptığı olumsuz etkilerden dolayı (kalp ritmi artışı, myokardial O₂ ihtiyacında artış) yaban hayvanlarının acil kliniğinde kullanılmamalıdır (Cihan, 2004; Grimm ve ark, 2007).

1.5. Disosiyatif Ajanlar

Ketamin ve tiletamin en sık kullanılan disosiyatif ajanlardır. Etki mekanizmaları tam olarak açığa çıkarılmamıştır. Disosiyatif ajanların anesteziinde larenks ve korneal refleksler gibi bazı refleksler dışarıdan yapılacak uyarılara cevap vermediğinden yaban hayvanlarının yakalanması ve agresif hayvanların

sedasyonunda opioid bir ajan veya benzodiazepinle kombine kullanılır. Bu kombinasyonla anesteziden erken uyanma ve uyanma esnasında çevreye zarar verme komplikasyonları engellenir. Bu ajanların yaban hayvanları doz aralığı çok geniştir (Grimm ve ark, 2007; Macintire ve ark, 2006; Cushing ve ark, 2010; Gerlach ve ark, 2017; Teisberg ve ark, 2014; Zeiler ve ark, 2015).

Disosiyatif ajanlar tek başına verildiğinde aşırı kas sertliğine neden olduğundan kas gevşetici özelliğine sahip trunkilizan bir ajanla kombine edilir. Tiletamin bir benzodiazepin olan zolezapamla birlikte kullanılır. Disosiyatif ajanların bir trunkilizan veya daha derin analjezi isteniyorsa bir opioid ajanla kombine edilmesi kısa süreli cerrahi işlemler için uygundur. Travmaya maruz kalmış, hipovolemi bulunan özellikle de miyokardiyal travmalı hayvanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Ketamin tek başına kullanıldığında miyokard baskılayıcı özelliindedir ve kalp atım sayısı ile kan basıncı artışından sorumlu olan sempatik uyarıma neden olur. Travma hastalarında özellikle septik şoklu hayvanlarda bu yan etkisi daha da belirginleşir.

Hipovolemik travmalı hastalar sempatik stimülasyon ve miyokardiyal depresyonu tamamen kompanse edemezler. Solunum sistemi üzerine olumsuz etkiler kardiyovasküler sistemden daha azdır. Hipoventilasyon ve solunum sayısında değişikliklere neden olabilirler. Ketamin beyinde oksijen tüketiminin ve dolayısıyla intrakraniyal basıncı arttırdığından kafa travmalı yaban hayvanlarının acil kullanımında kontrendikedir. Ayrıca intraokuler basınç artışına neden olduğundan göz hastalıklarının tedavisinde ketamin kullanılmamalıdır (Fowler, 2008; Grimm ve ark, 2007; Macintire ve ark, 2006; Cushing ve ark, 2010; Gerlach ve ark, 2017; Teisberg ve ark, 2014; Zeiler ve ark, 2015).

1.6. Propofol

Sedatif ve hipnotik özellikte olup analjezik etkinliği azdır. Anestezinin indüksiyonunda sık kullanılmaktadır. İndüksiyon ve uyanma çok kısa zamanda gerçekleşir. İntrakraniyal basıncı artmış ve hipotansiyon olmayan travmalı hastalarda kullanılabilir. Hipotansif ve hipotermik yan etkisi çok belirgin olduğundan hipovolemik hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Büyük kısmı karaciğerden elimine edildiğinden karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (Clarke ve ark, 2011; Paterson, 2007; Mosley ve ark, 2007).

1.7. Etomidat

Sedatif ve hipnotik özellikte olup propofol gibi zayıf analjezik etkinliğe sahiptir. Solunum ve kardiyovasküler etkinliği az derecede etkiler. Durumu stabil olmayan kardiyovasküler hastalarda tercih edilir. İntrakraniyal basınç artışı olan travmalı hayvanlarda kullanılabilir. (Clarke ve ark, 2011; Paterson, 2007).

SONUÇ

Sonuç olarak yaban hayvanlarında acil girişim gerektiren intrakraniyal basınç artışı ile solunum, sindirim ve üriner sistem hastalarının anestezilerinde çok dikkatli olunmalıdır. Anesteziye alınan yaban hayvanları kardiyovasküler instabilite ile hipoksemi, hipotansiyon, hipoventilasyon ve kalpte ritim bozuklukları gibi intraoperatif komplikasyonlar yönünden sürekli kontrol edilmelidir.

*Bu alışma 07 Temmuz 2018 tarihinde Afyonkarahisar ilinde gerçekleştirilen 'INTERNATIONAL ANIMAL RESCUE CONFERENCE'da poster bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKÇA

- Barasona, J.A. López-Olvera, J.R. Beltrán-Beck, B. Christian Gortázar, C. Vicente, J. (2013). Trap-Effectiveness and Response to Tiletaminezolazepam and Medetomidine, Anaesthesia in Eurasian Wild Boar Captured with Cage and Corral Traps, BMC Veterinary Research. 9, 107.
- Brainard, B.M. Snyder, L.C. (2011). Anesthesia and analgesia for the trauma patient, In Manual of Trauma Management in the Dog and Cat, Ed; Drobatz, K.J. 72-97.
- Cihan, M. (2004). Kritik Hastalarda Anestezi Protokolü, Veteriner Acil Klinik, Ed Özyaydn, İ. 85-92.
- Clarke, D.L. Brown, A.J. (2011). Monitoring the trauma patient, In Manual of Trauma Management in the Dog and Cat, Ed, Drobatz. K.J. 46-71.
- Cushing, A. McClean, M. (2010). Use of Thiafentanil–Medetomidine for the Induction of Anesthesia in Emus (*Dromaius novaehollandiae*) Within a Wild Animal Park, Journal of Zoo and Wildlife Medicine. 41(2), 234–241.
- Fowler, M. (2008). Medical Problems During Restraint. In Fowler ME Ed Restraint and Handling of Wild and Domestic Animals, Blackwell Publishing, USA. 73-93.
- Gerlach, C.A. Kummrow, M.S. Meyer, L.C. Zeiler, G.E. Stegmann, G.F. Buck, R.K. Fosgate, G.T. Kastner, S.B. (2017).

Continuous Intravenous Infusion Anesthesia With Medetomidine, Ketamine, and Midazolam After Induction With A Combination of Etorphine, Medetomidine, and Midazolam or With Medetomidine, Ketamine, and Butorphanol in Impala (*Aepyceros Melampus*), *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 48(1), 62–71.

Grimm, K.A. Lamont, L.A. (2007). Clinical Pharmacology, In *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*, Ed West, G. Heard, D. Caulkett, N. Blackwell Publishing Inc., USA. 3-36.

Heard, D.J. (2007). Monitoring, In *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*, Ed West, G. Heard, D. Caulkett, N. Blackwell Publishing Inc., USA. 83-91.

Larenza Menzies, M.P. (2018). Anesthesia for Common Emergency Procedures, In IInd International Veterinary Surgery Congress of Turkey & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi Kitapçığı, KKTC. 1-5.

Larsen, R.S. Kreeger, T.J. (2007). Canids, In *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*, Ed West, G. Heard, D. Caulkett, N. Blackwell Publishing Inc., USA. 395-408.

Lierz, M. (2018). Anesthesia, Pain, Management and First Surgical Steps in Avian Patients, In IInd International Veterinary Surgery Congress of Turkey & XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi Kitapçığı, KKTC. 81-85.

- Macintire, D.K. Drobatz, K.J. Haskins, S.C. Saxon, W.D. (2006). Anesthetic Protocols for Short Procedures, In Manual Of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine Blackwell Publishing Inc., Iowa, USA. 38-54.
- Mosley, C. Gunkel, C. (2007). Cardiovascular and Pulmonary Support, In Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia, Ed West, G. Heard, D. Caulkett, N. Blackwell Publishing Inc., USA. 93-102.
- Padilla, L.R. Ko Jeff, C.H. (2007). Non-domestic Suid, In Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia, Ed West, G. Heard, D. Caulkett, N. Blackwell Publishing Inc., USA. 567-578.
- Paterson, J. (2007). Capture Myopath, In Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia, Ed West, G. Heard, D. Caulkett, N. Blackwell Publishing Inc., USA. 115-122.
- Peterson, J. (2007). Capture myopathy. In West, G. Heard, D. Caulkett, N. Zoo Animal Wildlife Immobilization and Anesthesia. Blackwell Publishing, USA. 115-121.
- Rozanski, E.A. Rush, J.E. (2007). Chapter 14 Anesthesia and Analgesia for Critical Care Patients. In Small Animal Emergency and Critical Care Medicine, Manson Publishing Inc., London. 221-229.
- Şındak, N. Biricik, H.S. (2003): Ceylanlarda Tiletamin-Zolazepam-Xylazin Anestezisi. YYÜ. Vet. Fak. Derg. 14(1), 110-113.

- Teisberg, J.E. Farley, S.D. Nelson, O.L. Hilderbrand, G.V. Madel, M.J. Owen, P.A. Erlenbach, J.A. Robbins, C.T. (2014). Immobilization of Grizzly Bears (*Ursus Arctos*) With Dexmedetomidine, Tiletamine, and Zolazepam *Journal of Wildlife Diseases*. 50(1), 74–83.
- West, G. (2007). Gazelle. In West, G. Heard, D. Caulkett, N. Ed *Zoo Animal Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Blackwell Publishing, USA. 623-628.
- Williams, E.S. Thorne, E.T. (1996). Exertional myopathy. In Fairbrother, A. Locke, L.L. Hoff, G.L. Ed *Noninfectious Diseases of Wildlife*. 2nd ed Manson Publishing, London, United Kingdom. 181-193.
- Zeiler, G.E. Stegmann, G.F. Fosgate, G. Buck, R.K. Kastner, S.B.R. Kummrow, M. Gerlach, C. Meyer, L.C.R. (2015). Etorphine–Ketamine–Medetomidine Total Intravenous Anesthesia in Wild Impala (*Aepyceros Melampus*) of 120-Minute Duration, *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 46(4), 755–766.

BÖLÜM 4
VETERİNER OFTALMOLOJİDE LENS
HASTALIKLARI

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Özge YAŞAR¹

¹ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye, toyasar@nku.edu.tr

GİRİŞ

Veteriner oftalmolojide, oküler anamoliler arasında kongenital veya edinsel şekillenen lens hastalıkları önemli bir yer almaktadır. Nitekim sağlıklı bir gözde visuel kaliteyi etkileyen en önemli yapılardan birisi lenstir. Göze gelen ışık demetlerinin retina üzerinde odaklanmasında ciddi görev yapmaktadır. Lensin anatomisi basit gibi görünmesine rağmen oldukça karışık biyokimyasal reaksiyonları içeren bir mekanizmaya sahiptir. Lens hastalıklarına genel anlamda bakılacak olursa; embriyolojik hayatta lensin gelişimini etkileyen hastalıklar, lensin kristalimsi-şeffaf yapısını etkileyen hastalıklar ve son olarak lensin göz içerisinde normal anatomik lokasyonunu etkileyen hastalıklar olarak sınıflandırma yapmak mümkündür.

Lens muayenesinde bir ilaç yardımı ile midriyazis oluşturulmalıdır. Lensi gözlemlemek için bir ışık kaynağı ile direkt aydınlatma yapılarak inspeksiyonu mümkün olmaktadır. Bir büyüteç ya da slid-lamb kullanılarak lensin daha ayrıntılı muayenesi gerçekleştirilir. Radyodiyagnostik olarak A- ve B mod ultrason, ve

magnetik rezonans görüntüleme teknikleri de yine lens muayenesinde yararlanılan başlıca diğer tekniklerdir.

Bu çalışmada lensin embriyoloji, anatomisi, biyokimyası ve fizyolojisine kısaca değinilerek, lense ait kongenital ve edinsel hastalıklara yer verilerek, konu hakkında güncel bilgiler sunulmaya çalışılmıştır.

1. LENS

1.1. Embriyolojisi

Lens kristallina'da, köpeklerde insanlardakine benzer şekilde embriyolojik gelişim gözlenmektedir. Göz; nöral krest, nöral ektoderm ve mezoderm'den oluşan üç primitif katmandan gelişim gösterir. Gözün oluşumuna endoderm katkıda bulunmamaktadır. Lens, yüzeysel ektodermden gelişerek, çeşitli evrelerden geçerek nihai şekline kavuşur (Özçetin 2005).

Köpek embriyosu, 23. günde 5 mm uzunluğunda olup lens çukuru şekillenir. Embriyo yirmi yedinci günde 15 mm uzunluğunda olup lentiküler fibriller ve lens vezikülü belirginleşir. Sekonder lens fibrilleri fötüs 24-25 mmlik

iken oluşmaya başlar ve periferel epitel hücreler, lens kapsülünü oluşturmaya başlar. Lens yapısı şekillenirken, lensin ekvatorundan posterior ve sentral yönde gelişme gözlemlenir (Andersen ve Shultz 1958).

1.2. Anatomisi

Lens kristallina'da sinir lifi, lenfatik ve kan dolaşımı yoktur. Renksiz, saydam ve camsı bir yapıya sahiptir. Corpus vitreus ile iris arasında, patellar fossa'da lokalizedir. Göze gelen ışınları cornea'ya kıyasla çok daha fazla kırar. Saydam olması ayrıca akkomodasyon özelliği sayesinde göze gelen ışınları görme noktasına ulaştırır. Korteksinde bulunan fibrillerin birbirine paralel olması sayesinde saydam olduğu bilinmektedir. Fibra zonularis'ler aracılığı ile corpus ciliaris'e asılıdır. Buradaki kasların kontraksiyonu ve relaksiyonu sonucunda akkomodasyon özelliği gösterir. Zonula intermediare ile de bu akkomodasyonun sürekliliği sağlanır (Akın ve Samsar 2005).

Corpus ciliaris'teki kas relaksasyonu ile lensin ön yüzündeki tümseklik giderilerek uzağı görebilme sağlanırken bunun tersi olarak yakını görebilmek için ise corpus ciliare kaslarının kontraksiyonu ile lensin ön yüzündeki tümsekleşme artar (Akın ve Samsar 2005).

Refraksiyon; sağlıklı bir köpek lensinin en önemli özelliğidir ve yine köpek lensi yumuşak, şeffaf, damarsız ve yüksek yapısal özelliklere sahiptir (Gelatt 2012). Vücudun en kalın bazal membranına sahip lens kapsülü, epitel hücreler, korteks ve nukleus gibi oluşumlar lens anatomisinde dikkat çeker. Lens kapsülü dört kollojen içerir. Anteriyör ve posteriyör kapsül yapıları ekvator kısmında birleşir (Evciman 2009). Kedilerde; anteriyör kapsül kalınlığı, merkezde 98 mikron, çevresinde ise 30-50 mikrondur. Posteriyör kapsül ise 3.5-7 mikron arasındadır, ekvatoriyal kısımda kalınlığın 10 mikrondur. Köpeklerde; Anteriyör kapsül kalınlığı 50-70 μm , posteriyör kapsül kalınlığı ise 2-4 μm ' dir (Akın ve Samsar 2005).

Köpeklerde lensin hacmi ortalama 0.5 ml, kalınlığı (anteriyörden posteriyöre) 7 mm, ekvatoryal çap hemen hemen 10-12 mm'dir. Köpeklerde; haptik uzunluğu 15-17

mm Polimetilmetakrilat (PMMA), ya da haptik uzunluğu 12-14 mm olan akrilik intraoküler lensler (İOL) lensler tercih edilmelidir (Gelatt 2012).

1.3. Biyokimyası

Lens proteinleri; kristalin (suda eriyen) ve ürede eriyen-erimeyen (suda erimeyen) olmak üzere iki gruba ayrılır. Proteinler, lens ağırlığının % 34'ünü oluşturur. Toplam proteinlerin %80'ini oluşturan kristalinler; lens fibriller hücrelerinin ve lens epitelinin yapısındaki intraselüler proteinlerdir, alfa (α), beta (β) ve gamma (γ) alt gruplarına sahiptir. DNA dizilimleri aynı olduğu için beta ve gamma proteinlerine, beraber (β - γ) kristalinleri de denilir. Epitel hücrelerin lens fibrillerine dönüşümünde rol oynayan Alfa (α) kristalinler; lens proteinlerinin % 32'sini oluşturur ve en ağır olan (600-4000kD) proteinlerdir. Beta kristalinler (β); suda çözünen proteinlerin % 55'ini oluşturur. Oranı %1.5 olan lens proteinlerinin en küçük yapıdaki (20 kD) proteinleri gamma kristalinlerdir (γ).

Lens hücrelerinin çatısını oluşturan, ürede eriyen ve ürede erimeyip lens fibrillerindeki plazma membranlarının yapısına katılan, lensin suda erimeyen proteinleri iki gruba ayrılır. Canlının yaşı ilerledikçe, plazma membran yapısında bulunan ürede erimeyen proteinlerde artış meydana gelir. Nitekim kahverengi katarakt olgularında, lens proteinleri incelendiğinde, % 90'ının ürede erimeyen olduğu tespit edilmiştir. Zaman içerisinde, lensin toplam protein miktarında azalma yaşanmasına rağmen, kataraktlı lenste ürede erimeyen protein artışı belirgin olması lens kapsülünden kristalin kaybı yaşandığını düşündürmektedir. Kataraktlı gözlerde humor aquosus'ta alfa ve gamma kristalinlerde artış olduğu tespit edilmiştir. Kortikal katarakt olgularında humor aquosus'ta alfa ve gamma kristalinlerin arttığı, nükleer katarakt olgularında ise alfa kristalinin arttığı, gamma kristalinin azaldığı belirtilmiştir (Weingeist ve ark 2000, 2001).

Lens kristallina kendisine gerekli olan enerjiyi; adenzin difosfatı (ADP), adenzin trifosfata (ATP) çevirerek yani anaerobik glikoliz yolu ile sağlar. Glukozun % 3'ü aerobik glikoliz yolu ile lens ATP'sinin % 25'ini sağlar. Glukoz

miktarı aşırı olduğunda, glikoliz son ürünleri ile anaerobik glikoliz bloke edilir. Aldoz redüktaz etkinliğinde “sorbitol” meydana gelerek osmotik basınç artışına sebep olur. Bu durum sebebiyle içeri su girmesi ile lens fibrillerinde şişme ile beraber lens yapısında bozulma ve bulanıklaşma oluşur. Aldoz redüktaz substratı olan galaktozdan galaktitol da meydana gelerek sorbitol gibi lenste birikmeye başlar. Yapılan çalışmalardaki hayvan deneylerinde ortamdaki aldoz redüktazın aktif olduğu hallerde lens bulanıklaşması meydana gelirken, aldoz redüktaz eksikliğinde lensin saydam kaldığı tespit edilmiştir (Weingeist ve ark 2000, 2001).

1.4. Fizyolojisi

Lens yapısı incelendiğinde % 66'sının su olduğu belirtilmiştir. Tunika vaskulosa lentis, canlılık intrauterin döneminde, lensin beslenme görevini yerine getirmektedir. Tunika vaskulosa lentis, doğumdan hemen önce emilerek yok olur ve doğumdan sonra lensin beslenme görevini humor aquosus devir alır. Ayrıca lensin biyokimyasal reaksiyonlar neticesinde oluşan metabolik artıkları da humor aquosus içine atılır (Özçetin 2005).

Canlıda yaşın ilerlemesi ile beraber lens yapısındaki su oranı düşer.

Lens kapsülü, bir bakıma seçici geçirgenlik özelliğine sahiptir. Hemoglobin büyüklüğünde olan proteinleri geçirir ancak serum globulinlerini geçirmez, yine küçük olan kristalinleri geçirir ancak büyük molekül ağırlıklı olan alfa kristalinleri geçirmez. Bu sebeple maddelerin molekül ağırlıkları da lens kapsülünden geçiş için önemli bir faktördür, genellikle 40.000 MW (MikroWatt)'lik proteinleri geçirmektedir (Özçetin 2005).

Lens,. Lens; cornea'dan sonra ikinci optik ortamdır. Işığın kırma gücü insanlarda 19D, köpeklerde ortalama 40–41D'dir (American Academy of Ophtalmology 1990-91). Bu sebeple köpeklerin özellikle katarakt operasyonlarından sonra afak bırakılmamaları, uygun dioptride intraoküler lens yerleştirilmesi daha doğru bir müdahale olur.

2. KONGENİTAL VE GELİŞİMSEL LENS BOZUKLUKLARI

2.1. Afaki

Lensin kongenital olarak bulunmamasına afaki denir. Optik tomurcuk ile yüzey ektoderm arasındaki temasın embriyonel hayatta sekteye uğraması sebebiyle lense oluşturacak ektoderm kalınlaşması şekillenmez (Gelatt 2012).

2.2. Mikrofaki

Yeni doğanlarda, nöral levhanın gelişimi esnasında optik tomurcukta şekillenen düzensizlik sebebiyle lensin olması gereken boyuttan daha ufak şekillenmesine mikrofaki denir. Kongenital lens deplasmanı olan vakaların çoğunda lens-zonül bağlantısında, embriyonik dönemde meydana geldiği düşünülen, aksaklıkların sonucu olarak mikrofaki ve sferofakik (küçük ve küre şeklinde lens) yapıda lens varlığı dikkat çekmektedir (Gelatt 2012).

2.3. Koloboma

Kolobomalar, lens liflerinin genellikle ekvatoryal bölgede kısmen şekillenmemesi sebebiyle oluşan düzleşme veya çentik oluşumu ile karakterize bir lens anomalisidir. Bu anomali tipik, saat altı yönünde ve atipik farklı konumlarda lokalize olacak şekilde, lensin biyomikroskopik muayenesi esnasında rahatlıkla fark edilebilecek tarzdadır. Bu anomalilerin, uvea kolobomaları ile ilişkili olarak ortaya çıktığı da düşünülmektedir. Nitekim bazı olgularda kolobamatöz lens bölgesinde zonüllerin de şekillenmemiş olması bu sebepten kaynaklanmaktadır (Gelatt 2012).

2.4. Lentikonus / Lentiglobus

Lensin ön veya arka kutbunun kongenital olarak konik şekilde prolobe olmasına lentiglobus, küresel (sferik) şekilde prolabe olmasına lentiglobus denilir. Posteriyör lens kapsül ve korteksinin corpus vitreum içine doğru sarktığı posteriyör lentikonus olgusu en sık gözlenen formudur. Bozukluk bilateral ya da unilateral şekillenebilmektedir ve genellikle kongenital katarakt,

kalıcı hyaloit arter, mikroftalmi, retina displazisi, ve optik sinir hipoplazisi gibi diğer göz anomalileri de beraberinde bulunmaktadır. Lentikonus ve lentiglobus olgularını biyomikroskopik muayenede görülmesi mümkündür (Gelatt 2012).

2.5. Persistant Pupillar Membran

Lensin embriyonik hayatta vasküler desteği, tunica vasculosa bulbi tarafından sağlanmaktadır. İristen uzanan pupillar bir membran lensin ön (anteriyör) kısmını, corpus vitreum içindeki hyaloit vasküler sistem ise arka (posteriyör) kısmını desteklemektedir. Doğumdan sonra bu kısımların atrofiye olması gerekirken bazı olgularda kalıcı bir hal alır. Persistant pupillar membran oluşumu genellikle tesadüfen belirlenen kongenital bir göz anomalisidir. Genel anlamda kalıtsal olmadığı düşünölmektedir ancak özellikle bazı köpek ırklarında görülme sıklığının yüksek olması sebebiyle bu anamoliye genetik bir yatkınlığın olabileceği kabul edilir. Bu anamoli değişen derecelerde lentiküler opasite, kongenital katarakt, mikroftalmi ile anteriyör kapsöler ve subkapsöler katarakt gibi bazı göz anomalileri birlikte bulunabil-

mektedir. Bazı olgularda kaybolmuş persiste pupillar membran kalıntısı sebebiyle lensin anteriyöründe, klinik anlamda vizuel kaliteye engel teşkil etmeleri nadir olan, pigmentli noktacıkların şekillenmesi mümkündür. Özellikle Cairn terrier ve Dachshund ırkı köpeklerde buna sık rastlanılır (Gelatt 2012).

2.6. Merle Oküler Disgenezi Sendromu

Merle oküler disgenezi, otozomal çekinik karektere sahip kalıtsal bir sendromdur. Bu sendromun en yaygın olarak Avusturalya çoban köpeğinde görüldüğü bildirilmiştir. Çoklu göz anamolileri; mikroftalmi, mikrocornea, iris/retina/coroid ve-veya sclerada koloboma gibi göz anamolileri ile birlikte görülebilmektedir. Merle genini taşıyan köpeklerden yavru alınmaması bu sendromun önüne geçilmesinde etkin bir tedbirdir. Yine Chow chow ırkı köpeklerde göz anamolisi ile beraber kongenital katarakt oluşumu da muhtemeldir. Nistagmus, entropion, mikroftalmi, persistant pupillar membran oluşumu kongenital katarakta eşlik eden en yaygın göz anamolileridir (Gelatt 2012).

3. KATARAKT

Yunan dilinde “şelale” anlamına gelen “katarakt” tanımı ilk defa M.S. 1018 yılında Constantinus ve ismi bilinmeyen bir okulist tarafından kullanılmıştır (Özçetin 2005).

Lensin veya lens kapsülünün kristalimsi berrak yapısının kaybolup bulanıklaşmasına katarakt denilir. Meydana gelen bu opasiteler farklı lokasyonlarda, yine farklı büyüklüklerde ve şekillerde olabilmektedir. Kataraktlı hastanın yaşı, hastalığın ilerleme hızı ve etiyojisi gibi pek çok faktör değerlendirilerek yine farklı katarakt sınıflandırmaları yapılmaktadır (Maggs DJ ve ark 2008).

Kongenital kataraktlar; doğumla birlikte var olan lens opasiteleridir. Juvenil kataraktlar doğumun ilk yıllarında gelişen katarakt tipleridir. Yaşın ilerlemesi ile meydana gelen katarakt tiplerine ise senil kataraktlar denilir. Lens biyokimyası ve fizyolojik metabolizmasının canlıda var olan sistemik bir hastalığın etkisi sebebiyle bozulması neticesinde oluşan patolojik kataraktlar ise genellikle iki tip sınıflandırmaya tabi olurlar. Bunlara metabolik

kataraktlar ve sindermatotik kataraktlar denilir. Metabolik kataraktlara galaktozemik katarakt, diyabetik katarakt, hipokalsemik katarakt tipleri örnek olarak gösterilebilir. Sindermatotik kataraktlar ise daha çok deri lezyonları seyri esnasında oluşmaktadır (Özçetin 2005).

Metabolik kataraktlar arasında en sık rastlanılanı, diyabetik katarakt tipleridir ve diyabetes mellitus köpeklerde kataraktın majör sebebidir bu tip olguların % 80'inde, onsekiz ay içerisinde katarakt oluştuğu bildirilmektedir (Croix 2008).

Katarakt hastalığının sağaltımı, teknolojinin ilerlemesi sayesinde geçmişten günümüze oldukça önemli gelişmeler kaydetmiştir. Dr. Harold Ridley'in mikroskop kullanarak ve intraoküler lens (İOL) uygulamaya başlamasına kadar, 1949 yılında ekstra kapsüler katarakt ekstraksiyonu (EKKE) tekniği popolarite kazanmamıştır. Küçük ensizyon, intakt bir kapsül mevcudiyeti ile yöntem dünyada yaygınlaşmıştır (Mamalis 2003). İlk defa 1975'te Casamata isimli oftalmolog tarafından camdan lens koyma çabası denense de başarı sağlanamamıştır (Özçetin ve Başar 2005).

1950'li yıllarda ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu yönteminde, göz içi lens implantasyonu mümkün olmasına rağmen, kortikal materyalin alınmasındaki zorluk ve postoperatif inflamasyon oluşması ayrıca arka kapsül opasitesi meydana gelmesi gibi bir takım komplikasyonlar sebebi ile çoğu oftalmolog yine eski yöntem olan intra kapsüler lens ekstraksiyonu tekniğine geri dönmüştür. Ancak 1970'li yıllarda irrigasyon-aspirasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Böylelikle kortikal materyalin daha iyi alınması ve temizlenmesi başarılması ile EKKE tekniği yeniden uygulanmaya başlanmıştır. Zaman içinde geliştirilen bu cerrahi tekniklerdeki amaçlar; ensizyonu küçülterek, dokuya az zarar vermek, sağlam olan dokuları korunmak ve postop komplikasyonları en aza indirmektir. Cornea kesi yeri büyüklüklerine bakıldığında; İKKE'de yaklaşık 12,0mm, EKKE'de 10,5mm'lik kesiler oluşturulmaktadır. Fakoemulsifikasyon (FAKO)'da ise 5,5-7,0mm'lik kesilerden katarakt ekstraksiyonu operasyonları yapılmaktadır (Mamalis 2003). Modern katarakt cerrahisinde, mikro ensizyonlu (MICS) operasyonlar da gerçekleştirilmektedir. MICS'de 1,5mm'den az kesiler

oluşturulmaktadır (Tsuneko ve ark 2001). Ayrıca katlanabilen göz içi lenslerin geliştirilmesi sayesinde bu küçük kesilerden İOL'lerin yerleştirilmesini mümkün kılmış ve 4,0 veya 3,0 mm'lik kesi yerinden ameliyatın gerçekleşmesine olanak sağlanmıştır (Mamalis 2003).

Klasik EKKE tekniği ile FAKO yöntemleri kıyaslandığında bir takım avantajlar ortaya çıkmaktadır. FAKO tekniğinde ensizyonun küçük olması, operasyon esnasında ve posoperatif dönemde oluşabilecek iris prolapsusu, hifema, retina dekolmanı gibi riskleri azaltmaktadır. Ancak ekipmanların pahalılığı, mikrocerrahi tekniğinde manipölasyonun zor olması ve öğrenim süresince bazı komplikasyonların oluşma riskleri gibi bazı dezavantajları FAKO'nun dezavantajlarıdır (Karel 1994).

Katarakt sağaltımında selenyum-vitamin E preparatları, süperoksit dismütaz, karnozin, N-asetil-karnozin, çinko sitrat gibi bazı terapötik ajanların yararlı olabileceği öne sürülse de etkinlikleri ispatlanmamıştır. Antikatarakt ilaç kapsamında insan ve köpeklerde diyabete bağlı oluşan katarakt tiplerinde aldoz redüktaz enzim inhibitörlerinin

yapılan araştırmalarda etkinliği ispatlandığı belirtilmektedir (Gelatt 2012). Günümüzde katarakt sağaltımının en geğerli metodu yine operatiftir.

4. LENS LUKZASYONLARI

Lens lukzasyonları, zonüller ipliklerde çeşitli sebeplere bağlı olarak, anteriyör veya posteriyör yönde kısmi yahut total ruptur şekillenmesi sonucu oluşmaktadır. Primer ve sekonder olarak klasifiye edilmektedir. Primer lens lukzasyonları, özellikle terrierlerde Jack Russell terrier, Parson Russell terrier, ve Tibetan terrier gibi yine pek çok köpek ırkında herediter olarak oluşmaktadır. Bu tip hastalarda erken yaşlarda lens zonüllerinde bozulma meydana gelmektedir. Yapılan histolojik çalışmalarda, lens stabilitesinin azalmasında, anormal yapı gösteren lens proteinlerinin varlığı tespit edilmiştir. Durumun ilerlemesi ile sublukze olan lens, corpus ciliaris'ten tamamen koparak tam lukze olmaktadır. Tam lukze olan lens hareketi ise intraoküler dokulara zarar vererek körlüğe yol açabilmektedir. Sekonder lens lukzasyonları ise glokom, üveit, travma gibi bazı oküler hastalıkların seyri esnasında zonüler ipliklerin yapılarının bozulması ve lensin normal

anatomik lokasyonundan ayrılması sebebiyle oluşmaktadır (Busse 2011).

Anteriyör lens lukzasyonu pupillar blok glokomuna sebep olduğu için acil müdahale edilmesi gereken cerrahi bir durumdur. Anteriyör lens lukzasyonunda, lens ekstraksiyonu için İKLE (İtrakapsüler lens ekstraksiyonu) ve çift el fakoemülsifikasyon cerrahi teknikleri uygulanmaktadır. Ciliary sulcus lens implantasyonu, endoskopik lazer sikloablasyon ve profilaktik lazer retinopeksi de ameliyat sırasında uygulanabilir. Ancak glokom ve retina dekolmanı cerrahi müdahaleye rağmen lens instabilitesinin potansiyel komplikasyonlarıdır (Wilkie ve Colitz 2013). Topikal demekaryum bromür uygulamasının, anteriyör lukzasyondan önce primer lens instabilitesi için cerrahiye bir alternatif olduğu da bildirilmiştir (Binder ve ark 2007). Köpeklerde anteriyör lens lukzasyonlarında transcorneal redüksiyon tekniğinin de diğer cerrahi girişimlere kıyasla başarılı bir alternatif olduğu bildirilmiştir (Keith ve ark 2014).

Posteriyor lens lukzasyonlarında, lensin vitreusa düştüğü olgularda uygulanması gereken operatif yöntem pars plana vitrektomi tekniğidir. Lukze olan lens yumuşak ise vitrektomi probu ile lens kolaylıkla yenilebilir ancak daha sert lenslerde ise pars plana fakofragmentasyon probu ile lensin yenmesi gerekmektedir (Zhang ve ark 2012).

KAYNAKÇA

- Akın, F., Samsar, E. (2005). Anatomi ve Fizyoloji. In: Göz Hastalıkları. Ankara, Medipres matbaacılık, 49-50.
- American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course.1990-1991; 8:102
- Andersan, A.C., Shultz, F.T. (1958). Inherited (Congenital) Cataract in the Dog. Am J Path, 34(5): 965-975.
- Binder, D.R., Herring, I.P., (2007). Gerhard T. Outcomes of nonsurgical management and efficacy of demecarium bromide treatment for primary lens instability in dogs: 34 cases (1990–2004). Journal of the American Veterinary Medical Association, 231: 89–93.
- Busse C. (2011). Eyeing a solution-diagnosis and treatment of canine luxation. <https://www.vettimes.co.uk>.
- Croix, N.L. (2008). Cataracts: When to refer. Top in Companion Anim Med., 23(1):46-50.
- Evciman, T. (2009). Fakoemülsifikasyon Cerrahisinde Kullanılan Farklı Ultrason Modlarının Karşılaştırılması, Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi, 4-32.

- Gelatt, K.N. (2012). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. 2nd Edition. Oxford, Blackwell Publishing, 305-322.
- Karel, F. (1994). Fakoemülsifikasyonda avantaj-dezavantaj, endikasyon-kontraendikasyon. *Türk Oftalmoloji Derneği XXVII. Ulusal Kongre Bülteni*, Antalya, 1,67-69.
- Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R., (2008). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 5th Edition. St. Louis: Elsevier, 276.
- Mamalis, N.J. (2003). Cataract Refractive Surgery, 29: 1049-1050.
- Montgomery, K.W., Labelle, A.L., Metzler, A.J.G. (2014). Transcorneal reduction of anterior lens luxation in dogs with lens instability: a retrospective study of 19 dogs (2010–2013). *Veterinary Ophthalmology*, 1–5.
- Özçetin, H. (2005). Lens, Kataraktlar. In: *Katarakt ve Tedavisi*. 1. Baskı. İstanbul, Scala Basım Yayım Tanıtım Sa. Ve Tic. Ltd. Şti., 3:20-87.
- Özçetin, H., Başar, D. (2005). Katarakt Cerrahisinin Tarihçesi. In: *Katarakt ve Tedavisi*. 1. Baskı. İstanbul Scala Basım Yayım Tanıtım Sa. Ve Tic. Ltd. Şti., 93-100.

- Tsuneko, H., Shiba, T., Takahashi, Y. (2001). Feasibility of ultrasound cataract surgery with a 1.4 mm incision. *J Cataract Refractive Surgery*, 27: 934-940.
- Weingeist, T.A., Liesegang, T.J., Grand, M.G. (2001) Lens and Cataract Biochemistry. American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Abstract Book, 10-17.
- Wilkie, D.A., Colitz, C.M.H. (2013). Surgery of the lens. In: *Veterinary Ophthalmology*, Vol. 2, 5th edn. (eds Gelatt KN, Gilger BC, Kern TK) Blackwell, Ames, IA, 1234–1286.
- Zhang, H.J., Dong, J.Y., Jin, K., Wang, G.H., Xu da L., Huo, M. (2012). Efficacy of Removing Dislocated Lens using Intravitreal Phacoemulsification. *Yan Ke Xue Bao*. 27:34-6.



ISBN: 978-625-7897-39-6