

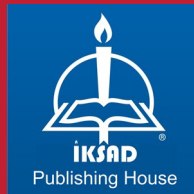


# VETERİNER BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR

**Editörler**

**Doç. Dr. Duygu Neval SAYIN İPEK**

**Dr. Öğretim Üyesi Polat İPEK**



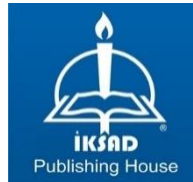
# VETERİNER BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR

## Editörler

Doç. Dr. Duygu Neval SAYIN İPEK  
Dr. Öğretim Üyesi Polat İPEK

## Yazarlar

Doç. Dr. Akın KOÇHAN  
Doç. Dr. Aynur ŞİMŞEK  
Doç. Dr. Burcu GÜL  
Doç. Dr. Duygu Neval SAYIN İPEK  
Doç. Dr. Neriman MOR  
Dr. Öğr. Üyesi Alican BİLDEN  
Dr. Öğr. Üyesi Behzad Mokhtare  
Dr. Öğretim Üyesi Polat İPEK  
Dr. Öğr. Üyesi Sedat GÖKMEN  
Öğr. Gör. Dr. Üyesi İlhan SABANCILAR  
Öğr. Gör. Dr. Ömer Faruk KATANALP  
Arş. Gör. Almina GÜNEŞ  
Dr. Ayşe EKİNCİ YILDIZ  
Besra ÇAKMAK



Copyright © 2023 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 – 2023©  
**ISBN: 978-625-367-192-1**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
July / 2023  
Ankara / Türkiye  
Size = 16 x 24 cm

## **İÇİNDEKİLER**

**ÖNSÖZ**.....1

### **BÖLÜM 1**

#### **DERMATOLOJİK HASTALIKLARDA GÜNCEL TANI YÖNTEMLERİ**

Öğr. Gör. Dr. Ömer Faruk KATANALP

Doç. Dr. Akın KOÇHAN

Besra ÇAKMAK.....3

### **BÖLÜM 2**

#### **DIABETES MELLİTUS'A BAĞLI KARACİĞERDE GÖZLENEN PATOLOJİK BULGULAR**

Dr.Öğr.Üyesi Behzad MOKHTARE.....15

### **BÖLÜM 3**

#### **HÜCRE KÜLTÜRLERİ VE PARAZİTOLOJİDEKİ KULLANIMI**

Öğr. Görv. İlhan SABANCILAR

Dr. Öğrt. Üyesi Alican BİLDEN.....45

### **BÖLÜM 4**

#### **KEDİ ve KÖPEKLERİN AKUT VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALIKLARININ TANISINDA BİYOBELİRTEÇLERİN KULLANIMI**

Besra ÇAKMAK

Doç. Dr. Akın KOÇHAN.....59

### **BÖLÜM 5**

#### **KEDİ ve KÖPEKLERİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARININ TANISINDA BİYOBELİRTEÇLERİN KULLANIMI**

Arş. Gör. Almina GÜNEŞ

Doç. Dr. Aynur ŞİMŞEK.....89

### **BÖLÜM 6**

#### **KLOROKİN VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Dr.Öğr.Üyesi Sedat GÖKMEN

Doç.Dr. Burcu GÜL.....115

**BÖLÜM 7**  
**KÖPEKLERDE GÖRÜLEN ÖNEMLİ PARAZİTER**  
**ZOONOZLAR**

Doç. Dr. Duygu Neval SAYIN İPEK.....129

**BÖLÜM 8**  
**SIĞIRLARDA NEOSPOROSİS**

Doç. Dr. Neriman MOR.....149

**BÖLÜM 9**  
**SOKAK HAYVANLARI SORUNU VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Polat İPEK.....169

**BÖLÜM 10**  
**YIRTICI KUŞLARDA GÖRÜLEN EKTOPARAZİT TÜRLERİ VE**  
**TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

Dr. Ayşe EKİNCİ YILDIZ.....191

## ÖNSÖZ

Son yıllarda gelişen dünyanın beraberinde getirdiği birçok sağlık sorunu, küresel ısınma, doğal afetler, göçler ve pandemiler ülkelerin çok yönlü sağlık araştırmalarına ihtiyacını artırmaktadır. Bu kitap, hayvan sağlığı ile ilgili farklı konuları ele alarak bütüncül bir pencere oluşturan eserlerin bir araya gelmesinden oluşmuştur. Alanlarında uzman akademisyenler tarafından kaleme alınan bu eser Veteriner Hekimliğin tüm alanlarına kaynak oluşturabilecek niteliktedir. Bu eserde emeği geçen tüm yazarlara ve kitabın yazılma sürecinde emeği geçen İKSAD Publishing House çalışanlarına teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Duygu Neval SAYIN İPEK  
Dr. Öğr. Üyesi Polat İPEK



## BÖLÜM 1

### DERMATOLOJİK HASTALIKLARDA GÜNCEL TANI YÖNTEMLERİ

Öğr. Gör. Dr. Ömer Faruk KATANALP<sup>1</sup>  
Doç. Dr. Akın KOÇHAN<sup>2</sup>  
Besra ÇAKMAK<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, omerfarukatanalp@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-3353-1871

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, akin.kochan@dicle.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0199-453X

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, cakmakbesra1@gmail.com, ORCID: 0009-0003-0000-508X





## GİRİŞ

Vücudun en büyük organı olan deri dermis ve epidermis katmanlarından oluşarak vücudu çevresel koşullara karşı koruyan ana temel yapıdır (Venus, Waterman ve McNab, 2010). Derinin bu koruyucu fonksiyonu çevresel alerjenlere, mekanik-travmatik etkenlere ve mikroorganizmalara karşı olduğu bilinmektedir (Gül, 2022). Deri bütünlüğünün bozulmasına sebep olan bu nedenlere (mikroorganizma, alerjenler ve travmatik) karşı oluşan inflamatuvar yanıt sonucu deri hastalıkları meydana gelir (Coatesworth, 2019). Deri hastalıklarının etiolojisinde enfeksiyöz (bakteriyel, mikotik ve paraziter) ve non-enfeksiyöz (gıdasal, hormonlar ve alerjen) nedenler gözlenir (Bilal, 2014). Bu nedenlerin ortaya konulması için çeşitli tanı yöntemleri mevcuttur (Coatesworth, 2019).

## 1. DERMATOLOJİK HASTALIKLARDA TANI YÖNTEMLERİ

Dermatolojik hastalıklarda şüpheli hastalığa özgü anamnez soruları ile spesifik tanı yöntemleri kullanılır (Tablo 1). Kullanılacak tanı yöntemi hastalığın yapısı, hastanın türü, lezyonun boyunu ve lezyon türüne göre değişiklik göstermektedir (Bilal, 2014).

### 1.1. İnspeksiyon Muayenesi ile Tanı Yöntemleri

#### 1.1.1. Wood Lambası

Wood ışığı nikel veya kobalt cam filtreden uzun dalga ultraviyole radyasyon yayan el lambasıdır. Bu cam filtre sadece 320-400 nm dalga boyu arasında bulunan ışınların geçişini sağlar (wood lambası). Kullanımı kolay, ucuz, güvenilir ve hızlı sonuç verdiği için dolayı teknik açıdan önemli bir tanı yöntemidir (Aktürk, 2018). Uygulama sırasında muayene odasının karanlık olması ve kullanıcının karanlığa uyum sağlaması için bir süre beklemesi gerekir. Bununla beraber wood lambasının birkaç dakika ısınması gerekmektedir. Muayene sırasında lamba lezyonlu bölgeden en az 10 cm uzak tutulmalıdır. Lezyonlu bölgeye uygulanan topikal ilaçlar, sabun artıkları, kepekler, tüy veya tozlar yalancı pozitif vereceğinden dikkat edilmelidir. Dermatolojide wood lambasının kullanım alanları kutanöz enfeksiyonlar (bakteriyel ve mikotik) ve pigmentasyon bozukluklarıdır (Tablo 2) (Aktürk, 2018; Bilal, 2014).

**Tablo 1:** Dermatolojik hastalıklarda tanı yöntemleri (Bilal, 2014; Coatesworth, 2019)

<b>Dermatolojik hastalıklar</b>	<b>Tanı yöntemleri</b>
Parazitolojik hastalıklar	Mikroskobik ve makroskobik muayene Bant testi Özgün serolojik testler
Bakteriyolojik hastalıklar	Sitolojik muayene Bakteriyel kültür
Mantar hastalıkları	Wood lambası Trichogram Mantar kültür
Alerjik hastalıklar	Sitolojik muayene Diyet eliminasyonu Alerjik deri testi Serolojik testler
Otoimmün, hormon ve deri tümörleri	Hormon testleri Biyopsi Histopatolojik muayene

**Tablo 2:** Wood lambası kullanım alanları (Aktürk, 2018; Bilal, 2014)

	<b>Tanı</b>	<b>Reflexin rengi</b>
Hiperpigmentasyon	Epidermal melazma	Kontrast veya pigmentasyonda belirginleşme
	Dermal melazma	Kontrastta belirgin artış yok
	Mikst tip melazma	Bazı alanlarda artış bazı alanlarda değişiklik yok
	Wood ışığı ile görünmeyen melazma	Değişiklik yok
Enfeksiyonlar	Psödomonas enfeksiyonları	Yeşil
	Eritrazma	Mercan kırmızısı
	Propionibakterium acnes	Turuncu-kırmızı
	Dermatofitler	Mikrosporiumlar mavimsi-yeşil <i>Trichophyton schoenleini</i> : açık mavi

### 1.1.2. Nikolski İşareti

Bu tanı metodu ilk olarak Dr. Pyotr Vasilyewich Nikolsky (1858–1940) tarafından tanımlanmıştır. Lezyonel bölgede, etkilenen deride veya normal deride parmakla teğetsel basınç uygulayarak ortaya konur. Bu basınç basal tabakadan epidermal katmanın ayrılması ile sonuçlanır. Pemfigus vulgaris ve toksik epidermal nekrolizisin tanısında kullanılır (Bilal, 2014; Dong, Angus, Scarampella ve Neradilek, 2016).

### 1.1.3. Tarama Testi

Deri üzerinde ektoparazitlerin tespiti sırasında kullanılan yöntemdir. Bir tarak yardımıyla kıllar ve deri döküntüleri taranarak ıslak beyaz kâğıt veya pamuk üzerine dökülür. Bir süre sonra pire dışkıları kan lekesinde bırakır, toz veya yabancı cisimler gri renkte görülür (Bilal, 2014).

### 1.1.4. Diaskopy

Eritematöz lezyonların ayırımında kullanılan bu metotta lezyonlu bölgeye bir lam bastırılır. Bastırılan lam mikroskop altında incelenir. Beyaz renk gözlemlenmesi vazodilatasyonu belgeler ki bu da ürtiker olarak tanımlanır. Beyaz renk oluşmaz ise vazculitis (ekimotik hemoraji) olarak kalır (Bilal, 2014; Coatesworth, 2019).

### 1.1.5. Dermoskop

Dermoskopi (dermatoskopi mikroskobu), ışıklı bir kamera yardımıyla çıplak gözle görülemeyen deri yapısı ve lezyonların görselleştirilmesini sağlayan non-invazif bir tekniktir. Bu teşhis aracı, kıl folikülü, epidermis ve dermis seviyesindeki deri lezyonlarını büyütür mikroskobik histopatolojik değerlendirmeyi, makroskopik klinik incelemeyle ilişkilendirir. Veteriner hekimlikte dermoskopi hayvanların deri üzerinde dermatofitozlarını ve tipik alopesiyi değerlendirmek için kullanılmıştır (Dong ve diğerleri, 2016; Tomich, Pieper ve Stern, 2018; Zanna ve diğerleri, 2017).

### 1.1.6. Trichogram

Kıl kökü, gövdesi ve sivri uçları parmaklar veya pens ile çekilerek mikroskop altında incelenmesine dayanan bir yöntemdir. Bu yöntem içim minarel yağ, lam ve lamele ihtiyaç duyulur. Kullanımı kolay ve hızlı olduğundan sıklıkla tercih edilir. Trichogram demodikozis, mantar enfeksiyonları, foliküler displazi ve sebaceous adenitis tanısında kullanılır. Deri üzerinden alınan kıl örneklerine minarel yağ dökülerek 100'lük objektifte incelenir. Kıl köklerinde, gövdesinde ve uçlarında foliküller kastlar görülmesiyle tanı konulabilir. Ancak foliküller kastlar tipik olmadığından dolayı ayırıcı tanı yapılamaz (Bilal, 2014; C. Negoită ve V. Negoită, 2021; Serrano-Falcón, Fernández-Pugnaire ve Serrano-Ortega, 2013).

### 1.1.7. Asetat Bant Yöntemi

Deri ve kıllar üzerine ince yapışkan bant uygulaması ile ektoparazit tespiti yapılan bir yöntemdir. Kıllar makas ile kısaltılıp yapışkan bant deri üzerine bastırılır ve birkaç dakika sonra deri üzerinden sökülerek mikroskopta incelenir. Bu yöntemle genellikle cheyletiellosis, uyuz ve pire tanısı konulabilmektedir (Colombo ve diğerleri, 2023; Dumitrache, Györke, D'Amico ve Mircean, 2021; Gökalp ve Kırbas, 2020).

### 1.1.8. Deri Kazıntısı

Deri Kazıntısı deri ve kıllardaki uyuz ile mantar teşhisinde kullanılan metottur. Yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel kazıntılar mantar izolasyonu için kullanılırken derin kazıntılar uyuz tanısında kullanılır (Bilal, 2014; Turgut, 2002). Derin deri kazıntısı lezyonlu bölgenin bitişinde kanayana kadar kepek, kabuk veya kıllar kazınarak alınır. Alınan kazıntı örnekleri %10-30'luk potasyum hidroksit veya sodyum hidroksit içinde yaklaşık yarım saat bekletildikten sonra mikroskop altında incelenir. İnceleme sonunda mikroskopta uyuz etkenlerinin görünmesi ile tanı konur (Gül, 2022).

### 1.1.9. İmmüno Floresan Tekniği

İmmüno floresan, proteinler gibi çeşitli hücresel antijenleri görselleştirmek için floroforları kullanan bir tür immünohistokimya tekniğidir (Fındık Güvendi, 2011). Direkt immüno floresan, indirekt immüno floresan ve kompleman bağlayıcı indirekt immüno floresan olmak üzere 3 teknik kullanılır (Fındık Güvendi, 2011; Joshi ve Yu, 2017; Mohan, Pai, Rao, Sripathi ve Prabhu, 2008). Bakteriyolojik, mikotik eroziv deri hastalıklarının tanısında kullanılır. Biyopsi ile alınan doku örneğinin içindeki immüno globülinler ve tamamlayıcı bileşenler gibi moleküllerin saptanarak oluşum bölgesinin enflamatuvar hücre infiltratının varlığını, yoğunluğunu, bileşimini ve diğer ilişkili bulguları ortaya çıkarmaya yardımcı olur. Biyopsi örneğindeki bulguların kombinasyonu temelinde ayırıcı tanı oluşturulur (Pohla- Gubo, Krause ve Hintner, 2011).

## 1.2. Kültür Testleri

### 1.2.1. Bakteri Kültür Testi

Bakteriyel kültür testleri daha çok bakteriyel direnç, Pseudomonas kaynaklı otitis veya dermatitis olgularında yapılmaktadır. Yüzeysel pyoderma olgularında kültür yapılmazken derin pyoderma olgularında veya antibiyotik dirençli olgularda kültür yapılır. Bakteriyolojik kültür tekniğinde swap ve transport ortamına ihtiyaç vardır. Püstüllerden örnek alımı steril kanül kullanılarak içerik aspire edilmektedir. Fistül veya furunküllerden örnek alınırken deri yüzeyi alkol ile temizlenip ve kurumaya sağlandıktan sonra örnekler alınır. Alınan örnekler özgün inkubasyon ortamına ekilir. Anaerob bakteri kültürü yapılacaksa alınan örnekler derhal anaerobik taşıma ortamına aktarılması gerekir ve en hızlı şekilde laboratuvara ulaştırılması gerekir. Kültür

sonucunda izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir (Bilal, 2014).

### 1.2.2. Mantar Kültür Testi

Mantar olgularının tanısı için kıl örnekleri alınır. Örnekler alınırken örneğin alınacağı yere dikkat etmek gerekir. Çünkü mantar lezyonlarında örnekler daha çok lezyonun çevresinden alınır. Bakteriyel kontaminasyonu engellemek amacıyla %70'lik alkol ile lezyon dezenfekte edilir. Mikolojik test amacıyla steril fırça (Mackenzi) ile lezyon bölgesi taranarak kıl, kabuk ve kepekler örnekleri elde edilir. Wood lambasından yararlanılarak örnekler alınabilir çünkü floresans veren kılların kültür amacıyla pozitif mantar kültürü verme şansını artırmaktadır. Alınan örnekler Sabourand's Medium veya Dermatophyte Test Medium'a ekilerek spesifik koloni ve renk oluşumu izlenir. Sabouraud agar universal gelişme ortamıdır. Kolonilerden alınan örnekler metilen mavisi ile boyanarak filament, spor, makrokonidi ve mikrokonidi ayrımı yapılır (Bilal, 2014; Cabanes, Abarca, Bragulat ve Castella, 1996). DTM'de 10 gün içinde gelişim sağlanır ve daha sonra kolonilerden identifikasyon işlemi yapılır. Makrokonidilerin mikroskopik identifikasyonu patojenik dermatofitlerin doğrulanması, tür ve genomunun saptanması ile enfeksiyon kaynağının bulunması için zorunludur. Kültürlerin hepsi 21 gün içinde izlenmesi gerekir. Tedavi denemesinde bulunulmamış enfeksiyonlardan hazırlanan kültürler 5-10 gün içinde pozitif çıkmaktadır. Ancak tedavi yapılmış olanlarda 21 günden önce üreme gerçekleşmez. *Microsporum canis* kolonileri Sabouraud's agarda üstten soluk sarı, alt yüzden sarı-portakal rengindedir. Bütün mantar kolonilerinin Roth's tekniği kullanılarak mikroskopik olarak muayene edilmesi ve microconidia ve macroconidia'ların ortaya konması gerekir (Bilal, 2014).

## 1.3. Allerjik Muayene Testleri

### 1.3.1. İntradermal Test

Intradermal testler, kedi ve köpeklerde artan deri ve solunum sistemi hastalıklarının ortaya çıkışına paralel şekilde veteriner hekimlikte kullanımı artmaktadır. IgE gibi spesifik bir antikora bağlı antijen mast hücreleri veya bazofil membranlarına bağlandığında tip 1 hipersensivite gelişimi şekillenir. Mast hücrelerinin degranülasyonu sonucunda vazoaktif mediatörler (histamin, heparin, kalikrein, bazı enzimler ve nötrofilik kemotaktik faktörler (NCF) serbest hale geçmektedir. Hücrelerde ise allerjen-antikor teması sonucunda bazı mediatörler (leukotriene, B4, C4, D4 ve E4), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve değişik prostoglandinler açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan bu mediatörler efektör hücreler üzerinden düz kaslarda kontraksiyon, kapiller damarlarda dilatasyon ve permabilite artışına yol açarak perivasküler dokuda ödem ve bronş bezlerinde sekresyon değişikliği ile sonuçlanır (4). Allerjik deri testleri uygulanmadan en az iki hafta önce Kortikosteroid, trankilizan, sedatif,

immunsuppressive ve antihistaminik ilaçların kullanımına son verilmelidir. Test uygulanmadan önce enjeksiyon yerleri işaretlenir. Her noktaya 0.1 ml test allerjen çözeltisi 2-2.5 cm uzunlukta tüberkülin enjektörü iğnesi ile deri içine enjekte edilir. Negatif kontrol izotonik fosfat çözeltisi, pozitif kontrol (H-histamin) ise %0.01'lik histamin içerir ve kontrol çözeltileri de deri içine enjekte edilir. Test sonuçları enjeksiyondan 15-20 dakika sonra yorumlanır. Negatif kontrol ile pozitif kontrol kalınlığı toplamı (N+H) ½'sinden fazla artışlar pozitif olarak değerlendirilir (Bilal, 2014; Kim, Kang ve Park, 2011).

### 1.3.2. Prick Test

Yaşadığımız çevre koşullarında kedi ve köpekler birçok allerjen maddeye maruz kalmaktadır. Bu allerjen maddeleri tespit etmek amacıyla kullanılan testlerden biri prick testtir. Prick testinde en sık kullanılan allerjen maddeler; ev tozu akarları, küfler, bitki polenleri, tüy, ilaçlar ve gıdalardır (Kutlubay, Pehlivan, Engin ve Serdaroğlu, 2012). Prick testinin uygulamasında test çözeltisi damlalık yardımı ile daha önceden tıraşı yapıp hazırlanmış olan test bölgesine damlatılır. Lanset (prick lanset) veya iğne ucu ile çözeltinin deriye girmesini sağlamak amacıyla epidermis delinerek hafifçe kaldırılır. 15 dakika sonra damlalar silinip ve test reaksiyonu okunur (Bilal, 2014; Kutlubay ve diğerleri, 2012). Değerlendirmede ikincil bir şişlik oluşup oluşmadığı (wheal: sınırlı ödem oluşumu ve kalınlaşma: Ürtiker) araştırılması gerekir. Hipersensivite reaksiyonu ile ilişkili olan kabartıların milimetre cinsinde ölçümü yapılır. Negatif ve pozitif kontrol (histamin) sonuçları karşılaştırması yapılır. Alerjik reaksiyon sonucunda oluşan şişlik histaminden ileri gelen şişliğin en az %50'si kadar olması gerekir. Kızarıklık oluşumu (eritem) ve palpasyonda deri altı bağdoku infiltrasyonunun araştırılması gerekir. İntrakutan testte zayıf pozitiften, histaminli pozitif kontrol teste kadar üç artıdan (+++), beş artıya(+++++) kadar oluşan şişkinliklerin derecelendirmesi yapılır. Başlangıçta oluşan şişlikler 5-10 dakika içinde kaybolur. Pozitif test sonuçları 15-30 dakika içinde belirgin şekilde ortaya çıkmaya başlar (Bilal, 2014).

### 1.3.3. Rast ve ELSA testleri

Rast ve ELISA testleri kan serumunda mevcut olan allerjene spesifik IgE'leri saptamak için amacıyla yapılır. Rast ve ELISA testleri intradermal allerji testleri uygulanmış hayvanlarda yapılmamaktadır. Endoparazitismus'lu hayvanlarda IgE konsantrasyonunun yüksek oluşu testin yanlış pozitif sonuç vermesine neden olacağı için değerlendirme yapılamaz. Bu iki testle IgG konsantrasyonu saptanamamaktadır (Bilal, 2014).

### 1.3.4. Patch Test (Epikutan Test, Flaster Test)

Alerjik kontakt dermatitis tanısı amacıyla patch testi kullanılmaktadır. Patch testin uygulamadan önce derinin tıraşı yapılır. Daha sonra vazelin içinde

seyreltilmiş veya sıvı formda bulunan allerjenler flaster üzerine konulduktan sonra derinin semptom göstermeyen kısımlarına çift taraflı olarak yapıştırılır ve 48 saat sonra değerlendirme yapılır. Pozitif reaksiyon olarak test yerlerinde eritem, ödem ve kaşıntı araştırılır. Testin yapılacağı deri alanı daha çok flasterin kolay tutturulması için sırt bölgesi seçilir ve bu alanlarda seborrhoe veya dermatitis lezyonlarının olmaması gerekir. Test alınacak hayvanlarda glukokortikoid veya benzeri bağışıklık baskılayıcı ilaçların uygulanmamış olması gerekir (Bilal, 2014; Kutlubay ve diğerleri, 2012).



**KAYNAKÇA**

- Aktürk, AŞ. (2018). Wood Lambası. *Güncel Dermatoloji Dergisi*, 3(1), 27-29.
- Bilal, T. (2014). *Kedi - Köpek Deri Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri
- Cabanes, F. J., Abarca, M. L., Bragulat, M. R., & Castella, G. (1996). Seasonal study of the fungal biota of the fur of dogs. *Mycopathologia*, 133, 1-7.
- Coatesworth, J. (2019). *Small Animal Dermatology: What's Your Diagnosis?*. John Wiley & Sons.
- Colombo, M., Morelli, S., Sacra, M., Trezza, G., Paoletti, B., Traversa, D., & Di Cesare, A. (2023). An Uncommon and Severe Clinical Case of *Sarcoptes scabiei* Infestation in a Cat. *Pathogens*, 12(1), 62.
- Desiandura, K., Hermawan, I. P., & Wardhani, H. C. P. (2023). Acute Moist Dermatitis with Thrombocytopenia in Cat Acute Moist Dermatitis dengan Trombositopenia pada Kucing. *Jurnal Sain Veteriner*, 41(1).
- Dong, C., Angus, J., Scarampella, F., & Neradilek, M. (2016). Evaluation of dermoscopy in the diagnosis of naturally occurring dermatophytosis in cats. *Veterinary dermatology*, 27(4), 275–e65.
- Dumitrache, M. O., Györke, A., D'Amico, G., & Mircean, V. (2021). First case report of dermatitis associated with *Leporacarus gibbus* in cat. *BMC veterinary research*, 17, 1-5.
- Findik Güvendi, G. (2011). Deri hastalıklarının tanısında immünfloresan mikroskopi yönteminin önemi.
- Gökalp, G., & Kırbaş, A. (2020). Köpek Demodikozisinde Genel Tanı Ve Tedavi Yöntemleri. *Bozok Veterinary Sciences*, 1(1-2), 51-60.
- Gül, Y. (Ed.). (2022). *Veteriner İç Hastalıklarında: Klinik Muayene Ve Tanı Yöntemleri*. Elazığ: Anadolu Nobel Tıp Kitapevleri.
- Joshi, S., & Yu, D. (2017). Immunofluorescence. In *Basic science methods for clinical researchers* (pp. 135-150). Academic Press.
- Kim, H. J., Kang, M. H., & Park, H. M. (2011). Common allergens of atopic dermatitis in dogs: comparative findings based on intradermal tests. *Journal of veterinary science*, 12(3), 287-290.
- Kutlubay, Z., Pehlivan, Ö., Engin, B., & SERDAROĞLU, S. (2012). Allerji deri testleri. *Dermatoz*, 3, 102-7.
- Maity, S., Banerjee, I., Sinha, R., Jha, H., Ghosh, P., & Mustafi, S. (2020). Nikolsky's sign: A pathognomic boon. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 526–530.
- Mohan, K. H., Pai, S., Rao, R., Sripathi, H., & Prabhu, S. (2008). Techniques of immunofluorescence and their significance. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 74(4), 415-419.
- Negoitã, C., & Negoitã, V. (2021). Trichogram-A Handle And Valuable Tool In Dermatology Practice. *Scientific Works. Series C, Veterinary Medicine*, 67(2).

- Pohla-Gubo, G., Kraus, L., & Hintner, H. (2011). Role of immunofluorescence microscopy in dermatology. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 146(2), 127.
- Serrano-Falcón, C., Fernández-Pugnaire, M. A., & Serrano-Ortega, S. (2013). Hair and scalp evaluation: the trichogram. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 104(10), 867-876.
- Tomich, L. M., Pieper, J. B., & Stern, A. W. (2018). Comparing dermoscopy and histological examination of normal equine skin. *Veterinary dermatology*, 29(2), 170–e63.
- Turgut, K. (2002). *Kedi Ve Köpek Dermatolojisi*. Konya: Bahçıvanlar basımevi.
- Venus, M., Waterman, J., & McNab, I. (2010). Basic physiology of the skin. *Surgery (Oxford)*, 28(10), 469-472.
- Zanna, G., Roccabianca, P., Zini, E., Legnani, S., Scarampella, F., Arrighi, S., & Tosti, A. (2017). The usefulness of dermoscopy in canine pattern alopecia: a descriptive study. *Veterinary dermatology*, 28(1), 161-e34.



## BÖLÜM 2

### ***DIABETES MELLİTUS*'A BAĞLI KARACİĞERDE GÖZLENEN PATOLOJİK BULGULAR**

Dr.Öğr.Üyesi Behzad MOKHTARE<sup>1\*</sup>

<sup>1\*</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bölümü, Patoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, behzad.mokhtare@dicle.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9075-7239



## GİRİŞ

Metabolik bir hastalık olan Diabetes Mellitus (DM) insülin salgılanmasında, insülin duyarlılığında veya her ikisinde birden gözlenen eksikliklerden kaynaklanmaktadır. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozukluğu ve bununla birlikte, kronik mikro/makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar (retinopati, nöropati, nefropati, koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi) hastalığın ilerleyen dönemlerinde gelişebilmektedir (Bastaki, 2005).

Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında önemli bir role sahip, hayati organdır. Ayrıca glukoneogenez ve glikojenoliz yoluyla kan glukoz seviyelerinin dengelenmesinden sorumludur (Holstein vd., 2002; Tappy vd., 2001) Bu denge Hepatik hastalığın varlığında, glukozun metabolik homeostazisinin'de, insülin direncinde, glukoz intoleransı ve diyabet gibi bozuklukların sonucu bozulmaktadır (Spataro vd., 2006; Nielsen vd., 2005).

Diyabet genetik ve immün yapının neden olduğu bir çok faktörler sonucu, pankreasın  $\beta$  hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun sekresyonundaki yetersizlikten veya insülinin perifer dokularda etkisinin azalmasından ileri gelen, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (Kumar vd., 2000; Aydın, 2008). DM, insülin hormonunun gerçek veya göreceli yetersizliği yanı sıra, diğer hormonların antagonistik etkisiyle de oluşabilir. Bu yüzden, DM çeşitli nedenlere bağlı oluşan sendrom veya heterojen hastalıklar grubunda sınıflandırılır (Kumar vd., 2000; Aydın, 2008). Diyabetli hastaların vücudunda fiziksel bir hastalık gelişmesinin yanı sıra, ruhsal ve sosyal sorunlarda meydana gelebilmektedir (Özkan vd., 1994). Diyabetin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmakta olup kadınlar ve şişmanlarda daha sık görülür. Bunlara ek olarak gebelik diyabetojen bir faktör olup, fazla hamilelik ve doğum diyabete yatkın kişilerde hastalığın oluşmasına neden olur. Dengesiz ve yetersiz beslenme, enfeksiyonlar, cerrahi operasyonlar, anestezi stresleri ve bilinçsiz ilaç kullanma da diyabetin oluşumunu etkileyen faktörler arasındadırlar (Bağrıaçık, 1997).

## 1. *Diabetes Mellitusun'* Tarihçesi

Diyabetes mellitusun (DM) tarifine ilk olarak M.Ö 1500'lü yıllarda Ebers Papirusunda rastlanmaktadır. Bu Papirus'ta, çok su içme ve bolca idrara çıkmadan söz edilmektedir. Diğer adı tatlı idrar olan bu hastalıkta insanlar genelde şişman olup çok yerler, çok içerler, hızla zayıflar ve idrarlarını tutamazlar. Bu hastalar kuruyarak ve ağızları kokarak ölürlere şeklinde tarif edilmektedirler (Barnett vd., 2008; Çoban, 2019).

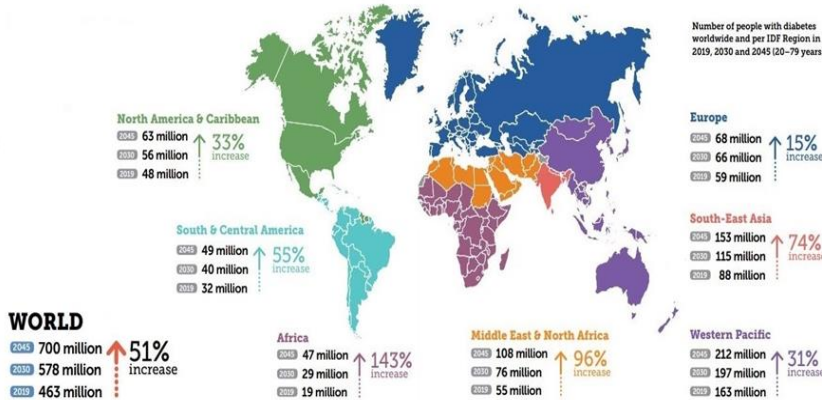
18. yy da William Cullen tarafından, Yunanca'da bol idrar yapma anlamına gelen "Diyabetes" kelimesinin yanına yine Yunanca'da tatlı veya ballı anlamına gelen "Mellitus" kelimesi getirerek Diyabetes Mellitus' ortaya çıkmıştır. 1815'de Chevreul, idrarda şeker olduğunu bulmuş ve bu şekerin "glikoz" olduğunu söylemiştir (Barnett vd., 2008). 1869 yılında 22 yaşındaki Paul Langerhang henüz bir üniversite öğrencisiyken Berlin'de "Pankreasın mikroskopik anatomisine katkılar" başlıklı bir tez yayınladı. 1893 yılında ise Laguesse, Langerhan'ın bahsettiği hücre adacıklarının insülin salgıladığını düşünerek bu adacıklara "Langerhangs adacıkları" adını verdi (Gomez-Contreras vd., 2006; Bayraktar, 2008).

1974'te Lacy ve Lazaron'un adacık kültüründen karaciğer ve peritona aşılama sonucu hayvanlarda kan şekerinin düşmesini bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalardan sonra pankreas transplantasyonu üzerine yoğunlaşan bilim adamları 1966-1988 yılları arasında 1400 civarında pankreas transplantasyonu gerçekleştirmişlerdir. 1982 yılında yapay pankreasın bulunması, diyabetin etyopatogenezinde immünitinin rolünün bulunması ve çeşitli ilaçların bulunması tıp dünyasında sevince yol açsa da günümüzde ağırlıklı olarak yapılan deneysel çalışmalar; pankreas transplantasyonu ve immünoterapi üzerinde yoğunlaştırılmıştır (Barnett vd., 2008; Yenigün vd., 2001; Çoban, 2019).

DM, dünyada oldukça yaygın ve epidemik hale gelmiş bir hastalık olup, prevalansı her geçen gün engellenemeyen bir şekilde artmaktadır (İsmail vd., 2015). Diyabet sıklığının artışı ile birlikte komplikasyonları da artmakta ve her yıl bu kronik komplikasyonlarından dolayı 3 milyon insan ölmektedir. Türkiye'de ise DM prevalansı %13.7 olarak bulunmuştur (Satman, 2010). Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar arasında beşinci sırada yer alan DM etiyojisi oldukça karmaşık olup halen tam bilinmemektedir (Ayhan vd., 2012; Altınova vd., 2011; Eroğlu, 2019).

## 2. Diabetes Mellitus'un Dünyada Yayılma Haritası

2019 – 2045 yılları arasında dünya genelinde tahmin edilen 20-79 yaş arası yetişkin hasta sayısı aşağıda açıklanmıştır (Şekil 2.1), (Federation, I. D, 2019).



Şekil 2.1. 2019 - 2045 dünya genelinde tahmin edilen 20-79 yaş arası yetişkin hasta sayısı.

## 3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırması

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADC)' nin yayınladığı kılavuza göre diyabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır:<sup>33</sup>

- 1- Tip I DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan Q hücre destrüksiyonuna bağlı)
- 2- Tip II DM (insülin rezistansı ile beraber progresif insülin sekresyon defektine bağlı)
- 3- Gestasyonel DM (GDM) (gebelik sırasında tanısı konan)
- 4- Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri: Genetik Q hücre fonksiyon defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi), ilaç veya kimyasal maddelere bağlı (Genuth vd., 003).

Diabetes Mellitusun sınıflandırılması; ilk olarak 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmış olup zaman içerisinde bazı değişikliklere uğrayarak ideal sınıflama 1997 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından yayınlanmıştır. Aynı cemiyet diyabet sınıflandırma kriterlerinin de bazı



düzeltilmeler yaparak 2003 yılında DM'un başlıca dört tipi olduğunu bildirmiştir (American Diabetes Association, 2016).

### **Tip 1 diyabet (İnsüline bağımlı diyabet, Genç tipi):**

Pankreas  $\beta$  hücrelerinin ağır bir otoimmün atak nedeniyle hasarlanması (T lenfositlerin aktivasyonu ile) ve insülinin tamamen eksikliği ya da yokluğu ile karakterizedir (Cheisson vd., 2018). Tip 1 diyabetli hastalar, tüm diyabetik hastaların yaklaşık %5-10'unu oluşturmakta olup çoğunlukla ergenlik dönemlerinde görülürken nadiren erişkinlerde de ortaya çıkabilmektedir (American Diabetes Association, 2010). Hastalığın semptomları; hiperglisemi, glukozüri, susuzluk hissi, beklenmedik kilo kaybı ve halsizlik olarak bilinmektedir (Bally vd., 2015). Tip 1 diyabetin şekillenmesinde otoimmünite, genetik faktörler ve viral enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Virüsler, toksinler, otoimmün antikorlar  $\beta$  hücrelerini tahrip eder ve ardından lenfositlerden salınan TNF- $\alpha$  ve interlökinler ile nitrik oksit sentetaz aracılığıyla L-arjinin- nitrik oksit yolunun uyarılmasına neden olur ve sonuçta hücre içinde nitrik oksit yapımını hızlandırır (Muñoz-Fernández vd., 1992). Aşırı ve kontrolsüz nitrik oksit sentezi oksidatif fosforilasyonu ve glikolizi artırır. Ayrıca trikarboksilik asit siklusunun bazı enzimlerini de inhibe eder. Böylece DNA kırılmalarına neden olarak hücre ölümüne ve otoimmün diyabete neden olur (Lowenstein vd., 1994).

### **Tip 2 diyabet (İnsüline bağımlı olmayan diyabet, Erişkin tipi):**

Tip 2 diyabet; insüline karşı gelişen direnç sonucunda hiperglisemi ile karakterize edilen, metabolik bir hastalıktır. Sayıca normal olan  $\beta$  hücrelerinde insülin sentez, salgı ve depolanmasında bir bozukluk olmamasına karşın, periferik dokularda insüline karşı direnç gelişimi söz konusudur. Hiperglisemi gelişiminden sorumlu olarak, reseptör bozukluğuna bağlı glikoza karşı cevap oluşturmadaki yetersizlik, bu tipin nedeni olarak gösterilmektedir. Tip 2 diyabet; orta yaş ve erişkinlerde daha sık rastlanır ve genellikle bireyler şişmandır. Tüm diyabet vakalarının %80'ini oluşturan Tip 2 diyabet'in toplumdaki sıklığı %2-5 arasında değişmektedir (American Diabetes Association, 2010). Genç yaşta başlayan hiperglisemi, ketozisin yokluğu ve insülin kullanılmadan hipergliseminin düzeltilememesi, erken başlangıçlı Tip 2 diyabetin göstergesidir (Cheisson vd., 2018). Bu hastaların, insülin seviyeleri genellikle normal veya normalden biraz fazladır. Fakat kas, yağ ve karaciğer

gibi dokularında insülinin etkilerine karşı gelişen direnç, normal veya daha yüksek seviyede üretilen insülin hormonunun efektif bir şekilde kullanılamamasına neden olur (American Diabetes Association, 2010).

### **Gestasyonel diyabet (hamileliğe bağlı diyabet):**

Gestasyonel diyabet, hamilelik durumunda ortaya çıkan glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Normalde glikoza karşı duyarlılığın azalmasından kaynaklanan geçici bir durum olup, glikoz toleransının bozulması ile birlikte gebelik sonrasında kalıcı olarak tip 2 DM'ye dönüşebilmektedir. Gestasyonel diyabet tüm anne adaylarının yaklaşık olarak %5-6'sında ortaya çıkar. Hastalığın klinik olarak tanınması çok önemlidir, çünkü diyet ve gerektiğinde insülin tedavisi, gestasyonel diyabete bağlı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Tarama testleri için en uygun dönem, diyabetojenik etkilerin açığa çıktığı gebeliğin 24 - 28. Haftalarıdır (Dirar vd., 2017).

### **Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri:**

Diğer DM tiplerine oranla daha az rastlanan pankreatit, akromegali, Cushing hastalığı ve bazı genetik sendromlara (Klinefelter, Down ve Porfiria) veya atrojenik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan diyabet tipleridir (American Diabetes Association, 2010).

## **4. Diabetes Mellitus'un Etyolojisi**

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonunun eksikliği ya da insülin hormonunun etkisindeki eksikliklerden kaynaklanan ve organizmada bulunan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozukluklardan kaynaklanan kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet, dünya nüfusunun yaklaşık olarak % 3'ünü etkileyen önemli bir hastalıktır. Diyabetin en önemli belirtisi ise hiperglisemi olarak bilinmektedir. Kandaki şeker (glikoz) seviyesinin normalden yüksek olmasına hiperglisemi adı verilir. Yüksek düzeylerdeki glikoz organizmada bulunan proteinlerle birleşir ve kimyasal olarak geri dönüşebilen glikolizasyon ürünlerine dönüşür. Bu dönüşüm kan glikoz düzeyi ile doğru orantılı bir şekilde artış gösterir. Glikozun kan damarlarının duvarlarında ya da intersitisyel dokularda bulunan kollajenle ve diğer uzun ömürlü proteinlerle oluşturduğu glikolizasyon, bir seri kimyasal tepkime geçirdikten sonra geri dönüşümü mümkün olmayan glikolizasyon son

ürünlerine dönüşür. Hiperglisemi devam ettiği sürece bu birikim artmaya devam eder. Diyabette oluşan glikolizasyonun son ürünleri mikroanjyopati, retinopati, nefropati, nöropati gibi önemli komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (Azal, 2018; Cotran vd., 1999).

Tip 1 diyabet otoimmün bir sürece bağlı olup normal kilolu veya zayıf kişilerde insülin yetmezliği ile karakterize iken, tip 2 diyabet fazla kilolu kişilerde insülin direnci ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (Burtis, 1994).

Türkiye’de diyabet görülme oranı bölgesel olarak farklılıklar göstermektedir. Bu farklılık ise % 4.3 ile % 9.6 arasında değişim göstermektedir. Yirmi yaşın üzerinde olan nüfus için ortalama diyabet görülme oranı % 7.2’dir. Türkiye’de bulunan nüfusun ortalama % 3.6’sının diyabetli olmasından dolayı 2.400.000 kişi, dünyada ise 130.000.000 diyabetli hasta bulunması diyabetin sadece bir hastalık olarak tanımlanmaması aynı zamanda ekonomik olarak da bir sorun olarak tanımlanmasına neden olur (Yönem vd., 2006; İliçin vd., 2003).

Tip 1 diyabette rol oynayan otoimmünite  $\beta$  hücrelerine karşı yıllar öncesi başlayan, gelişen, ve hala devam eden saldırı olarak bilinir ayrıca normal koşullarda bu aşamada klinik belirtileri görülmez (Kumar vd., 2000).

Tip 2 DM için başlıca risk faktörleri; 1. Yaşlanma, 2.Cinsiyet, 3.Genetik faktörler, 4.Genetik karışma, 5. Ailevi kümelenme, 6.Genetik belirteçler, 7. Obezite ve vücut yağ dağılımı, 8. Fiziksel inaktivite, 9. Diyet, 10. Cinsiyet hormonları, 11. Alkol ve sigara kullanımı olarak bilinir (Altuntaş, 2001).

İnsülin direnci sadece kas dokusunda görülmez, aynı zamanda yağ dokusunda da görülür. İnsüline karşı oluşan direnç, hiperinsülinemi ile birlikte karaciğer hastalıklarının önemli patofizyolojik temelleri arasında bulunmaktadır (Picardi vd., 2006; Tolman vd., 2007; Hickman vd., 2007). Ek olarak, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hepatit C virüsü (HCV) ve hemokromatozis diyabetli hastalarda sıklıkla görülmektedir (Hickman vd., 2007; Lecube vd., 2004).

Günümüzde, DM laboratuvar ortamında yapılan tanısında şu kriterler kullanılmaktadır:

1. Açlık (bir gecelik) sırasında venöz plazma glukoz konsantrasyonlarının, birden fazla  $\geq 140$  mg/dl ya da daha yüksek seviyelerde saptanması.

2. 75 gr glukoz alımından sonra: I) ikinci saatteki venöz plazma glukoz konsantrasyonunun  $\leq 200$ mg/dl ya da daha yüksek olması. II) en az bir plazma glukoz değerinin iki saatlik test sırasında  $\leq 200$  mg/dl ya da daha yüksek bulunması (Kumar vd., 2000).

### 5. *Diabetes Mellitus*'un Patogenezi

Diyabetin patogenezinde ve komplikasyonlarında bir çok mekanizma öne sürülmüştür. Komplikasyonların temel nedeni olarak serbest radikaller, en çok kabul gören mekanizmalar arasındadır. Bu yüzden tedavide kullanılacak ilaç, antidiyabetik etkisinin yanısıra antioksidan dengeyi de desteklemelidir.<sup>56</sup>

Hastalığın Patogenezinde;

1.  $\beta$  hücre harabiyeti ve fonksiyon bozukluğu,
2. İnsulin direnci,
3. Hepatik glukoz üretiminde artış, gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur (Altınova vd., 2007)

**Tip 1 DM'nin patogenezi;** esas olarak  $\beta$  hücre harabiyeti ve insülin salgısının tam veya tama yakın eksikliği ile karakterize bir hastalıktır (Kumar vd., 2000; Aydın, 2008; Baudry vd., 2002). Bu tip diyabet daha çok çocuk ve gençlerde görüldüğünden juvenil diyabetes mellitus olarak ta tanımlanmaktadır (Kumar vd., 2000; Aydın, 2008). Tip 1 diyabet genelde çocukluk çağında gelişir ve ergenlikte kendini gösterir ya da daha şiddetli hale gelir. Bu durumdaki hastalar hayatlarını sürdürmek için insüline ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle insüline bağımlı DM adı verilir. İnsülin olmadığı zaman, hastalarda akut ketoasidoz ya da koma gibi ciddi komplikasyonlar gelişir (Kumar vd., 2000). İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin gelişmesinde esas rol oynar ve obez bireylerde sık görülmektedir. Adacıkların hücre yıkımından etiolojide de belirtildiği üzere; genetik eğilim, otoimmunité ve çevresel faktörler gibi birbirine bağılı üç mekanizma sorumludur (Baudry vd., 2002).

Tip 1 diyabetin yatkınlık geni, 6. kromozomda majör histokompatibilite kompleksinin sınıf 2 antijenlerinin (HLA-D) kodlandığı bölgede bulunmaktadır. İlgili genlerin tip 1 diyabete olan yatkınlığı ne tür mekanizmalar ile arttığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bununla birlikte sınıf 2 HLA genleri pankreatik  $\beta$  hücre otoantijenine karşı immün yanıt geliştirebilir yada bir  $\beta$  hücre otoantijeni anormal immunolojik bir reaksiyona neden olarak  $\beta$  hücrelerin yıkımını gerçekleştirebilir. Adacıklarda diğer hücre tipleri korunur

iken,  $\beta$  hücreleri seçici bir şekilde yıkımlanır. Sonuç olarak Tip 1 diyabette,  $\beta$  hücre kaybının en büyük nedeni, otoimmünite ve bağışıklık sisteminden kaynaklı hasarlar olarak bilinmektedir (Kumar vd., 2000).

**Tip 2 DM'nin patogenezi;** çok sık rastlanan bir tip olmasına rağmen, patogenezi hakkında çok daha az şey bilinmektedir (Kumar vd., 2000). İnsüline bağlı olmayan bu tipte insülin, hedef hücreler üzerinde etkili olamamaktadır (Aydın, 2008). Tip 2 diyabette iki metabolik defekt söz konusudur; birincisi insülinin  $\beta$  hücrelerinden düzensiz sekresyonu ikincisi perifer dokulardaki insülin cevapsızlığı (insülin direnci). Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde, hiperglisemiye karşı  $\beta$  hücre cevabındaki düzensizlikler, insülin sentezindeki yetersizlikten daha etkin iken, hastalığın daha sonraki dönemlerinde, hafif ya da orta derecede bir insülin eksikliği mevcuttur. Bu, tip 1 diyabettekinden daha az şiddetlidir. Tip 2 diyabetteki insülin eksikliğinin nedeni henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Ancak geri dönüşümsüz bir  $\beta$  hücre hasarı söz konusudur. Tip 1 diyabetten farklı olarak, bu tip diyabette adacık hücrelerinde viral ya da immün sistem kaynaklı bir hasara ait kanıt yoktur.  $\beta$  hücreleri de dahil olmak üzere bütün somatik hücreler genetik olarak yıkımlanmaya yatkındırlar ve bu durum  $\beta$  hücrelerinde azalmaya yol açmaktadır. Kronik hiperglisemi sürekli  $\beta$  hücrelerinde uyarılmaya neden olarak, bu hücrelerde bir yorgunluğun oluşmasını sağlamaktadır. Tip 2 diyabetin gelişmesinde diğer önemli bir faktörün insülin direnci olduğudur. Ancak oluşan bu direncin hücresel ve moleküler reaksiyonları henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. İnsülin reseptörlerinin sayısında bir azalma ve reseptör sonrası sinyallerde düzensizlik vardır. Bu mekanizmalar sonucu oluşan insüline direnç, dolaşımdaki insülinin, glukozun yeterli kullanımını sağlayamamasını, daha uzun süreli hiperglisemi ve pankreatik  $\beta$  hücrelerin daha uzun süreli uyarısı gibi sonuçları doğurmaktadır (Kumar vd., 2000; Baudry vd., 2002). Tip 2 diyabetin oluşumunda obezite son derece önemli bir çevresel faktördür ve bu tip diyabetlilerin %80'i obezdir (Kumar vd., 2000; Bağrıaçık, 1997).

Son zamanlarda, tip 2 diyabetin patogenezinde amilinin rolü ilgi odağı haline gelmiştir. Genel olarak  $\beta$  hücreleri tarafından üretilen bu protein insülin ile birlikte salgılanır. Tip 2 diyabetli hastalarda, amilin  $\beta$  hücreleri dışında, sinuzoidal boşlukta da birikir. Sonuç olarak, tip 2 diyabet; hem bozulmuş insülin salımından hem de organ duyarsızlığından kaynaklanan kompleks ve

multifaktörel bir hastalıktır (Kumar vd., 2000). Kuhad ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; STZ ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda, diyabete bağlı önemli bir mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nöropati ağrının azaltılmasında likopenin olumlu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (Kuhad vd., 2008). Doku donör sıkıntısını aşmak için, bir strateji olarak insülin üreten  $\beta$  hücreleri ya da  $\beta$  hücre benzeri çok sayıda hücreler oluşturmak amacıyla, hücre kültürlerinde adacık hücreleri çoğaltarak sıçanlarda diyabeti iyileştirip iyileştirmeyeceğini incelemek için yapılan çalışmada; adacık hücrelerinin implantasyonu diyabet için umut verici hücresel tedavi yaklaşımı olduğu rapor edilmiştir (Li vd., 2010).

Tip 2 DM'nin patofizyolojisinde; NAFLD'ye neden olabileceği mekanizmalar birleşir ve karaciğer hastalıklarının temelini oluşturur. Karaciğer yağlanması, obezite ve insülin direnci karaciğer hasarına neden olan ortak faktörler arasında sınıflandırılır (El-Serag vd., 2002). Karaciğer yağlanması, hepatositlerde serbest yağ asitlerinin alımının ve de novo lipogenezinin artmasından dolayı hücre içi trigliserit birikiminin bir sonucudur. Aynı zamanda, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin safra salınmasında bir azalma vardır. Karaciğer hasarı, hücresel nekroz ve inflamasyondan ibarettir ve bu bozukluklar, serbest radikallerin ve peroksizomların ortaya çıkmasıyla birlikte trigliseritlerdeki mitokondriyal oksidatif stresinin artmasına da neden olurlar Chalasani vd., 2003, Pessayre vd., 2004).

Mitokondriyal oksidatif stres, adipokinlerin (adipositler tarafından üretilen sitokinler) etkisiyle de artar. Örneğin; aşırı miktarda üretilen leptin ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'dan bahsedebiliriz (Crespo vd., 2001). Düzenleyici bir adipokin olan adiponektinin azaltılması, inflamatuvar adipokinlerin aktivitesini desteklemektedir (Sanyal., 2002). İltihaplanma ve hücre nekrozundan türetilen bu kimyasal mediatörleri adipokinler gibi karaciğer stellat hücrelerin harekete geçirilmesini sağlarlar bu nedenden dolayı kollajen üretimi, bağ doku artışı, büyüme faktörü ve hücre dışı matris birikimi artmaktadır (Bertolani., 2008).

## **6. Diabetes Mellitus'un Klinik Bulguları**

Hastaların önemli bir kısmında hastalığa ait herhangi bir bulgu görülmemektedir. Bu nedenle hasta kan şekerinin belli bir değeri geçmesinden sonra hastalığa ait ortaya çıkan belirtiler ile hekime başvurur. Bazen de hastalık

akut veya kronik komplikasyonlar ile birlikte kendini gösterir. Anemnezde hastaların ailesinde çoğunlukla var olan diyabet öyküsü görülmektedir. Hastalığın ortaya çıkış yaşı genellikle 40 yaşın üzerindedir. Hastaların yaklaşık %85'i obezdir ve bu obezlik abdominal bölgesinde daha sık görülmektedir. Bazı olgularda kısa sürede fazla kilo artışı ile bozulmuş glukoz kalıcı diyabete dönüşebilir (Milli vd., 2000).

### 6.1. Karakteristik Klinik Bulguları

20 yaşından önce başlayan Tip 1 diyabetli hastalarda; kronik hiperglisemi, poliüri, polidipsi, polifaji ve ketoasidoz görülür (Kumar vd., 2000). Plazmada glukoz konsantrasyonunun artmasıyla böbrek glomerüllerinin glukoz için eşiği olan 180 mg/dl'yi aşması sonucu plazma glukozu idrara geçer ve böylece oluşan osmotik diürece'ye bağlı poliüri gelişir. Polidipsi'de poliüri nedeniyle oluşan hiperosmolariteye bağlıdır (Yenigün vd., 2001; Goldman vd., 2004). İnsülin eksikliğinde kas ve yağ dokusu tarafından glukozun emilimi azalır veya tamamen yok olur. Ayrıca karaciğerdeki yedek glikojen depolarında azalmaya başlamasıyla birlikte ağır açlık hipoglisemi ve glukozüri gelişir. Glukozüri ozmotik diüresi başlatarak, poliüriye sebep olur. Bu durum ağır su ve elektrolit kaybına yol açarak susama merkezlerini harekete geçirir ve polidipsi meydana gelir. Polifaji ise, insülin eksikliği sonucu proteinlerin ve yağların anabolizmadan, katabolizmaya doğru yön değiştirmesi ile ortaya çıkmaktadır. Artmış iştahaya rağmen, katabolik etkiler sonucu kilo kaybı ve kas zayıflığı meydana gelir. Tip 2 diyabetli hastalarda da poliüri ve polidipsi görülür. Fakat bu hastalar genelde tip 1 diyabetli hastalardan daha yaşlı (40 yaş üzeri) ve daha şişmanlardır (Kumar vd., 2000).

DM pankreastaki patolojik değişiklikler langerhans adacıkları ile ilgilidir ve olguların %20'sinde genel histolojik yöntemler ile herhangi bir morfolojik değişiklik gösterilemez. Çoğu kez adacıklardaki değişiklikler hafiftir ve hastalığın klinik şiddeti ile bir ilişkisi yoktur (Kumar vd., 2000; Anderson vd., 1986). Diyabette, pankreasta makroskopik bir değişiklik görülmesi çok ender olup bazen pankreas küçük (35 gr altında) bulunabilir. Makroskopik olarak fibrozis saptanabilir, ama lipomatozis önemli derecede değildir. Pankreas taşı bulunur veya bulunmaz. Diyabetle birlikte hemosiderin birikmesine bağlı olarak, pankreas pas gibi kahve renge boyanır. Hem adacıkların  $\beta$  hücrelerinde hem de asinüs hücrelerinde hemosiderin pigmenti birikebilir. Pankreasın 5/6'sı

karsinom veya pankreatitis sonucu harap olursa diyabet oluşabilir. Ancak, langerhans adacıklarının büyük bir kısmı bezin kuyruk bölgesinde yerleştiğinden dolayı etkileşme az olabilir (Kumar vd., 2000; Anderson vd., 1986). Juvenil diyabet ile erişkin çağda başlayan diyabette görülen patolojik değişiklikler arasında belirgin farklılıklar vardır. Juvenil diyabette, adacık sayısında ve boyutlarında azalma görülür. Adacıkların çoğu küçük ve belirsizdir.  $\beta$  hücrelerinde taneciklerin tükenmesi görülür. Bazı olgularda fibrozis ve lökosit infiltrasyonu da görülebilir. Özellikle T lenfositlerden oluşan bu infiltrasyon, tip 1 diyabette daha sık görülür. Erişkin çağda başlayan tip 2 diyabette adacık sayısı genellikle normaldir ve hastaların yaklaşık %20'sinde belirgin bir patolojik değişiklik bulunmaz.  $\beta$  hücreleri normal veya orta derecede azalmıştır. Adacıklarda hiyalin birikmesi gözlenebilir. Erişkin diyabette adacıklarda en sık görülen değişiklik amiloidoz'dur. Adacık hyalinizasyonu denilen amiloid birikmesi, adacık kapiller ağ çevresinde birikir, adacık hücrelerine baskı yaparak onları iten, eozinofilik, amorf bir materyal olarak gözlenir. Daha ileri dönemlerde adacıkları tamamen tıkar. Tedavi edilmemiş, yetersiz tedavi görmüş veya komadaki hastalarda bazen  $\beta$  hücrelerinde vakuolizasyon (glikogenezis) görülür (Kumar vd., 2000; Milli vd., 2000). Adacıkların sayısındaki ve boyutlarındaki artış özellikle diyabetik aneden doğan non-diyabetik yavruda görülen karakteristik bir özelliktir (Kumar vd., 2000).

Pankreas dışındaki diğer organlarda da lezyonlar görülür. Böbreklerde proksimal tubulusların ve henle kulbunun epitelyum hücrelerinde aşırı miktarda glikojen bulunmaktadır. Karaciğerde hepatositlerin sitoplazmalarında depolanmış glikojen miktarının azalmasıyla birlikte, çekirdeklerde glikojen miktarı artabilir ve çekirdekler cam gibi berrak bir görünüme sahiplerdir. Deri, çizgili kas ve kalpte de glikojen içeriği bakımından değişiklik gözlemlenir.<sup>10</sup> Yapılan deneysel çalışmalarda karaciğerde, hafif düzeyde konjesyonlar, hidropik dejenerasyon ve periasiner nekroz şekillenmesi ve periportal alanlarda yangısal hücre infiltrasyonları varlığı rapor edilmiştir (Ozdemir vd., 2009; Abou El-Soud vd., 2007).

Diyabetin uzun süredeki etkileri, progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açar. Bunlar, potansiyel körlüğe gidebilen retinopati, renal yetersizlikle sonuçlanabilen nefropati ve nöropati ile karakterize mikrovasküler komplikasyonlar ve miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter



hastalıklarını kapsayan makrovasüler komplikasyonlar olarak 2 gruba ayrılırlar (Genuth vd., 003). Diyabet; vasküler sistemi üzerinde ağır hasarlar bırakır. Aorttan en küçük arterlere ve kapillerlere kadar her çeşit damarı etkileme yeteneğine sahiptir. Küçük kan damarlarını tutan damar lezyonları (diyabetik mikroanjiopati) bu hastalıkta çok yaygındır. Bu değişiklikler kapillerlerin bazal membranlarında diffüz kalınlaşması ile kapiller ve arteriol duvarlarında madde artışıdır. Aortta, büyük ve orta çaplı arterlerde hızlı ve şiddetli ateroskleroz gelişir (Kumar vd., 2000). Hipertansiyon ve lipid metabolizması bozuklukları diyabetli bireylerde yaygın olarak görülür (Genuth vd., 003). Aterosklerotik lezyonlar hem erken yaşta görülebilir hem de daha ağır seyir edebilir. Ateroskleroza bağlı kroner arterlerin etkilenmesi ile miyokart enfarktüsü, bacak damarlarının etkilenmesi ve alt ekstremitelerde ve parmaklarda gangren görülebilir (Kumar vd., 2000). Kardiyovasküler komplikasyonlar tip 2 diyabetli hastaları arasında en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (Laasko vd., 1997). Diyabetli bireylerde koroner arter hastalığı 2 - 4 kat artmış olup, bu artış çeşitli etnik ve ırk gruplarını kapsayan birçok çalışma sonucu ortaya konulmuştur (Pyörälä vd., 1987).

Diyabetik nöropati; diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diyabetin seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen periferik sinir tutulumudur (Fiçicioğlu vd., 1994). Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunur iken, 20 yılın sonunda bu oran %50'ye ulaşmıştır. Diabetes mellitus'ta nöropati prevalansı %5 ile %60 arasında görülmektedir (Said, 1996).

Diyabetik nefropati, diyabetin etkilediği hedef organlardan biri olan böbreklerin hasarı ve böbrek yetmezliği sonucu gelişir ve bu hastalığa bağlı ölüm nedenleri arasında myokardial enfarktüstten sonra ikinci sırada yer alır. Glomeruler lezyonları; aterosklerozis, nekrotizan papillit ve pyelonefrit olarak bilinmektedir (Kumar vd., 2000; Genuth vd., 2003). Glomerülüslerdeki kapillar, tüm damarın bazal membranları boyunca kalınlaşma gösterirler. Diffüz glomerüloskleroz, mezangial hücre proliferasyonu ve beraberinde mezangial matrik diffüzünde artış görülür. Bu artış her zaman bazal membran kalınlaşması ile ilişkilidir. Diyabetin en önemli ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati ilk defa 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından ortaya konulmuştur (Yenigün, 2001; Orhan, 2001). Diyabetik nefropati Genellikle böbrek yetersizliği ile sonuçlanır ve son dönem

böbrek yetersizliğine yol açan en önemli nedenler arasında sınıflandırılır (Çorakçı, 2003). Diyabetik nefropati tip 1 veya tip 2 DM vakalarının %30-50'sinde görüle bilmektedir. Diyabetik nefropati insidansı ve prevalansı son yıllarda artarak nefropatisi olan tip 2 DM hasta oranı tip 1 DM hastalarında görülen orana yaklaşmaktadır (Ritz vd., 1999).

Diabetes mellitus'ta en belirgin lezyonlu tübüler, proksimal tübüllerin distal bölümü ve henle kulpunun çıkan kısmındaki epitel hücrelerinde görülmektedir. Renal tübülerdeki hücreler glukoz seviyesinin renal eşiğinin üzerine çıkmasıyla glukozu aşırı miktarlarda resorbe edip glikojen olarak biriktirirler (Huether vd., 1994). Vardı ve arkadaşları özellikle korteksin medullaya yakın bölümlerinde tübül epitel hücre sitoplazmasında farklı çaplarda yoğun PAS(+) glikojen birikimine rastladıklarını ve melatonin verilen grupta ise tübüler glikojen miktarı diyabet grubuna göre azaldığını ve STZ verilen grupta izledikleri hidropik değişiklikleri gösteren hücre şişmesi ve intrasitoplazmik vakuolizasyon, melatonin grubunda hafiflemiş olduğunu çalışmalarında bildirmişlerdir (Vardı vd., 2005). Bu bulgular ile uyumlu olarak Cam ve arkadaşları da diyabetik sıçanlarda izlenen diffuz hidropik değişikliklerin, melatonin grubunda sadece belli alanlarla sınırlandığını bildirmişlerdir (Cam vd., 2003). Patolojik olgularda ve deneysel diyabetik nefropatide ekstrasellüler matriks bileşenlerinin birikimi ile oluşan glomerular ve tübüler bazal membran kalınlaşması çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Cam vd., 2003; Lehman vd., 2000).

Yaşlı hastalarda periferik nöropati oluşumu daha sık görülmektedir ve periferik sinirlerde myelin kaybı alanları görülür. En sık olarak alt ekstremitelerde periferik simetrik nöropati meydana gelir. Yaygın görülen nöropati formu distal duyu ve otonomik polinöropati olarak bilinir. Bu durum hem motor hem de duyu fonksiyonlarını etkiler (Kumar vd., 2000; Rosenbloom vd., 2006). Ayrıca barsak ve mesane fonksiyonlarında bozulmalara ve seksüel impotansa neden olabilir. Beyinde gelişen mikroanjiyopatiler nöronal dejenerasyona yol açmasıyla birlikte serebrovasküler enfarktüsler ve beyin kanamalarına da neden olabilir (Kumar vd., 2000; Rosenbloom vd., 2006).

Diyabetli hastalarda göz lezyonları retinopati, katarakt oluşumu ya da glokom sık gelişir. Görme bozukluğu ve bazende tam körlük, uzun süreli diyabetin en korkulan sonucudur (Kumar vd., 2000; Rosenbloom vd., 2006;

Aiello vd., 1995). Proliferatif retinopati özgün bir diyabet lezyonu olmasıyla birlikte birçok oftalmolojist tarafından diyabet için diagnostik olarak da kabul edilen önemli bulgudur. Proliferatif retinopatide bozukluk olarak retinada yeni damar oluşumu ve fibrozis gelişir ve olguların %25'inde körlük ile sonuçlanır. Non proliferatif retinopatide ise intraretinal yada preretinal kanamalar, mikro anevrizmalar, venöz dilatasyonlar, retinal eksudasyon, ödem ve retinal kapillerlerde kalınlaşma gibi bozukluklar şekillenir ki mikroanjiopati gelişir (Kumar vd., 2000; Aydın, 2008). 20 yıldan daha uzun süre tip 1 diyabetli hastaların hemen hemen hepsinde ve tip 2 diyabetli hastaların %60'dan fazlasında değişik derecelerde retinopati görülmektedir. Günümüzde, gelişmiş ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, diyabetik retinopati en sık körlük nedenleri arasında görülmektedir (Adamis vd., 1994). Glokom DM popülasyonunda DM olmayanlara oranla 1.4 kat daha fazladır (Klein vd., 1984). Deri lezyonları olarak bu hastalarda sıkça pruritus vulva ve deri enfeksiyonlarının şekillenmesi görülür (Kumar vd., 2000; Aydın, 2008).

Morbidite ve mortalite açısından, DM tüm diğer pankreas hastalıklarını geride bırakacak özelliklere sahiptir (Kumar vd., 2000). Tipi ne olursa olsun, uzun süreli diyabetin morbiditesi; mikroanjiopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca myokardial infarktüs, serebrovasküler gelişmeler, bacakta gangren ve böbrek yetmezliği gibi ateroskleroz kaynaklı olaylar hayatı tehdit eden DM'nin önemli diğer komplikasyonlardır. Deneysel ve klinik bulguların çoğu, diyabetin komplikasyonlarının metabolik dengesizliklerin, özellikle de hipergliseminin sonucu olduğunu göstermektedir. Diyabetik hastalar deri enfeksiyonlarına, tüberküloz, pnömoni ve pyelonefrite ileri bir duyarlılığa sahiptirler ve bu tür enfeksiyonlar diyabetli hastaların % 5'inde ölüme ile sonuçlanabilir. Bu hastalıklar nedeniyle tip 1 diyabetli hastalarda, tip 2 diyabetli hastalara göre daha sık ölüm görülmektedir (Kumar vd., 2000; Mokhtare vd., 2015). Tüm bu komplikasyonlar hem tip 1 hem de tip 2 DM' de görülebilmekte olup, sadece bazı farklılıklar sergilerler. Tip 2 DM'li hastaların mortalitesinde en çok etkili olan makrovasküler komplikasyonlar iken, tip 1 DM'li hastalarda nefropatiye bağlı oluşan kronik böbrek yetmezliği ölümlerin büyük oranda nedenidir. Diabete mellitus hastaların immün savunma mekanizmaları genellikle bozulmuştur. Hiperglisemi ve asidoz, lökositlerin enfeksiyon bölgelerine

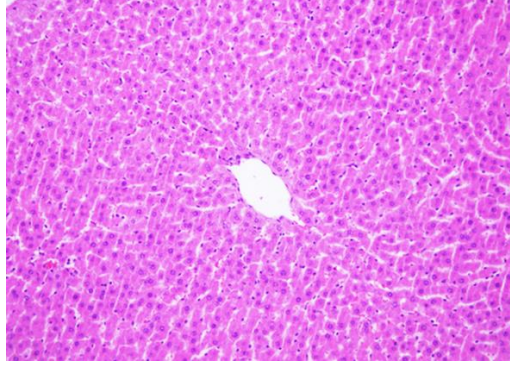
migrasyonunun bozulmasına ve fagositik aktivitelerinin değişmesine neden olur (Kumar vd., 2000; Satman, 2010).

## 6.2. Nekropsi Bulguları

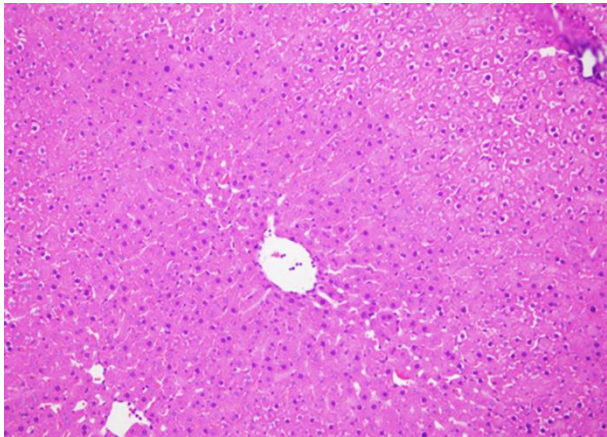
Ötenazi sonrası nekropsileri yapılan sığırcıların organları (pankreas ve karaciğer) herhangi bir makroskopik lezyon olup olmadığını saptamak üzere incelenmiş ve dikkat çekici bir bulgu gözlenmemiştir (Mokhtare, 2015).

## 6.3. Mikroskopik ve Histopatolojik Bulguları

Mokhtare ve arkadaşları, karaciğerinde hidropik dejenerasyon ve periasiner nekrozun yanı sıra hafif düzeyde konjesyon, periportal alanlarda yangısal hücre infiltrasyonların da mevcut olduğunu tespit etmişlerdir (Mokhtare, 2015).

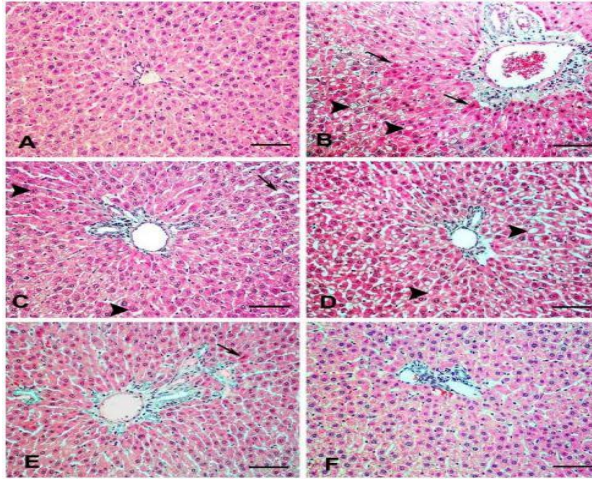


Şekil 1. Normal görünümdeki karaciğer dokusu, HE. 20µm.



Şekil 2. Karaciğerde hidropik dejenerasyon ve periasiner nekroz.  
HE. 20µm.

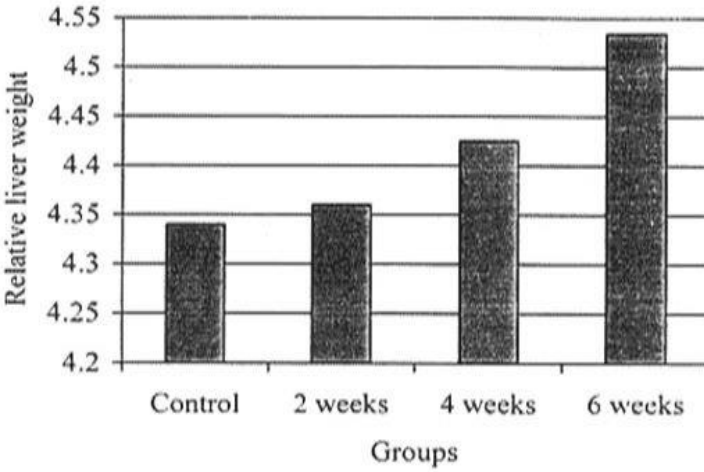
Kontrol grubu sıçanların karaciğerleri normal histolojik görünümüne sahip oldukları gösterilmiştir (Şekil 1) (Şekil 3. A). Diabetes mellitus grubu sıçanlarda ise en belirgin bulguların hepatositlerde yaygın dejenerasyon ve nekroz şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Özellikle periasiner bölgede bulunan hepatositlerin sitoplazmasında tek büyük ya da birden fazla küçük yuvarlak vakoullerin olduğu gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerden dolayı hepatositlerde dejenerasyon ve portal aralıklarda genişlemelerin şekillendiği görülmüştür. Ayrıca portal alanlarda fibrozis, safra kanalı proliferasyonu, yangısal hücre infiltrasyonu ve yer yer çift çekirdekli hepatositlerin olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 2) (Şekil 3. B). Akarboz ile tedavi sonucunda bu bulguların önemli oranda azalmış olduğu tespit edilmiştir. (Şekil 3. C). İlk tedavi gurubu olan MP1 (100 mg/kg) grubunda hepatositlerin sitoplazmasında vakoulasyonların şekillendiği görülür iken (Şekil 3. D), MP2 (250 mg/kg) grubunda ise hepatositlerde hafif nekroz ve remark kordonlarında disosiasyon şekillendiği tespit edilmiştir (Şekil 3. E). MP3 (500 mg/kg) grubunda ise kontrol grubu ile benzer histolojik görünümde olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3. F) (Yaman vd., 2016).



**Şekil 3.** Kontrol grubu (A): Karaciğerin normal histolojik görünümü. Diyabetik grup (B): Hepatositlerde vakuoler dejenerasyon (ok başları) ve nekroz (oklar). DM + Akarboz grubu (C): Remark kordonlarında disosiasyon (ok) ve çift çekirdekli hepatositler (ok başları). MP1 grubu (D): Hepatositlerde vakuoler dejenerasyon (ok başları). MP2 grubu (E): Hepatositlerde hafif dejenerasyon ve nekroz (ok). MP3 grubu (F): Karaciğerin normale yakın histolojik görünümü. (H&E Bar 100 µm).

## 7. Konuyla İlgili Bazı Çalışmalar

Al-Ani ve arkadaşları diyabetik hayvanlarda karaciğer ağırlığının nispi yüzdesinde önemli bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Kontrol grubundaki hayvanlardan, nekropside alınan karaciğerde, herhangi bir histopatolojik değişiklik görülmemiş olup, hepatik lobüller normal boyutta görülmüştür. Ayrıca poligonal hepatositlerin çekirdek ve sitoplazmalarında her hangi bir değişiklik görülmemiştir. Diyabetik hayvanlarda, STZ enjeksiyonundan iki hafta sonra karaciğer, hafif derecede yağlanma, kandan lenfositlerin hafif infiltrasyonu dahil birkaç değişiklik gözlemlenmiştir. Kaç Hafta sonrası, STZ-diyabetik hayvanlarda daha ileri derecede değişiklik göstermişler. Yoğun konjesyon, nekrotik odaklar, hidropik dejenerasyon ve hepatositlerin arasında lenfositlerin toplanması gözlemlenmiştir. Son grupta, mononükleer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, ciddi hidropik dejenerasyon değişiklikleri ve kupffer hücresi hiperplazisi tanımlanmıştır (Al-Ani vd., 2009).



**Grafik 7.1.** Çalışılan dört gruptaki farelerin vücut ağırlığına göre karaciğer ağırlık yüzdesi (karaciğer ağırlığı / vücut ağırlığı \*100)

Özdemir ve arkadaşları<sup>69</sup> tarafından STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda, kan glukozu değeri 200-300 mg/dl arasındaki grup (D1) ile kan glukozu 300 mg/dl'den fazla olan grup (D2) arasında akut döneme ait patolojik değişiklikler incelemiş, pankreas, karaciğer, dalak ve böbrekte diyabetli gruplar ile kontrol grubu arasında dejenerasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı

bir fark ( $p<0.05$ ) bulunduğu, D1 ve D2 arasında ise anlamlı bir farkın bulunmadığını ( $p>0.05$ ) tespit etmişlerdir (Ozdemir vd., 2009).

Diyabetli hayvanların karaciğerinde hidropik dejenerasyon ve periasiner nekroz ile hafif düzeyde konjesyon, periportal alanlarda yangısal hücre infiltrasyonları görülmüştür. Histopatolojik olarak karaciğerde görülen dejeneratif değişikliklere benzer bulgular başka araştırmacılar tarafından yapılan deneysel diyabet çalışmalarında da rapor edilmiştir (Ozdemir vd., 2009; Abou El-Soud vd., 2007).

Aboonabi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada STZ (60 mg/kg, i.p.) ve NA (120 mg/kg, i.p.) kullanılarak deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların (açlık kan glukoz düzeyi  $>126$  mg/dl) karaciğerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında patolojik değişiklikler; sinüzoidal ve merkezi ven dilatasyonu, merkezi ven çevresinde inflamasyon ve hepatositlerde nekrozun geliştiğini tespit etmişlerdir (Aboonabil vd., 2014).

Ismail ve arkadaşları tip 2 diyabet geliştirilmiş sıçanlarda metforminin moleküler ve immünohistokimyasal etkilerini incelemek üzere serum lipid profilini, insülin direnci ile ilgili çeşitli genlerin ekspresyon seviyelerini, karaciğer ve pankreasta meydana gelen histopatolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Tip 2 diyabet oluşturmak için yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlara 35 mg/kg dozda STZ intraperitoneal olarak uygulanmış ve Tip 2 diyabetli kabul edilen sıçanlara (400 mg/kg/gün) metformin 4 hafta boyunca oral yolla verilmiştir. Metforminin diyabetik sıçanlarda, serum lipid profilini normalleştirerek insülin direncine bağlı semptomları düzelttiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca insülin reseptör ve lipid metabolizmasıyla ilgili genlerin (açıl-CoA oksidaz, karnitinpalmitoiltransferaz-1 ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör- $\alpha$ ) ekspresyonunu artırdığını da rapor etmişlerdir. Aynı zamanda metformin uygulamasının hepatosit sitoplazma ve parenkimasında rejeneratif değişiklikleri uyardığı ve ayrıca, insülin salımı ve pankreasın  $\beta$  hücrelerinin rejenerasyonu üzerinde de pozitif etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durum metforminin karaciğer hücrelerin sitoplazmalarında ve parankiminde rejeneratif değişikliklerin uyardığını ayrıca pankreasta tedavinin olumlu sonucu olarak insülin sinyali ile pankreatik  $\beta$  hücrelerinin yenilenmesini bildirmişlerdir (Ismail vd., 2015).

Hamilton en yaygın karaciğer yağlanması neden olabilen diabetes mellitus'ta, hepatositlerin yağ birikimi vasıtasıyla karaciğer ağırlığının %40'ını

içerdiğini bildirmiştir. Bu değer normal olan bir karaciğerde % 5 olarak bilinmektedir (Hamilton, 1987).

Itoh ve arkadaşları, diyabetik hastalarda karaciğerin yağ infiltrasyonunun sirozun erken evresi olduğunu düşünmüşlerdir (Itoh vd., 1979). Falchuk ve arkadaşları ise, diyabetik hastalarda karaciğer yağlanmasına ve bundan dolayı yağlanma fibrozunu saptamışlardır. Onlar hepatositlerin belirgin şekilde şişmiş olduğunu ve bu anormalliklerin yağlı steatoz ve siroz arasında orta derecede bir lezyonu temsil edebileceğini kabul etmişlerdir (Falchuk vd., 1980).

Nanji ve arkadaşları, diyabetli hastaların karaciğerindeki hasarın esas olarak hepatositlerin plazma membranına bağlı olduğunu ve yağ infiltrasyonlu hastalarda aspartat aminotransferazlarda yükselmeye atfedebileceğini ortaya koymuşlardır (Nanji vd., 1986).

STZ diyabetik farelerin kan serumlarında alkalın fosfataz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, bilirubin ve kolesterol düzeylerinin etkinliğini ve bu değerlerin arttığı bilinmektedir (Al-Mashhadany vd., 2000).

Papaccio ve arkadaşları STZ'nin hücrel metabolik oksidatif mekanizmalarını olumsuz yönden etkilediğini ortaya koymuşlardır (Papaccio vd., 2000). Katyara başka bir çalışmada STZ'nin neden olduğu diyabetik sıçanların karaciğer mitokondrisinde oksidatif enerji metabolizması üzerindeki etkisini incelemiş ve solunum aktivitesinde azalmalar tespit etmiştir (Katyare vd., 2004). Lukivskaye ve arkadaşları alloxan ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda karaciğer patolojik değişikliklerini mitokondriyal anormallikler ile ilişkilendirmişlerdir (Lukivskaya vd., 2007). Birçok yazar, diyabetteki karaciğer mitokondriyal disfonksiyonunun, diyabetik hayvanlarda ve hastalarda artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğunu da öne sürmüştür (Kucharska vd., 2000; Bukker vd., 2000).

## 8. SONUÇ

Sonuç olarak Diabetes mellitus hastalığı, ister dünya genelinde ister ülkemizde çok yüksek oranda görülen tam bir tedavisi mümkün olmayan bir hastalık olarak kabul görülmektedir. Diyabetli hastaların yaşam kaliteleri, fiziksel ve psikolojik olarak olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu hastalıkta bir çok komplikasyon şekillenir ancak bunlardan en önemlisi diyabete bağlı gelişen karaciğer hastalıkları olarak bilinmektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı diyabetin karaciğerde oluşturan en önemli bulgularından



biridir. Bu hastalık karaciğer sirozu ve son olarakta karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak her zaman diyabete bağlı karaciğer hatalıkları konusunda tedavi için yeni etkin maddeler ve yöntemlerin gelişimi üzerine çalışmaların yapılması önem arz etmektedir.

## KAYNAKÇA

- Aboonabi, A., Rahmat, A., & Othman, F. (2014). Effect of pomegranate on histopathology of liver and kidney on generated oxidative stress diabetic induced rats. *J Cytol Histol*, 6(1), 2-5.
- Abou El-Soud, N. H., Khalil, M. Y., Hussein, J. S., Oraby, F. S. H., & Farrag, A. H. (2007). Antidiabetic effects of fenugreek alkaliod extract in streptozotocin induced hyperglycemic rats. *J Appl Sci Res*, 3(10), 1073-1083.
- Adamis, A. P., Miller, J. W., Bernal, M. T., D'Amico, D. J., Folkman, J., Yeo, T. K., & Yeo, K. T. (1994). Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 118(4), 445-450.
- Aiello, L. P., Northrup, J. M., Keyt, B. A., Takagi, H., & Iwamoto, M. A. (1995). Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Archives of ophthalmology*, 113(12), 1538-1544.
- Al-Ani, I. M., Al-Mishadani, N. S., Muslih, R. K., & Hamoodi, S. R. (2009). Histological liver changes in streptozotocin induced diabetic mice. *The International Medical Journal of Malaysia*, 8(1).
- Al-Mashhadany, N. D. S. (2000). *Biochemical and Histopathological Studies on liver of Streptozotocin Diabetic Mice* (Doctoral dissertation, M. Sc. Thesis, Al-Mustansiriah Univ. Baghdad, Iraq).
- Altınova, A., Aktürk, M., Balos, T.F., Arslan, M. (2007). Tip 1 Diabetes mellitus ve insülin direnci. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 27:220-223.
- Altınova, AE., Yetkin, İ. (2011). Tip 1 Diabetes mellitus'a yatkınlıkta rolü olabilecek genetik faktörler. *Marmara Medical Journal*, 24:126-130.
- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement\_1), S62-S69.
- American Diabetes Association. (2016). Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, 34(1), 3.
- Anderson, W. A. D., Thomas, M. S. (1986). Synopsis of Pathology, 2. Baskı, Çeviri: Aykan TB, Tüzüner N, Sav A, İnce Ü, Kısa Patoloji, *İstanbul, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa işletmesi*, 546-552.

- Aydın, Y. (2008). Temel Patoloji, 1. Baskı, Ankara, Ayban Matbaacılık, 224-225.
- Ayhan, D., Kahveci, R., Esra, K. O. Ç., Sencan, İ., KASIM, İ., Özkara, A., & Güler, S. (2012). Ceza infaz kurumlarında diyabet yönetimi. *Ankara Medical Journal*, 12(4), 199-204.
- AZAL, Ö., BAŞKAL, N., ÇORAKÇI, A., SALMAN, S., DEYNELİ, O., DİNÇÇAĞ, N., ... & GÜRLEK, Ö. (2018). TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018.
- Bağrıaçık, N. (1997). Diabetes mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. *Diabetes Mellitus Sempozyumu*, 9-18.
- Bally, L., Laimer, M., & Stettler, C. (2015). Exercise-associated glucose metabolism in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Current opinion in clinical nutrition & metabolic care*, 18(4), 428-433.
- Barnett, D. M., Krall, L. P., (2008) Yumuk, V., Hatemi, H. (Çeviri). Diyabetin tarihçesi, In: Yumuk, V (ed). *Joslin's Diabetes Mellitus, İstanbul Tıp Kitabevi*, 1, 1-7.
- Bastaki, S. (2005). Diabetes mellitus and its treatment. *Dubai Diabetes And Endocrinology Journal*, 13(3), 111-134.
- Baudry, A., Leroux, L., Jackerott, M., & Joshi, R. L. (2002). Genetic manipulation of insulin signaling, action and secretion in mice. *EMBO reports*, 3(4), 323-328.
- Bayraktar, G. (2008). *Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı konmuş bireylerde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi* (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
- Bertolani, C., & Marra, F. (2008). The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*, 15(2), 91-101.
- Burtis, C. A., & Ashwood, E. R. (1994). *Tietz textbook of clinical chemistry*. Amer Assn for Clinical Chemistry.
- Cam, M., Yavuz, Ö., Guven, A., Ercan, F., Bukan, N., & Üstündag, N. (2003). Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of pineal research*, 35(3), 212-220.
- Chalasanı, N., Gorski, J. C., Asghar, M. S., Asghar, A., Foresman, B., Hall, S. D., & Crabb, D. W. (2003). Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in

- nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 37(3), 544-550.
- Cheisson, G., Jacqueminet, S., Cosson, E., Ichai, C., Leguerrier, A. M., Nicolescu-Catargi, B., ... & Benhamou, D. (2018). Review of hyperglycaemia: definitions and pathophysiology. *Anaesth Crit Care Pain Med*, pii: S2352-5568 (17).
- Crespo, J., Fern, P., Hern, M., Mayorga, M., & Pons-Romero, F. (2001). Gene expression of tumor necrosis factor [alpha] and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*, 34(6), 1158-1163.
- Çoban, N. (2019). *İnterlökin-6 (Il-6) gen varyantlarının Tip-2 diyabet hastalığı ile yatkinliğinin araştırılması* (Master's thesis, Artvin Çoruh Üniversitesi/Lisansüstü Eğitim Enstitüsü).
- Çorakçı, A. (2003). Diyabetik nefropati patogenezi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Diabetes Mellitus özel sayısı*, 1(3), 219-221.
- Dirar, A. M., & Doupis, J. (2017). Gestational diabetes from A to Z. *World journal of diabetes*, 8(12), 489.
- El-Serag, H. B., & Everhart, J. E. (2002). Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology*, 122(7), 1822-1828.
- Eroğlu, N., & Sabuncu, N. (2019). Diyabet Öz Yönetim Skalası'nın (DÖYS) Türk toplumuna uyarlanması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 1(3), 1-6.
- Falchuk, K. R., Fiske, S. C., Haggitt, R. C., Federman, M., & Trey, C. (1980). Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 78(3), 535-541.
- Federation, I. D. (2019). IDF Diabetes Atlas, 9th edn.
- Fiçicioğlu, C., Aydın, A., Haktan, M., Kiziltan, M. (1994). Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Turk J Pediatr*, 36(2):97-104.
- Genuth, S., Alberti, K. G., Bennett, P., Buse, J., Defronzo, R., Kahn, R., ... & Zimmet, P. (2003). Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus2, the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(11), 3160-3167.

- Goldman, L., Ausiello, D. (2004) Diabetes mellitus. Cecil Textbook of Medicine, 22th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier*, 2254-68.
- Gomez-Contreras, P. C., Hernandez-Flores, G., Ortiz-Lazareno, P. C., Del Toro-Arreola, S., Delgado-Rizo, V., Lerma-Diaz, J. M., ... & Bravo Cuellar, A. (2006). In vitro induction of apoptosis in U937 cells by perillyl alcohol with sensitization by pentoxifylline: increased BCL-2 and BAX protein expression. *Chemotherapy*, 52(6), 308-315.
- Hamilton, H.K. (1987). Professional Guide to Diseases. An up to Date Encyclopedia of Illness, Disorders and their Treatment, 2nd ed., *Spring House Corporation Book Division, USA*, pp. 691-715.
- Hickman, I. J., & Macdonald, G. A. (2007). Impact of diabetes on the severity of liver disease. *The American journal of medicine*, 120(10), 829-834.
- Holstein, A., Hinze, S., Thiessen, E., Plaschke, A., & Egberts, E. H. (2002). Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 17(6), 677-681.
- Huether, S. E., & McCance, K. L. (1994). *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*, 6e (p. 1864).
- Ismail, T. A., Soliman, M. M., & Nassan, M. A. (2015). Molecular and immunohistochemical effects of metformin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(5), 1921-1930.
- Itoh, S., Tsukada, Y., Motomura, Y., & Ichinoe, A. (1979). Five patients with nonalcoholic diabetic cirrhosis. *Acta Hepato-Gastroenterologica*, 26(2), 90-97.
- İliçin, G., Biberoglu, K., Süleymanlar, G., & Ünal, S. (2003). İç hastalıkları, 2. baskı. *Güneş Kitabevi, Ankara*, 1791-95.
- Katyare, S. S., & Satav, J. G. (2005). Effect of streptozotocin-induced diabetes on oxidative energy metabolism in rat kidney mitochondria. A comparative study of early and late effects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7(5), 555-562.
- Klein, B. E., Klein, R., & Moss, S. E. (1984). Intraocular pressure in diabetic persons. *Ophthalmology*, 91(11), 1356-1360.
- Kucharska, J., Braunova, Z., Ulicna, O., Zlatos, L., & Gvozdjakova, A. (2000). Deficit of coenzyme Q in heart and liver mitochondria of rats with

- streptozotocin-induced diabetes. *Physiological research*, 49(4), 411-418.
- Kuhad, A., & Chopra, K. (2008). Lycopene ameliorates thermal hyperalgesia and cold allodynia in STZ-induced diabetic rat.
- Kumar, V., Cotran, R. S., & Robbins, S. L. (2000). Basic Pathology, çeviri: Uğur Çevikbaş, Temel Patoloji, 6. Baskı. İstanbul, Elma Basım, 563-575.
- Laasko, M., Lehto, S. (1997). Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Review*, 5:294-315.
- Lecube, A., Hernández, C., Genescà, J., Esteban, J. I., Jardí, R., & Simó, R. (2004). High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes care*, 27(5), 1171-1175.
- Lehmann, R., & Schleicher, E. D. (2000). Molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Clinica chimica acta*, 297(1-2), 135-144.
- Li, G., Huang, L. S., Jiang, M. H., Wu, H. L., Chen, J., Huang, Y., ... & Lu, D. R. (2010). Implantation of bFGF-treated islet progenitor cells ameliorates streptozotocin-induced diabetes in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31(11), 1454-1463.
- Lowenstein, C. J., Dinerman, J. L., & Snyder, S. H. (1994). Nitric oxide: a physiologic messenger. *Annals of internal medicine*, 120(3), 227-237.
- Lukivskaya, O., Patsenker, E., & Buko, V. U. (2007). Protective effect of ursodeoxycholic acid on liver mitochondrial function in rats with alloxan-induced diabetes: link with oxidative stress. *Life sciences*, 80(26), 2397-2402.
- Milli, Ü.H., Hazıroğlu, R. (2000) Veteriner Patoloji, I. Cilt, *Özkan Matbaacılık*, 2. Baskı, Ankara, 148-210.
- MOKHTARE, B., & SAĞLAM, Y. S. (2015). Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda metformin hel etkisinin histopatolojikve immunohistokimyasal olarak araştırılması. Atatürk Üniversitesi.
- Muñoz-Fernández, M. A., Fernández, M. A., & Fresno, M. (1992). Synergism between tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  on macrophage activation for the killing of intracellular *Trypanosoma cruzi* through a nitric oxide-dependent mechanism. *European journal of immunology*, 22(2), 301-307.

- Nanji, A. A., French, S. W., & Freeman, J. B. (1986). Serum alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and degree of fatty liver in morbidly obese patients. *Enzyme*, 36(4), 266-269.
- Nielsen, M. F., Caumo, A., Aagaard, N. K., Chandramouli, V., Schumann, W. C., Landau, B. R., ... & Vilstrup, H. (2005). Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 288(6), G1135-G1143.
- Orhan, Y., (2001). Diabetes Mellitus. Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıklarında. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi*, 246-86.
- Ozdemir, O., Akalin, P. P., Baspinar, N., & Hatipoglu, F. (2009). Pathological changes in the acute phase of streptozotocin-induced diabetic rats. *Bull Vet Inst Pulawy*, 53(4), 783-90.
- Özkan, S., Turgay, M. (1994) Tip 1-2 diabetik hastalarda psikiyatrik morbidite ve hastalıkla baş etme güçlükleri. *Konsültasyon-Liyezon psikiyatrisi 1. baskı İstanbul*, 398-407.
- Papaccio, G., Pisanti, F. A., Latronico, M. V., Ammendola, E., & Galdieri, M. (2000). Multiple low-dose and single high-dose treatments with streptozotocin do not generate nitric oxide. *Journal of cellular biochemistry*, 77(1), 82-91.
- Pessayre, D., Fromenty, B., & Mansouri, A. (2004). Mitochondrial injury in steatohepatitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 16(11), 1095-1105.
- Picardi, A., D'Avola, D., Gentilucci, U. V., Galati, G., Fiori, E., Spataro, S., & Afeltra, A. (2006). Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 22(4), 274-283.
- Pyörälä, K., Laakso, M., & Uusitupa, M. (1987). Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes/metabolism reviews*, 3(2), 463-524.
- Ritz, E., & Orth, S. R. (1999). Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 341(15), 1127-1133.
- Rosenbloom, A. L. (2006). Diabetes in the child and adolescent: diagnosis and classification. *Pediatric Endocrinology, New York, Informa Healthcare*, 5, 57-61.

- Said, G. (1996). Diabetic neuropathy: an update. *Journal of neurology*, 243, 431-440.
- Sanyal, A. J. (2002). AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123(5), 1705-1725.
- Satman, İ., & Grubu, T. Ç. (2010). TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH kongresi, 13, 17.
- Tappy, L., & Minehira, K. (2001). New data and new concepts on the role of the liver in glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 4(4), 273-277.
- Tolman, K. G., Fonseca, V., Dalpiaz, A., & Tan, M. H. (2007). Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes care*, 30(3), 734-743.
- Vardı, N., Iraz, M., Öztürk, F., Uçar, M., Gül, M., Eşrefoğlu, M., & Otlu, A. (2005). Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 12(3), 145-152.
- Yenigün, M. (2001). Diabet mellitus geç komplikasyonları. Yenigün M (editor), Her Yönüyle Diabetes Mellitus. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 458-530.
- Yenigün, M., Altuntaş, Y. (2001). Diabetes mellitusun fizyopatolojisi. Her yönüyle diabetes mellitus, *İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi*, 85-129.
- Yenigün, M., Ener, N. (2001). Diabetes mellitusun tarihçesi, In: Yenigün, M., Altuntaş, Y. (eds). Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2. Baskı, *Nobel Tıp Kitabevi*, 3-6.
- Younger, D. S., & Bronfin, L. (1996, June). Overview of diabetic neuropathy. In *Seminars in neurology* (Vol. 16, No. 02, pp. 107-113). © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc..
- Yönem, A., & Özata, M. (2006). Diyabetes Mellitus, tanısı, sınıflaması, klinik özellikler. *Özata M, Yönem A, Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Medikal Yayın*, 275-292.





## BÖLÜM 3

### HÜCRE KÜLTÜRLERİ VE PARAZİTOLOJİDEKİ KULLANIMI

Öğr. Görv. İlhan SABANCILAR<sup>4</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Alican BİLDEN<sup>5</sup>

---

<sup>4</sup> Bitlis Eren Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programcılığı, Bitlis, Türkiye [ilhansabancilar@hotmail.com](mailto:ilhansabancilar@hotmail.com), ORCID: 0000-0002-0773-2752

<sup>5</sup>Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji A.D, Kırşehir, Türkiye [alican.bilden@ahievran.edu.tr](mailto:alican.bilden@ahievran.edu.tr), [orcid.org/0000-0003-1119-3859](https://orcid.org/0000-0003-1119-3859)



## GİRİŞ

Hücre kültürü, çeşitli hücre hatlarının optimum şartlarda gerekli besiyerleri ile laboratuvar ortamında yetiştirilmesidir. Hücre kültürü yöntemleri, son zamanlarda deney hayvanlarına alternatif olarak sıkça tercih edilmektedir. Hücrelerin düzgün şeklide çoğalmasını sağlamak amacıyla yapılan pasajlama yönteminin hassas olmasına ve kontaminasyon oluşmamasına azami ölçüde dikkat edilmelidir. Çoğaltılması sağlanan hücre hatlarında farklı alanlarda araştırma çalışmalarının yapılmasına olanak sağlamaktadır. Çalışma sonrasında farklı çalışmalarda kullanmak amacıyla uygun şartlarda dondurma işlemiyle hücreler saklanabilmektedir (Helmrich, 1998). 19. yüzyıldan itibaren hücre kültürü yöntemleri gelişerek günümüze kadar ulaşmıştır. İlk uygulama alanı kurbağa sinir hücresi olup, farklı hücre hatlarında hücre kültürü yöntemleri geliştirilmiştir (Jedrzejczak-Silicka, 2017).

### 1.Kaynaklarına Göre Hücre Kültürleri

#### 1.1. Primer Hücre Kültürü

Doku veya organdan elde edilen hücre kültürüdür. Flasklara ekim yapıldıktan sonra hücreler besiyeri ortamında çoğalmaları sağlanır. Konfluent oranı %80 ve üzeri olduğunda çoğalma durabilir. Hücrelerde biyolojik aktivite yavaşlar. Bu türde hücreler genellikle kaynak hücrede diploid kromozoma sahiptirler. Primer hücre kültürü taze dokudan alındığından kontaminasyon riski yüksektir (Helmrich, 1998).

#### 1.2. Diploid Hücre Kültürü

Primer hücre kültürü elde edildikten sonra tek tip üreme gösteren hücre kültürüdür. Pasaj hücre sayısı 50-100 civarındadır. Diploid hücre kültürleri fibroblastoid hücre türünden oluşmaktadır. Bu tür hücreler sıvı nitrojende uzun süre saklanabilmektedir (Etc A-NMBAM, 2005).

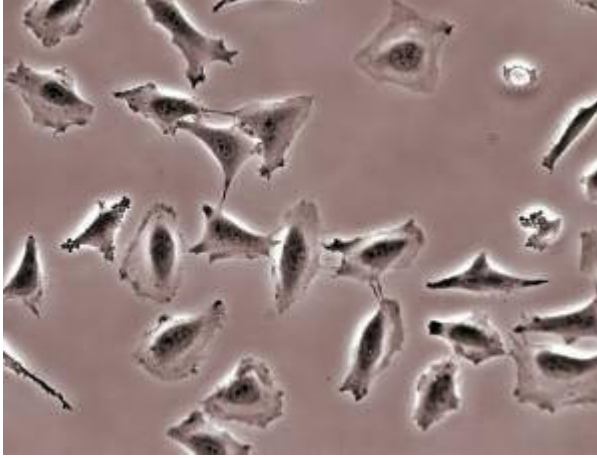
#### 1.3. Devamlı Türde Hücre Kültürleri

Sonsuz bölünebilme yeteneğinde olup bölünme yeteneğini kaybetmeyen hücre kültürleridir. Kimyasal olarak transformasyona uğramış hücreler ile in vitro ortamda alınmış tümör hücreleri ve bu hücre kültürlerinin kaynağını oluşturmaktadır. Bu türde hücreler genelde mutasyona uğradıkları için normal

bir hücrenin fenotip ve genotip özelliklerini göstermeyebilirler (Helmrich, 1998).

## 2. Tercih Edilen Besiyerleri

Hücre kültürü besiyerleri laboratuvar ortamında hücrelerin normal metabolik aktivitelerini sürdürebilmeleri için gerekli olan besleyici solüsyonlardır. Besleyici solüsyonlarda proteinler, esansiyel aminoasitler, vitaminler, hormonlar (insulin, hidrokortizon), glikoz ve antibiyotikler yer almaktadır. Hücre kültürü besiyerleri içeriklerindeki iyonlarla gerekli ozmolarite ve pH'ı da sağlarlar. 1950'li yıllarda kabul edilmiş olan Earle's Balanced Salt Solution (EBSS), Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM), Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) ve bu çözeltilerin zenginleştirilmiş türleri olan EMEM'e Dulbecco modifikasyonu (DMEM), Ham's F12, DMEM,F12'nin 1:1 karışımı olan DMEM/F12, RPM1 1640 ve M199 en sık kullanılan çözeltiler olarak kabul görmektedir (Helmrich, 1998).



**Şekil 1.** Rahim ağzı kanseri hücreleri doku kültürü mikroskopik görüntüsü (Helmrich, 1998).

## 3. Hücre Kültürü Kullanım Alanları ve Ortamı

Hücre kültürü başlıca kanser araştırmaları, sitogenetik, biyokimyasal, moleküler biyoloji, aşı üretimi, kök hücreler, mikrobiyoloji, tüp bebek ve kısırlık tedavilerinde kullanılmaktadır. Hücre kültürü çalışmalarında sıcaklık,

pH değeri, oksijen ve karbondioksit seviyeleri ile glikoz, antibiyotik, besin konsantrasyonunun büyük etkisi bulunmaktadır (Price, 2017). Hücrelerin çoğalması için besiyerleri içerisinde hormon ve vitaminler de yer alması gerekmektedir (Schwartz ve Ronnekleiv-Kelly, 2019).

## **4. Hücre Kültüründe Kullanılan Kolorimetrik Yöntemler**

### **4.1. Kolorimetrik Yöntemler**

Sitotoksikite yöntemleri; renk değişimine bağlı olarak biyolojik aktiviteye dayalı hücre ölümü/proliferasyonu testleri olarak tanımlanır. Bu testler; 3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolyum bromür (MTT) testi, MTS testi, XTT testi, suda çözünen formazan 1 (WST-1) testi, suda çözünen formazan 8 (WST-8) testi, sulforhodamin B (SRB) testi ve Laktat dehidrogenaz (LDH) testi spektrofotometrik olarak sık olarak tercih edilmektedir (Erkekoğlu ve Baydar, 2021).

#### **4.1.1. MTT Yöntemi**

MTT yöntemi, (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) enzimatik aktivitenin kolorimetrik ölçümüne dayanan hücre çoğalma miktarının tespit edildiği bir yöntemdir. Oluşan renk değişikliği sarı ile renklendirilmiş formazon tuzlarının aktif hücre mitokondrilerinde tetrazolyum tuzunun azalması sonucunda oluşmaktadır. Bu yöntemle herhangi bir ajanın hücre üzerindeki sitotoksik ya da proliferatif etkileri ile ilgili çalışmalar yapılabilmektedir.

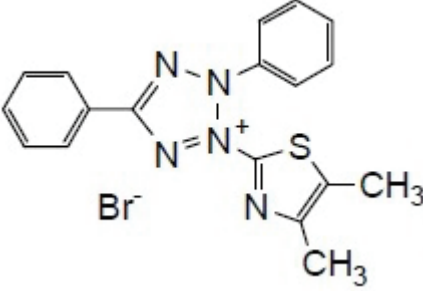
Hücre kültür yöntemlerinde uygulanacak prosedür;

- Hücre kültür ortamının steril edilmesi
- Besiyerinin önceden hazırlanması ve uygun sıcaklığa getirilmesi
- Hücre pasajlama
- Hücre sayımı (Sadece canlı hücreler sayılır)
- Çalışma sonrasında hücrelerin dondurulması

Hücre Kültürü Besiyerinin Hazırlanışı (Pezzuto, 1997).

- 500 ml hazır amniyon hücre kültürü medyumunu (DMEM ya da RPMI)
- 50 ml Penisilin+Streptomisin+Amfoterisin B

➤ 5 ml L-glutamin



Şekil 2. MTT'nin kimyasal yapısı (Mosmann T, 1983).

#### 4.1.2. XTT Yöntemi

Mitokondriyal enzimlerin aktivitesi, hücre ölümünden kısa bir süre sonra inaktif olan bu biyokimyasal prosedürün temelini doğrulamaktadır. Tetrazolyum tuzu XTT'ye (sodyum 3,3'-{1-[(fenilamino) karbonil]-3,4-tetrazolyum}-bis (4-metoksi-6-nitro) benzen sülfonik asite hidrat) dayalı bir kolorimetrik yöntem olup ilk olarak 1988'de Scudiero, P.A tarafından kullanılmıştır. MTT uygulama işleminde belli bir formazon bileşiğinin çözünmesi ve bu çözünme ile birlikte renk değişimi gerçekleşmektedir. Oysa ki XTT uygulamasında geniş bir konsantrasyon aralığında, proliferasyon ölçme prosedürünü çözünür boya üreterek basitleştirir. Bu nedenle sitotoksik etkide yaklaşık miktarı belirlemede oldukça etkili bir yöntemdir. Bununla birlikte radyoaktif izotopların kullanımına gerek duyulmadan hücrelerin ve canlılıklarının tayin edilmesine de imkan sağlar (Kang, 1998).

#### 4.1.3. MTS Yöntemi

5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4,5-dimetil-tiyazolil)-3-(4-sülfofenil) tetrazolyum yapısında bir tetrazolyum tuzudur (MTS). MTS ve MTT yöntemleri birbiriyle benzerlik gösterir. Bu yöntemlerde, proliferasyon olan hücreler ile birlikte artan mitokondriyal dehidrojenaz enzim aktivitesi ile MTS'yi koyu pembe-kırmızı formazan kristallerine dönüşmesini sağlar ve oluşan formazan kristallerinin çözünmesi sonrasında absorbans 492 nm'de ölçülür (Creative Proteomics, website).

#### **4.1.4. WST Yöntemi**

Günümüzde sık olarak tercih edilen (2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H tetrazolyum yapısında yer alan Wst-1 yöntemidir. Yine sıklıkla tercih edilen diğer bir yöntem de 2-(2-metoksi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H tetrazolyum, monosodyum tuzu yapısındaki Wst-8 yöntemidir. Bu testlerde hücrelerin canlılığı %100 kabul edilerek uygulama yapılan hücrelerin canlılığı bu hücelere göre yapılan hesaplama sonrasında yüzde (%) olarak belirlenir (Wang P, 2010).

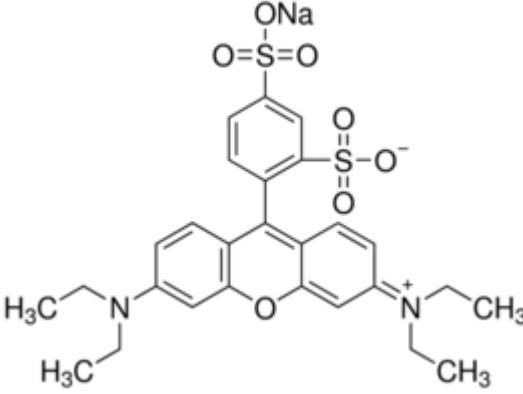
#### **4.1.5. LDH Yöntemi**

Hücreler toksik olan bir kimyasala maruz kaldıklarında membran bütünlükleri bozulur ve laktat dehidrojenaz (LDH) enzimi hücrelerden hücre medyumuna geçer ve sonrasında spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır. Birçok sitotoksisite etkinliğinin belirlenmesinde de LDH yöntemi kullanılmaktadır. Ortamdaki hücre dışı LDH, laktat dehidrojenaz enzimi varlığında NAD<sup>+</sup> nın NADH'ye indirgenmesi ile laktatın pirüvata dönüşümünü katalize ederek 490 nm'de ölçümü yapılır (Han X, 2011).

#### **4.1.6. SRB Yöntemi**

Sülforhodamin B (SRB) parlak pembe-kırmızı renkli ve suda çözünebilen bir boyadır (Skehan P, 1990). Testin çalışma prensibi, trikloroasetik asit veya asetik asit ile fikse edilen hücrelerde amino asit parçacıklarına elektrostatik ve pH-bağımlı olarak bağlanmasına dayanır. Düşük asidik ortamda çözücü ve boyanın verdiği renk şiddeti kolorimetrik olarak 540 nm'de ölçülebilmektedir. SRB yönteminin MTT'ye göre daha kısa sürede sonuçlanması, daha ucuz olması ve doğrusal sonuçlar vermesi nedeniyle son yıllarda bilimsel çalışmalarda daha sıklıkla tercih edildiği görülmektedir (Orellana EA, 2016).





Şekil 3. Sulforhodamin B'nin kimyasal yapısı (Vichai V, 2016).

### Parazitolojide Hücre Kültürü

Özellikle, hücre içinde çoğalan ve büyümek için canlı doku ve hücrelere ihtiyaç duyan parazitlerin yeniden üretilmesi için hücre kültürü gereklidir. Bu amaçla, sonsuz çoğalma kapasitesine sahip hücre hatları özellikle tercih edilir. Sıklıkla tercih edilen hücre hatları aşağıda listelenmiştir.

**He la:** İnsan servikal karsinomu 1952 yılında servikal kanserli bir hastadan izole edilmiştir. En yaygın kullanılan hücre hatlarından biridir. Epitel benzeri bir hücredir ve süspansiyon halinde büyüyebilir. **Vero:** 1962 yılında normal yetişkin Afrika yeşil maymun böbreklerinden elde edilmiştir. Hücre kültüründe sürekli büyüyebilen yapışık hücrelerdir.

**Mc Coy:** Bu hücrelerin kökeni hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu hücreler fare fibroblastları olarak bilinir ve koleksiyonlar halinde yapışık büyürler.

**Hep-2:** İnsan larinks karsinomu,

**U-937:** İnsan lösemik monositik lenfoma hücre serisi,

**THP-1:** İnsan akut monositik lösemi hücre serisi,

**J-774:** Fare makrofaj hücre serisi.

Serolojik testler için antijen üretmek üzere hücre kültüründe hücre içi çoğalan parazitlerin üretilmesi ile canlı hayvan tüketiminin azaltılması ve maliyetlerin düşürülmesi büyük önem arz etmektedir (Ashburn et al., 2000; Schuster & Sullivan, 2002). Fare peritoneal makrofajları ve insan PBMC hücreleri, parazitolojide tercih edilen primer hücre kültürü örnekleridir.

**Primer makrofajlar:** Biyolojinin birçok alanında tercih edilir. Kemik iliğinde üretilen mononükleer fagositler kan yoluyla dokulara dağılarak doku iltihabı bölgelerinde makrofajlara dönüşür. Fagositoz ve kemotaksis özellikleri geliştirilmiştir. Makrofajlar saf halde kolayca elde edilebilir ve analitik biyokimyasal ölçümleri kantitatif olarak yapılabilir. Ancak makrofajlar çoğalamaz ve ömürleri kısadır. Makrofajlar kandan, akciğerlerden, dalaktan, karaciğerden ve periton boşluğundan elde edilebilir. Ancak, bunların periferik kandan veya periton boşluğundan elde edilmesi genellikle tercih edilir. 500 ml kandan 10 monosit elde edilebilir (Freshney, 1992).

Farelerin peritonunda çoğunlukla  $2-3 \times 10^6$  makrofaj bulunur. Peritoneal makrofajları uyarmak için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ajanların avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu yöntemin dezavantajları, elde edilen makrofajların normal peritoneal makrofajlardan belirgin şekilde farklı olması ve kullanılan ilaçların çoğunun sindirilmemesi ve kültür sırasında hücrelerde kalmasıdır (Coriel LL, 1979).

*Toxoplasma* ilk olarak 1929 yılında civciv embriyoları ve tavuk embriyolarının hücre kültüründe üretilmiştir. Daha sonra araştırmacılar, insan, tavuk, fare, domuz, maymun, sıçan, köpek, tavşan, kobay ve sığır böbreği, makrofaj, kemik iliği, dalak, kalp, fibroblast, deri ve rahim dahil olmak üzere çok çeşitli hücrelerde üreyebileceğini göstermiştir. *T. gondii*'de takizoit üretimi için bir dizi farklı ortam kullanılmıştır, ancak ideal ortam konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Bununla birlikte, son çalışmalar HeLa ve Vero hücrelerinin daha sık tercih edildiğini göstermektedir (Değirmenci et al., 2011).

*T. gondii*'nin çoğaltılmasında HeLa hücreleri kullanılmakta ve bunlardan canlı takizoitler elde edilmektedir. Bu hücreler hızla çoğalabilir, ancak takizoitlerin sayısı tahmin edilemez. En uygun zamanın enfeksiyondan sonraki 72 ila 216 saatler arası olduğu bilinmektedir. Bu esneklik, laboratuvar testleri ve çalışmaları planlanırken sorun yaratır. Hücreler  $25^{\circ}\text{C}$  gibi düşük sıcaklıklarda daha uzun süreler boyunca saklanabilir. Hücreler enfekte edildikten sonra  $25^{\circ}\text{C}$ 'ye alınarak 168 saate kadar istenildiği kadar takizoit elde edilebileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu kültürden elde edilen takizoitlerin 7 güne kadar dye testleri için kullanılabilirliği bildirilmiştir. Böylece standart kalitede takizoit stoku tutmanın mümkün olduğu bildirilmiştir (Chatterton et al., 2002). 1983 yılında *Cyptosporodium* spp. in vitro olarak ilk kez aseksüel döngüsü gerçekleştirmiştir. 1984 yılında, insan fetal akciğer hücreleri (HFL),

primer tavuk böbrek (PCK) hücreleri ve domuz böbrek (PK-10) hücreleri ile tam döngüler gerçekleştirilmiş ve HFL'nin en başarılı hücre hattı olduğu rapor edilmiştir. Daha sonra MDBK (Madin-Darby sığır böbrek hücreleri), MDCK (Madin-Darby köpek böbrek hücreleri) HCT-8 (insan kolon tümörü) ve Mause L929 fibroblast hücreleri dahil olmak üzere farklı hücre hatlarında test edilmiştir (Arrowood, 2002).

*Plasmodium falciparum* hücre kültürü ortamında sürekli olarak muhafaza edilebilir. Kısaca, Rh+ insan eritrositleri RPMI 1640 (%2 bikarbonat, 25 mM HEPES, 50 µg/ml gentamisin, %10 inaktif insan serumu) içinde %5 hematokrit değerine kadar sulandırılır. Besiyeri günlük olarak yenilenir. Hücreler 38°C'de %7 CO<sub>2</sub> ve düşük oksijenli (%1-5) ortamda idame ettirilir. Orijinal paraziti elde etmek için infekte maymundan alınan kan örneği 3-4 gün aralarla insan eritrositleri ile 100 milyon kez sulandırılarak elde edilmektedir. Parazit aseksüel döngüsünü 48 saate tamamlamaktadır. Daha Sonra %5 D-sorbital ile kırmızı kan hücreleri parçalanarak olgun parazitler elde edildiği bildirilmektedir (Taoufiq et al., 2011; Trager, 1995).

*Acanthamoeba castellanii*'nin insan kornea epitel hücrelerindeki parazit-hücre iletişimini ve patojenitesini araştırmak için, göz bankasından insan kornea hücreleri standart protokollere göre toplanmış, uygun besiyeri (%2 Bacto Casitone besiyeri) kullanılarak hücre kültürü plakalarına eklenmiş ve farklı parazit sayılarında karşılaştırılarak elde edilen sonuçlar ışık ve taramalı elektron mikroskopu ile değerlendirilmiştir. Böylece laboratuvar hayvanlarının kullanılmamasının daha etik olduğu düşünülmektedir ve insan kökenli hücrelerin kullanıldığı çalışmaların gerçekçi sonuçlar verme olasılığı daha yüksektir. Bu çalışmada, parazitin hücreye girdiğinde yaşadığı morfolojik değişiklikler ve birkaç saat içinde meydana gelen penetrasyon araştırılmıştır (Omaña-Molina et al., 2010).

Helmintlerde, hücre kültürü yöntemleri kullanılarak bazı helmint hücreleri elde edilmeye çalışılmıştır. Örneğin, 1972 yılında Capron ve Dupas, Schistosoma'nın arka ucundan kesilen parçaların tripsinle muamele edilmesiyle elde edilen hücreleri memeli hücre kültüründe muhafaza etmeye çalışmıştır. Daha sonra çeşitli araştırmacılar parazitin farklı hücrelerini izole etmeye ve analiz etmeye çalışmıştır. Elde edilen veriler, memeli hücrelerine kıyasla çok farklı ihtiyaçları olduğunu göstermiştir. Örneğin, şistozomların in vitro gelişiminin penisilin streptomisin varlığında zayıfladığı ve %10'luk bir serum

konsantrasyonunun inhibe edici bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Quack et al., 2010).

**KAYNAKÇA**

- Creative Proteomics. MTS Cell Proliferation Assay. Available from: <https://www.creative-proteomics.com/services/mtscell-proliferation-assay.htm> [Website].
- Han X, Gelein R, Corson N, Wade-Mercer P, Jiang J, Biswas P, Finkelstein JN, Elder A, Oberdörster G: Validation of an LDH assay for assessing nanoparticle toxicity. *Toxicology* 2011, 287(1-3):99-104.
- Helmrich A, Barnes D. Animal cell culture equipment and techniques. *Methods Cell Biol.* 1998;57:3–17.
- Jedrzejczak-Silicka M. History of cell culture. *New Insights into Cell Culture Technology* (2017), 1–42.
- Etc A-NMBAM. Human Skin Cell Culture and its Impact on Dermatology. *Egypt Dermatology Online J.* 1(2):2005.
- Kang S.Y., Sung S.H., Park J.H., Kim Y.C.. Hepathoprotective activity of scopoletin a constituent of *Solanum lyratum*. *Arch. Pharmacol. Res.* 1998;21, 718–722.
- Mosmann T: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983, 65:55–63.
- Pezzuto J.M. Plant-derived anticancer agents. *Biochemichal Pharmacology*, 1997;53:121-133.
- Price P. Best practices for media selection for mammalian cells. *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal* (2017);53(8): 673–681.
- Schwartz PB, Ronnekleiv-Kelly SM. *Effective cell culture.* (2019);157–169.
- Skehan P, Storeng R, Scudiero D, Monks A, McMahon J, Vistica D, Warren JT, Bokesch H, Kenney S, Boyd MR: New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82(13):1107–1112.
- Orellana EA, Kasinski AL: Sulforhodamine B (SRB) Assay in Cell Culture to Investigate Cell Proliferation. *Bio Protoc* 2016, 6(21). pii: e1984.
- Vichai V, Kirtikara K: Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nature Protocol* 1.2006, (3):1112-1116.
- Wang P, Henning SM, Heber D: Limitations of MTT and MTS-based assays for measurement of antiproliferative activity of green tea polyphenols.

- PLoS One 2010, 5(4):e10202
- Arrowood, M. J. 2002. In vitro cultivation of *Cryptosporidium* species. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(3), 390–400.
- Ashburn, D., Evans, R., Chatterton, J. M. W., Joss, A. W. L., & Ho-Yen, D. O. 2000. Toxoplasma dye test using cell culture derived tachyzoites. *Journal of Clinical Pathology*, 53(8), 630–633.
- Chatterton, J. M. W., Evans, R., Ashburn, D., Joss, A. W. L., & Ho-Yen, D. O. 2002. Toxoplasma gondii in vitro culture for experimentation. *Journal of Microbiological Methods*, 51(3), 331–335.
- Coriel LL. 1979. Methods Laboratory requirements and media. *Cell Culture Methods in Enzymology*. Academic Press Limited, 3–116.
- Değirmenci, A., Döşkaya, M., Caner, A., Çiçek, C., Korkmaz, M., Gürüz, Y., & Üner, A. 2011. Toxoplasma gondii RH Ankara: production of evolving tachyzoites using a novel cell culture method. *Experimental Parasitology*, 128(1), 1–8.
- Freshney, R. I. 1992. *Animal cell culture: a practical approach* (Issue 576.5 ANI). IRL pres Limited.
- Omaña-Molina, M., González-Robles, A., Salazar-Villatoro, L. I., Cristóbal-Ramos, A. R., González-Lázaro, M., Salinas-Moreno, E., Méndez-Cruz, R., Sánchez-Cornejo, M., De la Torre-González, E., & Martínez-Palomo, A. 2010. Acanthamoeba castellanii: Morphological analysis of the interaction with human cornea. *Experimental Parasitology*, 126(1), 73–78.
- Quack, T., Wippersteg, V., & Grevelding, C. G. 2010. Cell cultures for schistosomes—Chances of success or wishful thinking? *International Journal for Parasitology*, 40(9), 991–1002.
- Schuster, F. L., & Sullivan, J. J. 2002. Cultivation of clinically significant hemoflagellates. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(3), 374–389.
- Taoufiq, Z., Pino, P., N’dilimabaka, N., Arrouss, I., Assi, S., Soubrier, F., Rebollo, A., & Mazier, D. 2011. Atorvastatin prevents Plasmodium falciparum cytoadherence and endothelial damage. *Malaria Journal*, 10(1), 1–9.
- Trager, W. 1995. Cultivation of malaria parasites. *Methods in Cell Biology*, 45, 7–26.



## BÖLÜM 4

### **KEDİ ve KÖPEKLERİN AKUT VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALIKLARININ TANISINDA BİYOBELİRTEÇLERİN KULLANIMI**

Besra ÇAKMAK<sup>6</sup>

Doç. Dr. Akın KOÇHAN<sup>2</sup>

---

<sup>6</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, cakmakbesra1@gmail.com, ORCID: 0009-0003-0000-508X

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, akin.kochan@dicle.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0199-453X





## GİRİŞ

Akut böbrek yetmezliği, çeşitli nedenlerden dolayı böbrek paraşiminde gelişen akut hasara bağlı glomeruler filtrasyon hızında (GFR) ani bir azalması sonucu azotlu atık ürünlerin (kan üre nitrojeni, kreatinin) vücutta tutulumuyla karakterize bir hastalıktır. Köpeklerde %60 ve kedilerde %50'ye varan oranlarda yüksek bir morbidite ve mortaliteye sahiptir. Akut böbrek hastalığı yetişkin ve yaşlı kedi köpeklerde duyarsız tanı testleri ve gecikmiş tanıdan dolayı kronik böbrek hastalığına ilerleyebilir. Hastalığın prevalansı 10 yaşından büyük köpeklerde %15, 15 yaşından büyük kedilerde %31'e kadar çıkmaktadır. Böbreklerde daha fazla hasar oluşmasını önlemek ve ölümleri engellemek amacıyla böbrek hasarını erken bir evrede tespit edebilen ve tedaviye olanak sağlayan biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (Gumasta, Dubey, Swamy Verma, 2018).

Kanda, vücut sıvılarında veya dokularda bulunan, normal/anormal bir durumun veya hastalığın göstergesi olarak tanımlanan biyolojik bir molekül olan biyobelirteçlerin rutin analizleri belirli dokularda ve vücut sıvılarında yapılabilmektedir (Cianciolo, Hokamp ve Nabity, 2016; Grauer, 2005; Nabity ve Hokamp, 2023). Bu nedenle dokular veya vücut sıvıları, bilinen hedef dokuları temsil eden örnekler olarak kabul edilmektedir. Tıpta ve veteriner hekimlik alanlarında hastalıkların teşhisinde ve prognozunun takibinin yapılmasında biyobelirteçlerden yararlanılmaktadır. Üriner biyobelirteçler böbrekteki hasar ve fonksiyon bozukluğunu klinikte rutin kullandığımız testlerden daha erken ortaya koymaktadır. Bazı biyobelirteçler hastalığın prognozu ve şiddeti hakkında bilgi verebilir (Nabity ve Hokamp, 2023). Üriner sistem epitelyumu ile tamamen temasta olması bakımından idrar hem böbrek hem de idrar kesesi gibi organlara ait patolojik bozuklukların veya bu organların fonksiyonlarının biyobelirteçlerini bünyesinde barındırmaktadır (Cianciolo ve diğerleri, 2016; Grauer, 2005).

## 1. AKUT ve KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI

### 1.1. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği, çeşitli nedenlerden dolayı böbrek paraşiminde gelişen akut hasara bağlı glomeruler filtrasyon hızında (GFR) ani bir azalma sonucu azotlu atık ürünlerin (kan üre nitrojeni, kreatinin) vücutta tutulumuyla

karakterize bir hastalıktır (Monaghan, Nolan ve Labato 2012; Mugford, Lii ve Humm, 2013; Ross, 2011; Vaden, Levine ve Breitswerdt, 1997).

Akut böbrek yetmezliği (ABY) etiyolojisi klinik yönden prerenal, renal ve post renal olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Prerenal azotemi; böbreğin paraneşim dokusunda hasar olmadan perfüzyon basıncının azalmasından kaynaklı GFR azalmaktadır. Post renal azotemi; idrar akışının akut olarak obstrüksiyonuna neden olan intratübüller basınçta artış, renal kan akımının bozulması, yangısal süreçler ve GFR'nin azalmasından kaynaklanmaktadır. Renal azotemi ise böbreklerin boşaltım, metabolik ve endokrin işlevlerini karşılayamadığında ani başlayan paraneşimal hasar ile karakterizedir (Langston ve Gordon, 2021; Vaden ve diğerleri, 1997). Akut böbrek yetmezliği klinik olarak dört farklı aşaması vardır. Başlangıç aşaması (ilk faz), renal kan akımı azaldığından hücrel adenozin trifosfat (ATP)'nin tükenmesine ve tübüller epitel hücrelerin hasarına neden olmaktadır (Langston ve Gordon, 2021). İkinci aşama (uzatma fazı) inflamasyon, iskemi, hipoksi ve hücrel hasarın devam etmesi sonucu hücrel nekroz ve apoptoz ile karakterizedir (Langston ve Gordon, 2021; Mugford ve diğerleri, 2013). Üçüncü aşama (bakım fazı) azotemi veya üreminin şekillendiği bu faz günlerce veya haftalarca sürebilir. Bu aşamada idrar üretimi büyük ölçüde değişken olmasına rağmen, oligüri veya anüri görülebilir. Dördüncü aşama (iyileşme fazı), azoteminin düzeldiği ve tübüllerin onarıldığı bu fazda belirgin bir poliüri görülmektedir (Mugford ve diğerleri, 2013).

Akut böbrek yetmezliğinin klinik belirtileri arasında polidipsi, bulantı veya kusma, uyuşukluk, anoreksi, halsizlik, dehidrasyon ve poliüri/oligüri/anüri yer alabilir. Daha ciddi ilerlemiş vakalarda ağız kokusu, oral ülserasyon, abdominal ağrı ve kardiyak aritmiler gözlenebilir. ABY'nin göstergesi olan klinik laboratuvar anormallikleri, kan üre nitrojen (BUN) ve serum kreatinin (azotemi) artışı, hiperfosfatemi, hiper veya hipokalemi ve metabolik asidozu içermektedir. Böbreklerin palpasyonunda, ultrasonografik ve radyografik görüntüleme böbrekler büyümüş bir şekilde görülmektedir (Mugford ve diğerleri, 2013; Vaden ve diğerleri, 1997).

## 1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği genellikle yaşlı kedi ve köpeklerde bir veya iki böbreğin yaklaşık olarak üç aydan daha uzun süren geri dönüşümsüz ve

fonksiyonel bozukluğu olarak tanımlanan en yaygın böbrek hastalığıdır (Bartges, 2012; Cannon, 2016; Polzin, 2011).

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY), nefronların %75 işlevsiz kalması sonucu böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneği azalır ve bu yüzden poliüri/polidipsi genellikle azotemi şekillenmeden önce gelişmektedir (Knoll, Vaden, Smith ve Tilley, 2011; Mcgrotty, 2008).

Hastalığın ilk belirtiler poliüri/polidipsi, iştahın azalması, kilo kaybı, kusma ve depresyondur. Üremi şekillendiğinde en belirgin klinik belirtiler ise gastrointestinal sistemde görülmekle birlikte diğer klinik belirtiler kas zayıflığı, hipotermi, laterji, tremor, ağız kokusu, ülseratif stomatit, üremik perikarditis ve pnemonitis, hipertansiyon, nöropatiler, renal osteodistrofi, anemi ve hemorajik diatesisdir (Cannon, 2016; Mcgrotty, 2008).

Hastalığın son aşamasında böbrek tarafından eritropoetin ve kalsitriol üretiminin azalması sonucu anemi ve sekonder hiperparatiroidizme neden olabilmektedir (Polzin, 2013).

KBY'nin laboratuvar bulgularında kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatininde artış, nonrejeneratif anemi, hiperfosfotemi, metabolik asidozis, hipoalbuminemi, hipokalemi ve izostenürik idrar (USG köpeklerde < 1.030 ve kedilerde <1.035) gözlenmektedir. Böbreklerin palpasyonunda, ultrasonografik ve radyografik görüntülemelerde küçük ve düzensiz olduğu görülmektedir (Bartges, 2012; Grauer, 2005).

## **2. Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Kullanılan Testler**

Geçmişten günümüze böbrek hastalıklarının tanısında rutin olarak laboratuvar testlerinden serum biyokimyasal testler kullanılmaktadır. Serumda genellikle artmış kreatin konsantrasyonu ve yüksek kan üre nitrojeni (BUN) konsantrasyonu, hiperfosfatemi, hiperkalemi veya hipokalemi ve hipoalbuminemi'ye bakılarak tanı konulmaktadır. Bu testlere ek olarak idrarda proteinin, eritrosit (RBC) ve kastların varlığı ve idrar özgül ağırlığı (USG) için idrar tahlili yapılmaktadır ve böbreklerin boyutundaki azalma ve artışı görmek için ultrasonografik ve radyografik testlerde yapılmaktadır (Kovarikova, 2015).

### **2.1. Glomerüler filtrasyon hızı**

Glomerüler filtrasyon hızı böbrekteki kanın akış hızı ve böbreğin plazma sıvısını filtreleme ve vücuttan kreatin gibi diğer atık ürünleri uzaklaştırma

kapasitesinin bir göstergesidir. Böbrek fonksiyonunu belirlemede yararlı ve hassas bir test olduğu için GFR'deki azalma böbreklerde hasar olduğunu ve ilerlediği anlamına gelmektedir (Subapriya ve diğerleri, 2020).

Kedi ve köpeklerde GFR'yi ölçmek için plazma temizleme tekniklerinde kreatinin ve iyoheksol gibi nonradyoaktif belirteçler doğrulanmıştır. Protein bakımından zengin diyetler GFR'yi arttırırken dehidrasyon durumunda ise düşmektedir. Yetişkin kedi ve köpekler için normal değer 1,5-2,0 ml/dk/kg kabul edilmektedir (Heiene ve lefevre, 2013).

## 2.2. Kan üre azotu

Böbrek hastalıklarının teşhisi için BUN ve kreatin birlikte değerlendirilmektedir. Böbreklerde hasar şekillendiğinde GFR azalır. BUN değerleri yüksek proteinli diyet, pyometra vb. böbrek dışı faktörlerden etkilendiğinden BUN, serum kreatine göre güvenilir değildir. BUN tahmini, serum kreatinininden nispeten güvenilir değildir. Böbrekleri sağlıklı köpeklerde, BUN: Kreatinin oranı 10:1 civarında olacaktır (Normal BUN değeri 10-15 mg/dl ve Kreatinin değeri 0,5- 1.5 mg/dl). Hastalık durumlarında oran değişmektedir. Örneğin dehidratasyon, yüksek proteinli diyet ve renal hipoksi durumlarında oran 25:1 civarına yükselir; kötü beslenme, iştahsızlıkta üre sentezinin bozulması durumlarında, karaciğer fonksiyon bozukluğunda bu oran 5:1 civarına düşmektedir (Subapriya ve diğerleri, 2020).

## 2.3. Kreatinin

Endojen kas metabolizmasının yan ürünü olan kreatin glomerülustan tamamı süzülür ancak tübüller tarafından emilimi olmadan vücuttan uzaklaştırılır. Kreatin normal referans aralığı 0.5-1,5 mg/dl'dir (Hokamp ve Nabity, 2016; Subapriya ve diğerleri, 2020). Serum ve idrar kreatinin değerleri referans aralığın üzerine çıkması böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidir. Kreatin yıllardır böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için altın standart olarak kullanılmaktadır ancak erken evrede böbrek hasarını belirlemek ve durumun ciddiyetini değerlendirmek için daha iyi bir biyobelirteç ihtiyacını ortaya çıkaran birkaç sınırlamaya sahiptir. Böbreklere daha çok spesifik olmasına rağmen böbrek fonksiyon bozukluğunun geç bir belirticidir. Kreatin konsantrasyonunun yükselmesi GFR'nin önemli ölçüde bozulmasından sonra ortaya çıkmaktadır (Hokamp ve Nabity, 2016; Michael, Mack, Hegarty,

Mccrann, 2021; Subapriya ve diğerleri, 2020). Serum kreatindeki artışın hafif olduğu ve nefronların yaklaşık %75'inin işlevsiz hale gelene kadar referans aralığında olduğundan kreatininin duyuarsız bir belirteç olarak bildirmiştir (Polzin, 2011).

Kreatinin seviyeleri, hayvanın yaşı, cinsiyeti, kas kütlesi (Iwasa ve diğerleri, 2022), egzersiz ve hayvanın et ve diğer protein alımı gibi böbrek dışı çeşitli faktörlerden de etkilenebilmektedir. Kreatinin gibi renal klirens testleride dahil olmak üzere rutin testlerin çoğu böbrek yetmezliğinin subklinik veya erken evrelerinde değil, yalnızca böbrek hastalığının ileri evrelerinde klinik olarak öneme sahiptir. Bu nedenle, kreatinin sınırlamalarının üstesinden gelmek için yeni böbrek belirteçlerinin geliştirilmesi ve kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Ahn ve diğerleri, 2020; Subapriya ve diğerleri, 2020).

### **3. AKUT VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISINDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER**

Hastalığı tanısını koymada rutin kullanılan laboratuvar testleri böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde değil, yalnızca hastalığın ileri evrelerinde klinik öneme sahip olduklarından dolayı erken terapötik müdahaleyi mümkün kılabilmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için hastalığı erken evrede saptamaya yardımcı olabilecek potansiyel biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle tıpta ve veteriner hekimlik uygulamalarında üriner biyobelirteçlerin analizi böbrek hastalıklarının erken evrede tanısını koymada önemi giderek artmaktadır. Biyobelirteç, Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute; NCI) tarafından kan, vücut sıvıları veya dokularda bulunan, normal veya anormal bir durum ya da hastalığın göstergesi olan biyolojik moleküller olarak tanımlanmaktadır (Köse, 2013).

Klinik olarak bir biyobelirtecin uygulanabilir olması için doğru, kolay ve noninvazif olması gerekir. Böbrek hasarı için ideal bir biyobelirtecin özellikleri böbrek hasarını erken bir aşamada tespit edebilmeli, hasara lokalize olması gerekir, böbrek hasarını, prerenal ve postrenal hasardan ayırt edebilmesi gerekir, hasarın ciddiyetini ve şiddetini tahmin edebilmesi gerekir ve tedavi sürecini izlemesi gerekir (De loor, Daminet, Smets, Maddens, Meyer, 2013).

Böbrek kompleks ve dinamik bir yapıya sahip olup, vücudun başlıca çıkış kapısı olduğundan suda çözünen tüm maddeler veya metabolitler böbrek yoluyla dışarı atılmaktadır. Böbrek hasarlarının biyobelirteçleri olarak farklı

göstergeler (serum BUN ve Kreatinin, idrar proteinleri, idrar enzimleri gibi) biyobelirteç olarak test edilmekte ve kullanılmaktadır (Lulich ve diğerleri, 2016). Böbrek yetmezliğinin tanısında GFR testi altın standart olmasına rağmen rutin olarak klinik uygulamada pratik olarak kullanılmamaktadır. Serum kreatin ise hastalığın ilerlemiş geç bir aşamada saptamaktadır. Bu nedenle erken terapötik müdahaleyi mümkün kılabilmek için böbrek hastalığını erken evrelerde saptamaya yardımcı olan potansiyel biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (Kongtasai ve diğerleri, 2021).

### **3.1. Glomerüler Fonksiyon Bozukluğunun Potansiyel Belirteçleri**

Glomerüler filtre etkin bir biçimde moleküler ağırlıklı büyük olan proteinlerin geçişini engellemektedir. Ancak kan plazmasında yoğun olarak bulunan moleküler ağırlıklığı düşük olan proteinler (mikroalbuminler ve bazı globulinler) tübüler lümende fazla miktarda bulunduğundan (aşırı yüklenmiş proteinuri) az oranda glomerüler filtrelerden geçebilir. Bunun dışında kalan, peptidler ve küçük moleküler ağırlıklı proteinler <10 (kilodalton) kDa glomeruslardan kolayca geçebilir. Normal koşullarda bütün düşük molekül ağırlıklı proteinler tamamen geri emilir (Köse, 2015).

#### **3.1.1. Albumin**

Karaciğer tarafından üretildikten sonra onkotik basıncı sürdürmek için gerekli olan taşıyıcı bir protein olarak hareket eder. Albumin (Alb), molekül ağırlığı (MA) 69 kDa ve glomerular seçici geçirgenliği nedeniyle normalde glomerular filtratta büyük miktarda bulunmaz (Kovarikova, 2015; Köse, 2015; Williams ve Archer, 2016).

Sağlıklı kedi ve köpeklerin glomerular filtratı plazmada bulunan yaklaşık 4 g/dl albumin ile kıyaslandığında sadece 2–3 mg/dl Alb içermektedir ve Alb'nin küçük miktarlarının tamamı proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilir ve lizozomlar tarafından parçalanır. Bu geri emilim mekanizması başlıca proksimal kıvrımlı tübülde meydana gelir ve normal idrardaki albumin konsantrasyonu <1 mg/dl düşürmektedir (Grauer, 2011; Russo, Bakris ve Comper, 2002). Bu yüzden albuminüri genellikle ya glomerular hasar ya da tübüler hasar yoluyla böbrek fonksiyon bozukluğunu yansıtır. Glomerular kaynaklı albuminüri genellikle daha büyüktür (Grauer, 2011). Ticari olarak

reaktif idrar disptick test çubukları proteinüri tespiti için başlangıç tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem için protein konsantrasyonunun 30 mg/dl veya daha yüksek olması gerekir ve buna açık proteinüri denir. Mikroalbuminüri, özgül ağırlığı 1.010 normalleştirilmiş idrarda albumin konsantrasyonu 1–30 mg/dl olarak tanımlanmaktadır (De loor ve diğerleri, 2013; Lees, 2004).

International Renal Interest Society (IRIS) grubu klinik olarak tanıya karar vermeye rehberlik etmek ve KBH olan köpekleri izlemek için idrar protein kreatin oranı değerlerinin belirlenmesini önermektedir. İdrar protein kreatin oranı değerleri  $>0.5$  büyük olması proteinürik köpekleri, UPC değerleri  $<0.2$  proteinürik olmayan köpekleri tanımlamaktadır ve UPC değerleri 0.2 ile 0,5 arasında değişen oranlarda ise sınırda proteinürik köpekleri tanımlamaktadır. Kalıcı mikroalbuminüri ve inaktif idrar tortulu proteinüri güçlü bir şekilde köpekte KBH'nin varlığını göstermektedir. Genelde Üriner albüminin KBH'nin taranması için kullanılmaması gerekir. Bu albümin belirteci UPC' den daha yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen UPC daha yüksek özgülüğe sahiptir ve üriner albüminin varlığı bölgeye özgü olmamaktadır (DeLoor ve diğerleri, 2013).

İdrardaki albümin, işeme ve sistosentez yoluyla alınan idrar örneklerinde benzerdir. İdrar örneği  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 4 ay ve  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 12 ay kadar stabil bir şekilde saklanabilir (Maddens, Daminet, Smets ve Meyer, 2010). Kritik hasta köpeklerde mikroalbuminüri daha kısa hayatta kalma ile ilişkilendirilmektedir (Vaden, turman, Harris ve Marks, 2010; Whittemore ve diğerleri, 2011). Kedilerde mikroalbuminüri, altta yatan hastalığın (neoplazi, enfeksiyonlar, inflamatuvar veya immün aracılı hastalıklar ve endokrin bozukluklar) varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Whittemore, Miyoshi, Jensen, Rdecki ve Lappin, 2007; Atkins ve diğerleri, 2011). Sağlıklı köpeklerde kilo kaybından sonra idrar albümin/kreatinin oranında önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir (Tvarijonaviçute ve diğerleri, 2013).

### 3.1.2. İmmunoglobulin G

İmmunoglobulin G, aktif B lenfositleri tarafından üretilir ve humoral bağışıklık sisteminin bir parçası olarak plazmada dolaşır. İmmunoglobulin G (IgG) MA 150 kDa olan bir protein olduğundan glomerular bariyeri geçememektedir (Michael ve diğerleri, 2021; Russo ve diğerleri, 2002).



Bu proteinin idrardaki görünümünü değişen seçici geçirgenlik ve insanlarda glomerular lezyonların ciddiyetine bağlanmaktadır. Akut böbrek hasarı her zaman birinci derecede tübüler hasarla ilişkilendirilir. Bu yüzden köpek ABH tanısında IgG ve diğer yüksek MA proteinlerin yararlılığı sınırlıdır. Kronik böbrek yetmezliği, leishmaniasis, pyometra, leptospirosis, Cushing sendromu ve XLHN olan köpeklerin idrarında IgG' nin arttığı bulunuldu (Russo ve diğerleri, 2002). İdrardaki IgG konsantrasyonu ölçmek için ELISA test kitleri kullanılmaktadır (Maddens ve diğerleri, 2010; Nability ve diğerleri, 2012).

### 3.1.3. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein, köpeklerde öncelikle hepatositler tarafından sentezlenen pozitif akut faz proteindir (Hokamp ve Nability, 2016). C- reaktif protein (CRP), birçok inflamatuvar hastalıkta serum konsantrasyonu artmaktadır (Kovarikova, 2015; Hokamp ve Nability, 2016). MA 115 kDa olduğundan dolayı sağlam glomerular bariyeri geçememektedir bu nedenle glomerüler fonksiyon bozukluğunun sonucunda idrarda CRP saptanabilmektedir (Maddens ve diğerleri, 2010). Pyometra, Babesiosis ve Leishmaniasis gibi farklı hastalıklar sonucu şekillenen glomerular fonksiyon bozukluğunu saptamak için bir böbrek belirteci olarak önerilmiştir (Hokamp ve Nability, 2016). KBY'si olan köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, idrar CRP'si artmamıştır (Borges ve diğerleri, 2013). Bu yüzden CRP'nin idrarda saptanabilmesi için plazma konsantrasyonunun artması ve glomerüler bariyerin yüksek MA proteinlerin filtrasyonuna izin verecek kadar hasar görmesi gerekir (Grauer, 2005).

## 3.2. Tübüler Hasarın Potansiyel Belirteçleri

Normal koşullar altında, idrarın enzimatik aktiviteleri serumdan glomerüler filtrat olarak, renal tübüler hücrelerden ve ürogenital sistemden (epitel hücreler, glandüler sekresyon ve semen) kaynaklanabilir (Whittemore ve diğerleri, 2007).

### 3.2.1. N-acetyl-β-d-glucosaminidase

N-asetil-β-d-glukozaminidaz, birçok memeli dokusunda, serumunda ve idrarında saptanabilen moleküler ağırlığı 150 kDa olan bir lizozomal enzimdir. NAG, böbreğin proksimal tübül hücrelerinde bol miktarda bulunur. Böbrek proksimal tübüler hücrelerde izoenzimin iki ana çeşidi N-asetil-β-d-

glukozaminidaz (NAG-A ve NAG-B) bulunur. NAG-A, çözünür intralizozom bölmesinde bulunur ve NAG-B ise lizozomal membrana bağlanır. Sağlıklı insanlarda ve hayvanlarda idrar NAG aktivitesi düşüktür. NAG-A başlıca ekzositozun bir sonucu olarak idrarda tespit edilir. NAG-B, lizozomal membran ile ilişkili olduğundan tübüler hücreler hasar görmedikçe idrarla kaybolmaz. Bu nedenle NAG-B'nin böbrek tübüler bozukluğun yararlı ve daha hassas bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (Kovarikova, 2015).

Köpeklerde ve kedilerde, bir enzimatik kolorimetrik NAG testi doğrulanmıştır (Borges, 2012). Genç ve yaşlı sağlıklı köpeklerde uNAG arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bazı araştırmalar, erkek ve dişi köpekler arasında NAG aktivitesinde önemli farklılıklar olduğunu ortaya çıkarmıştır ve erkeklerde uNAG/kreatinin oranı daha yüksektir (Tefft, Shaw, Ihle, Buton ve Pack, 2014). Erkek köpeklerin idrarındaki NAG aktivitesinin yüksek olmasının nedeni NAG'ın önemli bir kaynağı olan semenin kontaminasyonundan dolayı düşünülmektedir. Ancak bazı çalışmalar erkekler ve dişiler arasındaki farklılıkları ortaya koymamıştır. İdrar pH'ındaki değişiklikler, köpeklerde idrar NAG'sini etkilememektedir (Atkins ve diğerleri, 2011). Normal işeme ve sistosentez ile elde edilen numunelerde idrar NAG konsantrasyonları benzer olmaktadır. İdrar NAG aktivitesi  $-20^{\circ}\text{C}$  ve  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de 12 aya kadar depolandıktan sonra daha az stabil kalmaktadır (Nabity ve diğerleri, 2012). İdrar NAG aktivitesi, erken evre böbrek hasarının tespiti için yaygın olarak kullanılır. İdrarda bulunan NAG konsantrasyonundaki artış KBH'li köpeklerde (Smets, Meyer, maddens, Duchateau ve Daminet, 2010) ve pyelonefritli köpeklerde anlamlı olarak daha yüksekti, buna karşın komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan köpeklerde idrar NAG normal bulunmuştur (Kovarikova, 2015).

KBH'li kedilerde NAG indeksi, aktif proksimal tübüler hücre hasarından ziyade proteinüriye bağlı olarak devam eden lizozomal aktivitenin göstergesi olabilir (Jepson, Vallance, Syme ve Elliott, 2010). İdrar NAG aktivitesi, NSAİD ilaçlarla tedavi edilen köpeklerin böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilir (Borges ve diğerleri, 2013). Geriatrik kedilerde azotemi gelişiminin öngörülmesi için üriner NAG tek başına yeterli değildir (Jepson, Brodbelt, Vallance, Syme ve Elliott, 2009). Methimazole ile tedaviden önce hipertiroidizmi olan kedilerde azotemik olmayan kedileri, azotemik kedilerden ayırt etmede kullanılmaz. İdrar NAG, hipertiroidizm için medikal tedavi

sırasında ilerleyici böbrek hasarının izlenmesinde faydalı olabilmektedir (Lapointe, Bélanger, Dunn, Moreau ve Bedard, 2008).

### 3.2.2. Gama-glutamil transpeptidaz

Gama-glutamil transpeptidaz, proksimal tübülerin fırça kenarlı bir enzimidir. Büyük MA 126 kDa nedeniyle Gama-glutamil transpeptidaz (GGT) glomerülustan filtrasyona uğramaz, bu nedenle idrarda GGT bulunması tübüler hasarın göstergesi olmaktadır. Köpeklerde, artmış idrar GGT aktivitesi ABY'nin başlangıcından sonraki bir gün gibi erken bir zamanda artış göstermektedir, ancak serum kreatin sadece yedi gün sonra artmıştır, bu da idrar GGT aktivitesinin ABY'nin erken bir belirteci olduğunu düşündürür. GGT'nin dezavantajlardan biride donmuş olsa bile stabil kalmamasıdır, bu da klinik olarak araştırmalarda faydasını sınırlandırır. İdrar GGT indeksi idrar örneğinin pH'ından etkilenir; alkali idrarda değerler daha yüksektir (Chen, Avital ve Segev, 2017; Brunner, Ponzio ve Payton, 2009).

Yapılan çalışmalarda, köpeklerde gentamisin kaynaklı nefrotoksikozda GGT/Cr oranı erken bir belirteç olarak bulunulmuştur (Grauer ve diğerleri, 1995). Başka bir çalışmada sağlıklı köpeklerin idrarındaki GGT aktivitesi KBY' si olan köpeklerin idrar GGT'si ile örtüşmüş olduğundan KBH' nin tanısında hassas bir belirteç olmamaktadır (Heiene, Biewenga ve Koeman, 1991).

### 3.2.3. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Lipokalin 2 olarak da adlandırılan Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), 25 kDa ağırlığında olan bir glikoproteindir. NGAL başlangıçta enfeksiyon ve inflamasyon sırasında nötrofillerden salgınır. NGAL, nötrofillerde granüllerin içinde bulunur ve bakteriyel enfeksiyonda doğuştan gelen bağışıklık yanıtının önemli bir bileşeni olarak kabul edilir. Antibakteriyel işlevi henüz tam bilinmemektedir. Ancak sideroforları bağlama ve demiri tutma yeteneği nedeniyle bakteriyostatik bir rol oynadığı bilinmektedir (Chen ve diğerleri, 2017; Hokamp ve Nabity, 2016; Kovarikova, 2015; Subapriya ve diğerleri, 2020). NGAL aynı zamanda uterus, prostat bezi, tükürük bezleri, kemik iliği, mide, kolon, trakea, akciğerler, karaciğer ve böbreklerde de ekspres edilir. NGAL, ABY ile ilişkili olan epitel hasarında dahil olduğu, inflamatuvar sinyallere yanıt olarak konsantrasyonu artmaktadır. Böbrek

hasarından sonra erken ve önemli artışı nedeniyle ABY'nin erken ve güçlü biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Kovarikova, 2015).

Köpeklere özgü bir ELISA test kiti mevcut olup, idrardaki NGAL aktivitesini ölçmek için doğrulanmıştır (Vaden ve diğerleri, 2010).

İdrar NGAL, ABY'nin saptanması, nefrotoksisitenin öngörülmesi ve hastalık riski taşıyan hastaların taranması için hassas ve spesifik bir biyolojik belirteç olarak önerilmektedir. NGAL'in, gentamisin ile indüklenen renal proksimal tübüler toksisitenin tespiti için NAG'den daha hassas bir biyobelirteç olduğu bulunulmuştur ve idrar NGAL konsantrasyonları, serum kreatinin konsantrasyonları ile yüksek oranda korele olmaktadır. KBH olan köpekler arasında ölümün, hayatta kalanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek idrar NGAL konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Kovarikova, 2015; Subapriya ve diğerleri, 2020). ABY'li köpeklerde, idrar NGAL konsantrasyonları, kreatinin yükselmesinden daha erken artmaktadır (Kovarikova, 2015).

Sağlıklı, azotemik olmayan köpekler, alt üriner sistem bozukluğu, negatif idrar kültürü olan köpekler ve İYE'li köpekler arasında yapılan karşılaştırılmada, İYE'li köpeklerde idrar NGAL ve idrar NGAL/kreatin oranı en yüksek seviyede bulunmuştur. Böbrek hasarı olan köpeklerde yanlış teşhisten kaçınmak için idrar NGAL'in değeri yorumlanmadan önce idrar kültürü yapılması ve sonuçların dikkate alınması tavsiye edilmektedir (Daure, Belanger, Beauchamp ve Lapointe, 2013).

Böbrek hasarının çok hassas ve erken bir belirteci olmasına rağmen, NGAL'nin özgüllüğü sorgulanabilir, çünkü nötrofillerin yanı sıra birden fazla dokudan köken almaktadır ve bu nedenle inflamasyon ve nötrofil stimülasyonunun eşlik ettiği diğer hastalık süreçleri (sepsis, alt idrar yolu hastalıkları) sırasında da artabilir (Chen ve diğerleri, 2017).

### **3.2.4. Retinol Bağlayıcı Protein**

Retinol bağlayıcı protein, karaciğerde sentezlenen 21 kDa ağırlığında bir proteindir. Retinol bağlayıcı protein (RBP)'nin %90'nı MA 55 kDa olan transtretine proteinine bağlanır ve plazmada dolaşır. RBP'nin bağlanmamış fraksiyonu ise glomerüllerden serbestçe süzülür ve proksimal tübüllerde tamamen geri emildikten sonra katabolize edilir. Bu nedenle proksimal tübüllerin fonksiyon bozukluğunun hassas bir belirteci olmaktadır (Chen ve

diğerleri, 2017; Forterre, Raila ve Schweigert, 2004; Raila ve diğerleri, 2000; Smets ve diğerleri, 2010).

Üriner RBP'yi ölçmek için doğrulanmış ELISA testleri kullanılmaktadır. uRBP sistosentez veya normal işeme gibi örnek alma metodlarından etkilenmez. İdrardaki RBP,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ve  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandıktan sonra stabil kalmaktadır. Üriner RBP, +3 hematürisi olan örneklerde çok hafif bir artış göstermektedir (Smets, Meyer, Maddens, Duchateau ve Daminet, 2010).

Kronik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati veya ağır metal zehirlenmeleri gibi, tübüler renal hasar olgularında idrardaki RBP konsantrasyonu artmaktadır (Köse, 2015).

Kedilerde, RBP ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan tek çalışma, kronik böbrek yetmezliği ve hipertiroidizmi olan kedilerin idrarındaki RBP'de bir artış olduğunu ortaya koymaktadır (Van Hoek, Daminet, Notebaert, Janssens ve Meyer, 2008).

### 3.2.5. Mikroglobulinler

Alfa1-mikroglobulin, karaciğer tarafından üretilen 27 kDa'ta bağışıklık düzenleyici bir glikoproteindir. Lipokalin süper ailesine aittir.  $\alpha 1$ -mikroglobulin düşük moleküler ağırlıklı olduğundan glomerulustan serbest bir şekilde geçer ve proksimal tübüller tarafından geri emilir. Normal idrar çok az miktarda  $\alpha 1$ -mikroglobulin içerir. Tübül fonksiyonunun bozulması sonucu  $\alpha 1$ -mikroglobulinin geri emilimi azalır ve idrarda fazla miktarda  $\alpha 1$ -mikroglobulin bulunur. Alfa1- mikroglobulin; farklı idrar pH değerlerinde ve oda sıcaklığında yedi gün boyunca stabil kalmaktadır (Chen ve diğerleri, 2017; Kovarikova, 2015). İnsanlarda proksimal tübüler hasar tespiti için  $\alpha 1$ -mikroglobulin bir belirteçtir (Penders ve Delanghe, 2004).

Beta2-mikroglobulin ( $\beta 2$ -M); tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan ağırlığı 11.8 kDa olan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir.  $\beta 2$ -M glomerülden kolayca filtre edilir ve daha sonra emilerek proksimal tübül hücreleri tarafından katabolize edilir. Bu nedenle normalde idrarda bulunmaz (Grauer, 2011). X'e bağlı kalıtsal nefropatisi olan köpeklerde hastalığın erken evresinde idrarda  $\beta 2$ - mikroglobulin düzeylerinde artış gözlenmiştir (Nabity ve diğerleri, 2012).

### 3.2.6. Sistatin C

Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretilen ağırlığı 13 kDa olan glikosile edilmemiş bir proteindir. Sistein proteinaz inhibitörlerinin sistatin süper ailesinin bir üyesidir (Randers, Kristensen, Erlandsen ve Danielsen 1998; Subapriya ve diğerleri, 2020). Sistatin C (SisC) düşük moleküler ağırlığı nedeniyle glomerülustan serbestçe süzülür ve kan dolaşımına girmeden veya idrarla atılmadan önce proksimal tübüllerde geri emilir ve burada tamamı katabolize olur (Chen ve diğerleri, 2017; Kaseda ve diğerleri, 2007; Randers ve diğerleri, 1998).

Normal koşullar altında idrarda sadece küçük miktarda SisC bulunmaktadır. Proksimal tübüllerin hasarı sonucu idrardaki miktarı artmaktadır (Deloor ve diğerleri, 2013; Jin ve diğerleri, 2017; Russo ve diğerleri, 2002). Serum kreatinininden farklı olarak, SisC cinsiyet, yaş, kas kütlesi ve neoplazi veya enfeksiyon gibi diğer böbrek dışı hastalıklardan etkilenmemektedir. Bu nedenle GFR için daha iyi bir belirteç olarak hizmet edebilir (Chen ve diğerleri, 2017).

Düşük moleküler ağırlığı ve kararlı üretim oranının bir sonucu olarak SisC'nin serum konsantrasyonu başlıca GFR tarafından belirlenir. Bu nedenle GFR'nin değerlendirilmesi için kullanılır ve insanlarda böbrek fonksiyon bozukluğunun saptanmasında serum kreatinininden üstün kabul edilmektedir. (Faubel ve diğerleri, 2005).

Köpeklerde, serum SisC kronik böbrek yetmezliği nedeniyle GFR'si azalmış köpeklerin taranması için serum kreatinine bir alternatif olabilir (Sasaki ve diğerleri, 2014). SisC konsantrasyonu  $-20^{\circ}\text{C}$  ve  $-70^{\circ}\text{C}$  sadece 5 aya kadar saklanabilmektedir daha uzun sürelerde konsantrasyonu azalmaktadır (Kongtasai ve diğerleri, 2022).

Üriner SisC/kreatin oranının köpeklerde tübüler fonksiyon bozukluğunun spesifik bir belirteci olduğu bulunmuştur. Bu oran böbrek hastalığı olan köpekleri böbrek hastalığı olmayan köpeklerden ayırt etmek için kullanılabilir (Chen ve diğerleri, 2017; Monti, Benchekroun, Berlato ve Archer, 2012).

Sasaki ve diğerleri (2014) gentamisin kaynaklı akut böbrek hasarı olan köpeklerde böbrek hasarının en hassas belirtecinin idrar SisC olduğunu bildirmektedir.

Kedilerde, idrar SisC ölçümü için bir insan testi olan PETIA ve PENIA doğrulanmıştır. KBH'li kediler, sağlıklı kedilerle karşılaştırıldığında, önemli ölçüde daha yüksek idrar SisC / idrar kreatin oranı sergilemiştir (Ghys, Meyer, Paepei, Delanghe ve Daminet, 2014).

### 3.2.7. Tamm-Horsfall Proteini veya Uromodulin

Tamm-Horsfall proteini, henle kulpunun kalın çıkan kolunda ve distal kıvrımlı tübüler hücreler tarafından sentezlenen 100 kDa'lık bir proteindir (DeLor ve diğerleri, 2013; Hokamp ve Nabity, 2016; Subapriya ve diğerleri, 2020; Tvarijonaviçute ve diğerleri, 2013). Tamm-Horsfall proteini (THP), sağlıklı köpeklerin idrarında bulunan başlıca proteinlerinden biridir. Proteinin biyolojik işlevi henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak henle kulpunun kalın çıkan kolunda su ve elektrolit dengesinde, İYE'ye karşı savunmada, böbrek taşı oluşumuna karşı korunmada ve böbreğin doğuştan gelen bağışıklığında rolleri olduğuna inanılmaktadır. Normal idrarda THB yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Böbrek hastalığı olan kedi ve köpeklerde idrar THP konsantrasyonları ve idrar THP/kreatin önemli ölçüde azalmaktadır. Ayrıca idrar THP/kreatin, plazma kreatinin konsantrasyonu ve idrardaki protein/kreatin oranı ile negatif korelasyon gösterir. Bu nedenle, azalmış idrar THP, köpeklerde ve kedilerde distal tübüler hasarın bir belirteci olabilir (Hokamp ve Nabity, 2016).

ABH'nin çoğu tübüler hasardan kaynaklandığı için Tamm-Horsfall proteini köpeklerde ABH'yi tanımlamak ve değerlendirmek için umut verici bir belirteç olabilir (Subapriya ve diğerleri, 2020).

Raile ve diğerleri (2000) Böbrek hastalığının ilerlemesiyle idrardaki THP'nin azaldığının veya hatta idrarda tamamen kaybolmasının özellikle 3. veya 4. evre KBH'li köpeklerde ortaya çıktığını bildirmektedir.

### 3.2.8. Böbrek Hasar Molekül-1

Böbrek Hasar Molekül-1, normal böbrek dokusunda ya da idrarda belirlenemeyen, fakat akut veya kronik tübüler yaralanma ve işlev bozukluğu sırasında proksimal tübüllerin luminal yüzeyinin üzerinde ekspre olan tip 1 transmembran proteindir (DeLor ve diğerleri, 2013; Köse, 2015). Sağlıklı böbreklerde Böbrek Hasar Molekül-1 (KIM-1)'in ekspresyonu düşüktür, ancak böbrek hasarını takiben proksimal tübül hücrelerinde önemli ölçüde artmaktadır ve idrara salınmaktadır. İdrar KIM-1'in konsantrasyonu akut

böbrek yetmezliğinin onarılması ile azalmaktadır (Bland, Côté, Clark, DeLay ve Bienzele, 2014; Jin ve diğerleri, 2017). Leptospirosis kaynaklı ABH olan köpeklerde azotemi gelişmeden önce KIM-1'in önemli ölçüde yükseldiğini ve hasarın erken evde saptanması için önemli bir belirteç olmaktadır (Dias ve diğerleri, 2021).

### 3.2.9. İnterlökin-18

İnterlökin-1 sitokin süper ailesinin üyesi olan ve interferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )-uyarıcı faktör olarak bilinen interlökin-18 (IL-18), mononükleer hücreler, makrofajlar ve immün olmayan proksimal tübül hücreleri tarafından üretilir (Faubel ve diğerleri, 2005; Gracie, Robertson ve McInnes, 2003). İnterlökin 18 (IL-18), yardımcı T hücrelerinin, IgG ve IFN- $\gamma$ 'nin aktivasyonu ve üretiminde yer alan bir proinflamatuvar sitokindir (Chen ve diğerleri, 2017).

Akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı ve glomerüler hastalığı olan hastalarda serum ve idrar IL-18 konsantrasyonları artmaktadır (Pressler, 2015). ABH'li sepsisi olmayan hastalarda serum kreatinin artışından iki gün önce IL-18 idrar seviyesinin yükseldiği bulunmuştur. IL-18'in idrardaki konsantrasyonu, ABH'nin teşhisinde  $>90\%$  duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (Gumasta, Dubeyi Swamy ve Verma, 2018).

### 3.2.10. Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein

Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein başlıca karaciğer ve böbreklerde eksprese edilir ve glomerulus tarafından serbestçe süzülükten sonra tübüllerde tekrar geri emilen 14 kDa'lıkta bir sitozolik proteindir. Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), böbrek hasarının ilerlemesinden önce iskemi (düşük kılcak kan akışı) ve böbrek tübülleri üzerindeki oksidatif stres nedeniyle idrarla atılır (Katayama ve diğerleri, 2020). Renal tübüller üzerinde stres artıkça idrar L-FABP düzeyi artmaktadır (Kongtasai ve diğerleri, 2022). Normalde sağlıklı hayvanların idrarında L-FABP görülmez (Katayama ve diğerleri, 2020).

İdrar L-FABP konsantrasyonları, serum L-FABP konsantrasyonları ve protein geri emilim kapasitesinin tersi ile ilişkilidir (Dias ve diğerleri, 2021). L-FABP'in atılımı hem böbrek hem de karaciğer hasarında artar, yani hem azalmış tübüler geri emilim hem de karaciğer fonksiyonunun bir biyolojik belirteci olarak kullanılabilir. Hem serum hem de idrar L-FABP konsantrasyonları



ABY'nin erken tespiti için biyobelirteçler olarak önerilmektedir (Katayama ve diğerleri, 2020). uL-FABP, böbreklerdeki hasarı erken evrede saptamak için faydalı görünmektedir ve KBH'li olan insanlarda hastalığın ilerlemesini takip etmede prognostik değere sahiptir (Kongtasai ve diğerleri, 2022).

### 3.2.11. Fibroblast Growth Factor 23

Fibroblast büyüme faktörü 23, osteositler tarafından sentezlenen ve salgılanan 251 amino asit içeren bir proteindir (Harjes ve diğerleri, 2017). Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23)'ün genel etkisi, azalmış kalsitriol yoluyla bağırsaklarda Pi'nin absorpsiyonunu azaltırken böbrek atılımını artırarak serum Pi'yi azaltmaktadır. FGF-23 aktivitesi, bir transmembran proteini olan kofaktör Klotho'yu gerektirir. Klotho zorunlu bir yardımcı reseptördür ve FGF-23'ün reseptörü ile etkileşime girmesi için gereklidir. Böbrek, Klotho'nun ana kaynağıdır. Böbrekte, Klotho esas olarak distal kıvrımlı tübüllerde bulunur, fakat aynı zamanda daha az oranda proksimal kıvrımlı tübüllerde de bulunur. Klotho eksikliği olan hayvanlar yüksek serum fosfat ve kalsitriol konsantrasyonu sonucu FGF-23 eksikliği belirtileri gösterir (De Brito Galvao, Nagode, Schenck ve Chew, 2013; Dittmer, Perera ve Elder, 2017).

KBH'li insanlarda, kedilerde ve köpeklerde, dolaşımdaki FGF-23 konsantrasyonlarının ileri KBH evrelerinde arttığı gösterilmiştir. KBH'li insanlar ve kediler üzerinde yapılan araştırmalar, FGF-23 konsantrasyonlarının paratiroid hormonu (PTH) ve fosfordan daha erken arttığını ve daha kısa hayatta kalma süresi ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Miyakawa ve diğerleri, 2021).

İnsanlarda diyetle aşırı fosfor (Pi) yüklenmesi FGF 23'ün üretimini artırmaktadır. KBH'i olan insanlarda bozulmuş Pi mekanizmasını telafi edecek olan mekanizma dolaşımdaki FGF 23'ün yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmada KBH'i olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında KBH evre 1'de serum FGF 23 konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ( $p = 0.04$ ), bu da FGF 23'ün böbrek fonksiyonunun bozulmasında daha duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir (Lin ve diğerleri, 2021).

### 3.2.12. Symmetric dimethylated arginine

Simetrik dimetil arginin, arginin amino asidinin metillenmiş formudur. Metillenmiş arginin 3 ana türü vardır: bunlar monometilarginin, asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve simetrik dimetilarginin (SDMA)'dir. Hepsi protein-arginin metiltransferaz tarafından L-argininin hücre içi metilasyonundan oluşmaktadır ve proteolizden sonra dolaşıma salınmaktadır. ADMA çoğunlukla enzimatik hidroliz ile temizlenirken, SDMA başlıca böbreklerde filtrasyon ve atılım yoluyla elimine edilir. Bu nedenle GFR'nin potansiyel bir endojen belirteçidir (Chen ve diğerleri, 2017; Nabity ve diğerleri, 2015; Mack, Hegarty, McCrann, Michael ve Grauer, 2021). SDMA'nın sağlıklı hayvanlarda normal referans aralığı 0-14 µg/dl'dir (Coyne, Szlosek, Clements, McCrann III ve Olavessen, 2020).

Veteriner hekimlikte, SDMA'nın böbrek fonksiyon bozukluğunun erken bir belirteci olarak kullanımına ilişkin artan kanıtlar vardır. SDMA, kreatin gibi bir filtrasyon belirteçidir ancak kreatinden farklı olarak birkaç potansiyel avantajı vardır: Bunlardan en önemlisi, SDMA'nın kas kütlelerinden etkilenmemesi ve bu nedenle köpek ırkları arasında referans aralığının daha üniform olmasıdır. Kreatinin, kas yıkımının ana metabolitidir ve bu nedenle serum konsantrasyonu büyük ölçüde kas külesine bağlıdır. Sonuç olarak kreatin, kas külesi düşük olan kaşektik veya geriatrik hayvanlarda böbrek fonksiyonu fazla, kas külesi yüksek hayvanlarda ise eksik tahmin edilebilir. Yaşla birlikte kas külesi ve GFR'nin azalmasına bağlı olarak kreatinde azalmaktadır bu nedenle serum kreatin böbrek fonksiyonunu tam olarak yansıtmamaktadır. SDMA konsantrasyonunun yaşla birlikte artması, bu belirtecin kas külesindeki değişikliklerden etkilenmediğini ve dolayısıyla böbrek fonksiyonu için daha iyi bir belirteç olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (Chen ve diğerleri, 2017; Nabity ve diğerleri, 2015; Mack ve diğerleri, 2021).

SDMA, doğal olarak oluşan KBH'li kedilerde sCr'den aylar veya yıllar önce tutarlı bir şekilde artmaktadır. SDMA, kas erimesi olan yaşlı kedilerde sCr'den daha güçlü GFR ile korele olmaktadır ve SDMA, yaşlanma ile azalan sCr'nin aksine kediler yaşlandıkça artmaktadır. Köpeklerde yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, parsiyel nefrektomili köpeklerde yapılan bir çalışma plazma SDMA'sının arttığını göstermiştir ve GFR, sCr'ye kıyasla SDMA ile daha güçlü bir şekilde korele olmuştur. Köpeklerde böbrek dışı etkiler üzerine

yapılan araştırmalar, yağsız vücut kütlesi, yaş, cins, cinsiyet veya egzersizin serum SDMA üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (Nabity ve diğeri, 2015).

### 3.2.13. Cauxin

Cauxin, proksimal düz tübüler hücrelerden idrara salgılanan 70 kDa'lık bir karboksilesterazdır (Hokamp ve Nabity, 2016; Miyazaki, Kamiie, Soeta, Taira ve Yamashita, 2003). Normal kedilerde önemli bir idrar proteindir. Üç aydan küçük kedilerin idrarında hiçbir cauxin görülmezken, cauxin atılımı yaşa bağılı görünmektedir. Sağlam erkek kediler, kısırlaştırılmış erkek ve dişi kedilerle karşılaştırıldığı zaman daha yüksek üriner cauxin seviyeleri bulunmaktadır (Miyazaki ve diğeri, 2006).

Cauxin, varsayılan bir feromon öncüsü olan kedigillerin üretimini düzenler. Bu nedenle, cauxin'in kedilerde davranışsal bölge işaretlemesinde önemli bir rol oynar (Miyazaki ve diğeri, 2006).

KBH'ye bağılı ilerleyici tübüler hasar, kedilerde azalmış doku ekspresyonunun ve cauxinin düşük idrar atılımına neden olur, bu da fonksiyonel tübüler epitel hücrelerinin sayısında azalma olduğunu göstermektedir (Miyazaki ve diğeri, 2007).

Geriatrik kediler arasında daha sonra azotemi geliştirenlerde üriner cauxin / kreatine oranı anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Yine de, cauxin'in renal proksimal tübüler hücre hasarının bir belirteci olarak uygun olup olmadığını belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır (Hokamp ve Nabity, 2016; Jepson ve diğeri, 2010).

### 3.2.14. Clusterin

Clusterin, birçok dokuda sentezlenen ve çeşitli fizyolojik sıvılarda bulunan 70 – 80 kDa'ta olan bir glikoproteindir (Rosenberg ve Paller, 1991). İnsan böbreğinde, clusterin çeşitli böbrek hastalıkları sırasında eksprese edilir (Rosenberg ve Silkenen, 1995). Köpeklerde, clusterin yakın zamanda ilaca bağılı şekillenmiş akut böbrek hasarının potansiyel bir belirteci olarak ölçülmüştür. NGAL ile birlikte clusterin, gentamisininin neden olduğu renal proksimal tübüler toksisitenin saptanması için en hassas biyobelirteç olduğu bulunmuştur (Zhou ve diğeri, 2014).

## KAYNAKÇA

- Ahn, W., Kim, T. H., Lee, T., Ahn, J. O., Choi, J. H., & Chung, J. Y. (2020). Alteration of Serum Cystatin-C Levels after Hemodialysis in Dogs with Kidney Disease. *Kidney*.
- Almy, F. S., Christopher, M. M., King, D. P., & Brown, S. A. (2002). Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 45-51.
- Atkins, C. E., Vaden, S. L., Arther, R. G., Ciszewski, D. K., Davis, W. L., Ensley, S. M., & Chopade, N. H. (2011). Renal effects of *Dirofilaria immitis* in experimentally and naturally infected cats. *Veterinary parasitology*, 176(4), 317-323.
- Bartges, J. W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(4), 669-692.
- Bland, S. K., Côté, O., Clark, M. E., DeLay, J., & Bienzle, D. (2014). Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(5), 1454-1464.
- Borges, M., Marini Filho, R., Laposy, C. B., Guimarães-Okamoto, P. T. C., Chaves, M. P., Vieira, A. N. L. S., & Melchert, A. (2013). Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: changes on renal function of healthy dogs. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 28, 842-847.
- Brunker, J. D., Ponzio, N. M., & Payton, M. E. (2009). Indices of urine N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activities in clinically normal adult dogs. *American journal of veterinary research*, 70(2), 297-301.
- Cannon, M. (2016). Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. In *Practice*, 38, 2-9.
- Chen, H., Avital, Y., & Segev, G. (2017). Markers of Acute Kidney Injury. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 72, 1.
- Cianciolo, R., Hokamp, J., & Nabity, M. (2016). Advances in the evaluation of canine renal disease. *The Veterinary Journal*, 215, 21-29.
- Coyne, M., Szlosek, D., Clements, C., McCrann III, D., & Olavessen, L. (2020). Association between breed and renal biomarkers of glomerular filtration rate in dogs. *The Veterinary Record*, 187(10), e82.

- Daure, E., Belanger, M. C., Beauchamp, G., & Lapointe, C. (2013). Elevation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in non-azotemic dogs with urinary tract infection. *Research in Veterinary Science*, 95(3), 1181-1185.
- De Brito Galvao, J. F., Nagode, L. A., Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2013). Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 134-162.
- De Loor, J., Daminet, S., Smets, P., Maddens, B., & Meyer, E. (2013). Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(5), 998-1010.
- Dias, C. S., Paz, L. N., Solca, M. S., Portela, R. W. D., Bittencourt, M. V., & Pinna, M. H. (2021). Kidney Injury Molecule-1 in the detection of early kidney injury in dogs with leptospirosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 76, 101637.
- Dittmer, K. E., Perera, K. C., & Elder, P. A. (2017). Serum fibroblast growth factor 23 concentrations in dogs with chronic kidney disease. *Research in veterinary science*, 114, 348-350.
- Faubel, S., Ljubanovic, D., Poole, B., Dursun, B., He, Z., Cushing, S., & Edelstein, C. L. (2005). Peripheral CD4 T-cell depletion is not sufficient to prevent ischemic acute renal failure. *Transplantation*, 80(5), 643-649.
- Forterre, S., Raila, J., & Schweigert, F. J. (2004). Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 16(4), 271-277.
- Ghys, L. F., Meyer, E., Paepe, D., Delanghe, J., & Daminet, S. (2014). Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(2), 226-234.
- Gracie, J. A., Robertson, S. E., & McInnes, I. B. (2003). Interleukin-18. *Journal of leukocyte biology*, 73(2), 213-224.
- Grauer, G. F. (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35(3), 581-596.
- Grauer, G. F. (2005). Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 46(10), 469-478.

- Grauer, G. F. (2011). Proteinuria: measurement and interpretation. *Topics in companion animal medicine*, 26(3), 121-127.
- Grauer, G. F., Greco, D. S., Behrend, E. N., Mani, I., Fettman, M. J., & Allen, T. A. (1995). Estimation of quantitative enzymuria in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicosis using urine enzyme/creatinine ratios from spot urine samples. *Journal of veterinary internal medicine*, 9(5), 324-327.
- Gumasta, P., Dubey, A., Swamy, M., & Verma, Y. (2018). Novel horizon of biomarkers for detection of acute kidney injury in animals. *Int J Livest Res*, 8, 13-20.
- Gumasta, P., Dubey, A., Swamy, M., & Verma, Y. (2018). Novel horizon of biomarkers for detection of acute kidney injury in animals. *Int J Livest Res*, 8, 13-20.
- Harjes, L. M., Parker, V. J., Dembek, K., Young, G. S., Giovaninni, L. H., Kogika, M. M., & Toribio, R. E. (2017). Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(3), 784-790.
- Heiene, R., & Lefebvre, H. P. Glomerular filtration rate in dogs and cats (2013)
- Heiene, R., Biewenga, W. J., & Koeman, J. P. (1991). Urinary alkaline phosphatase and 7-glutamyl transferase as indicators of acute renal damage in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 32(10), 521-524.
- Hokamp, J. A., & Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary clinical pathology*, 45(1), 28-56.
- Iwasa, N., Takashima, S., Iwasa, T., Kumazawa, R., Nomura, S., Asami, S., ... & Nishii, N. (2022). Effect of age, sex, and breed on serum cystatin C and creatinine concentrations in dogs. *Veterinary Research Communications*, 46(1), 183-188.
- Jepson, R. E., Brodbelt, D., Vallance, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2009). Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 806-813.
- Jepson, R. E., Syme, H. M., Markwell, P., Miyazaki, M., Yamashita, T., & Elliott, J. (2010). Measurement of urinary cauxin in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations and proteinuria and evaluation of urine cauxin-to-creatinine concentration ratio as a predictor of

- developing azotemia. American journal of veterinary research, 71(8), 982-987.
- Jepson, R. E., Vallance, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2010). Assessment of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. American journal of veterinary research, 71(2), 241-247.
- Jin, Y., Shao, X., Sun, B., Miao, C., Li, Z., & Shi, Y. (2017). Urinary kidney injury molecule-1 as an early diagnostic biomarker of obstructive acute kidney injury and development of a rapid detection method. Molecular medicine reports, 15(3), 1229-1235.
- Kaseda, R., Iino, N., Hosojima, M., Takeda, T., Hosaka, K., Kobayashi, A., & Saito, A. (2007). Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. Biochemical and biophysical research communications, 357(4), 1130-1134.
- Katayama, M., Ohata, K., Miyazaki, T., Katayama, R., Wakamatsu, N., Ohno, M., & Miyazaki, M. (2020). Renal expression and urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in cats with renal disease. Journal of veterinary internal medicine, 34(2), 761-769.
- Knoll, J. S., Vaden, S. L., Smith Jr, F. W., & Tilley, L. P. (Eds.). (2011). Blackwell's five-minute veterinary consult: laboratory tests and diagnostic procedures: canine and feline. John Wiley & Sons.
- Kongtasai, T., Meyer, E., Paepe, D., Marynissen, S., Smets, P., Mortier, F., ... & Daminet, S. (2021). Liver-type fatty acid-binding protein and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with chronic kidney disease and hyperthyroidism. Journal of Veterinary Internal Medicine, 35(3), 1376-1388
- Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammeleer, L., ... & Daminet, S. (2022). Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 36(2), 379-396.
- Kovarikova, S. (2015). Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. Veterinarni Medicina, 60(11), 589.
- Köse, S.İ., (2015). Üriner Biyobelirteçler. Türkiye Klinikleri J Vet Sci, 6(1), 7-18.

- Langston, C., & Gordon, D. (2021). Effects of IV fluids in dogs and cats with kidney failure. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 659960.
- Lapointe, C., Bélanger, M. C., Dunn, M., Moreau, M., & Bedard, C. (2008). N-Acetyl- $\beta$ -d-Glucosaminidase Index as an early biomarker for chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(5), 1103-1110.
- Lees, G. E. (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(4), 867-885.
- Lin, J., Lin, L., Chen, S., Yu, L., Chen, S., & Xia, Z. (2021). Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 33(2), 288-293.
- Lulich, J. P., Berent, A. C., Adams, L. G., Westropp, J. L., Bartges, J. W., & Osborne, C. A. (2016). ACVIM small animal consensus recommendations on the treatment and prevention of uroliths in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(5), 1564-1574.
- Mack, R. M., Hegarty, E., McCrann, D. J., Michael, H. T., & Grauer, G. F. (2021). Longitudinal evaluation of symmetric dimethylarginine and concordance of kidney biomarkers in cats and dogs. *The Veterinary Journal*, 276, 105732.
- Maddens, B., Daminet, S., Smets, P., & Meyer, E. (2010). *Escherichia coli* pyometra induces transient glomerular and tubular dysfunction in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(6), 1263-1270.
- McGrotty, Y. (2008). Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *In practice*, 30(9), 502-507.
- Michael, H. T., Mack, R. M., Hegarty, E., McCrann, D. J., & Grauer, G. F. (2021). A longitudinal study of the persistence of increased creatinine and concordance between kidney biomarkers in cats and dogs. *The Veterinary Journal*, 276, 105729
- Miyakawa, H., Hsu, H. H., Ogawa, M., Akabane, R., Miyagawa, Y., & Takemura, N. (2021). Association between serum fibroblast growth factor-23 concentration and development of hyperphosphatemia in normophosphatemic dogs with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2296-2305.



- Miyazaki, M., Kamiie, K., Soeta, S., Taira, H., & Yamashita, T. (2003). Molecular cloning and characterization of a novel carboxylesterase-like protein that is physiologically present at high concentrations in the urine of domestic cats (*Felis catus*). *Biochemical Journal*, 370(1), 101-110.
- Miyazaki, M., Soeta, S., Yamagishi, N., Taira, H., Suzuki, A., & Yamashita, T. (2007). Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Research in veterinary science*, 82(1), 76-79.
- Miyazaki, M., Soeta, S., Yamagishi, N., Taira, H., Suzuki, A., & Yamashita, T. (2007). Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Research in veterinary science*, 82(1), 76-79.
- Miyazaki, M., Yamashita, T., Hosokawa, M., Taira, H., & Suzuki, A. (2006). Species-, sex-, and age-dependent urinary excretion of cauxin, a mammalian carboxylesterase. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 145(3-4), 270-277.
- Miyazaki, M., Yamashita, T., Suzuki, Y., Saito, Y., Soeta, S., Taira, H., & Suzuki, A. (2006). A major urinary protein of the domestic cat regulates the production of feline, a putative pheromone precursor. *Chemistry & biology*, 13(10), 1071-1079.
- Monaghan, K., Nolan, B., & Labato, M. (2012). Feline acute kidney injury: 2. Approach to diagnosis, treatment and prognosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(11), 785-793.
- Monti, P., Benchekroun, G., Berlato, D., & Archer, J. (2012). Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function. *Journal of Small Animal Practice*, 53(5), 254-259.
- Mugford, A., Li, R., & Humm, K. (2013). Acute kidney injury in dogs and cats 1. Pathogenesis and diagnosis. *In Practice*, 35(5), 253-264.
- Nabity, M. B., Lees, G. E., Boggess, M. M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Relford, R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), 1036-1044.

- Nabity, M. B., Lees, G. E., Cianciolo, R., Boggess, M. M., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2012). Urinary biomarkers of renal disease in dogs with X-linked hereditary nephropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 282-293.
- Nabity, M., & Hokamp, J. (2023). Urinary Biomarkers of Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 53(1), 53-71.
- Penders, J., & Delanghe, J. R. (2004). Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clinica chimica acta*, 346(2), 107-118.
- Polzin, D. J. (2011). Chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(1), 15-30.
- Polzin, D. J. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 23(2), 205-215.
- Pressler, B. M. (2015). Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Clinics in laboratory medicine*, 35(3), 487-502.
- Raila, J., Buchholz, I., Aupperle, H., Raila, G., Schoon, H. A., & Schweigert, F. (2000). The distribution of vitamin A and retinol-binding protein in the blood plasma, urine, liver and kidneys of carnivores. *Veterinary research*, 31(6), 541-551.
- Randers, E., Kristensen, H., Erlandsen, E. J., & Danielsen, S. (1998). Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 58(7), 585-592.
- Rosenberg, M. E., & Paller, M. S. (1991). Differential gene expression in the recovery from ischemic renal injury. *Kidney international*, 39(6), 1156-1161.
- Rosenberg, M. E., & Silkensen, J. (1995). Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 27(7), 633-645.
- Ross, L. (2011). Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(1), 1-14.
- Russo, L. M., Bakris, G. L., & Comper, W. D. (2002). Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *American journal of kidney diseases*, 39(5), 899-919.

- Sasaki, A., Sasaki, Y., Iwama, R., Shimamura, S., Yabe, K., Takasuna, K., & Satoh, H. (2014). Comparison of renal biomarkers with glomerular filtration rate in susceptibility to the detection of gentamicin-induced acute kidney injury in dogs. *Journal of comparative pathology*, 151(2-3), 264-270.
- Smets, P. M. Y., Meyer, E., Maddens, B. E. J., Duchateau, L., & Daminet, S. (2010). Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 65-72.
- Smets, P. M., Meyer, E., Maddens, B., Duchateau, L., & Daminet, S. (2010). Effect of sampling method and storage conditions on albumin, retinol-binding protein, and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase concentrations in canine urine samples. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 22(6), 896-902.
- Subapriya, S., Vairamuthu, S., Chandrasekar, M., Balagangatharathilagar, M., Ramesh, S., Kumar, M. A., & Thangaraj, M. J. (2020). Biomarkers in canine renal disorders. *J Pharm. Innov*, 9(3), 446-451.
- Tefft, K. M., Shaw, D. H., Ihle, S. L., Burton, S. A., & Pack, L. (2014). Association between excess body weight and urine protein concentration in healthy dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(2), 255-260.
- Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., Holden, S. L., Biourge, V., Morris, P. J., & German, A. J. (2013). Effect of weight loss in obese dogs on indicators of renal function or disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 31-38.
- Vaden, S. L., Levine, J., & Breitschwerdt, E. B. (1997). A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(2), 58-64.
- Vaden, S. L., Turman, C. A., Harris, T. L., & Marks, S. L. (2010). The prevalence of albuminuria in dogs and cats in an ICU or recovering from anesthesia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(5), 479-487.
- van Hoek, I., Daminet, S., Notebaert, S., Janssens, I., & Meyer, E. (2008). Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *Journal of immunological Methods*, 329(1-2), 208-213.

- Whittemore, J. C., Marcum, B. A., Mawby, D. I., Coleman, M. V., Hacket, T. B., & Lappin, M. R. (2011). Associations among albuminuria, C-reactive protein concentrations, survival predictor index scores, and survival in 78 critically ill dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 818-824.
- Whittemore, J. C., Miyoshi, Z., Jensen, W. A., Radecki, S. V., & Lappin, M. R. (2007). Association of microalbuminuria and the urine albumin-to-creatinine ratio with systemic disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(8), 1165-1169.
- Williams, T. L., & Archer, J. (2016). Evaluation of urinary biomarkers for azotaemic chronic kidney disease in cats. *Journal of Small Animal Practice*, 57(3), 122-129.
- Zhou, X., Ma, B., Lin, Z., Qu, Z., Huo, Y., Wang, J., & Li, B. (2014). Evaluation of the usefulness of novel biomarkers for drug-induced acute kidney injury in beagle dogs. *Toxicology and applied pharmacology*, 280(1), 30-35.



## BÖLÜM 5

### KEDİ ve KÖPEKLERİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARININ TANISINDA BİYOBELİRTEÇLERİN KULLANIMI

Arş. Gör. Almina GÜNEŞ<sup>7</sup>,  
Doç. Dr. Aynur ŞİMŞEK<sup>8</sup>

---

<sup>7</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, [almina.gunes@dicle.edu.tr](mailto:almina.gunes@dicle.edu.tr), ORCID: 0000-0002-5542-2345,

<sup>8</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, [asimsek@dicle.edu.tr](mailto:asimsek@dicle.edu.tr), ORCID: 0000-0003-0199-453X



## GİRİŞ

Kedi ve köpeklerde sıklıkla gastrointestinal (Gİ) sistem hastalıkları ile karşılaşmaktadır (Aksoy, Şahin, Çamkerten, Polat ve Şahan, 2018; Hsu ve diğerleri, 2016; Sekin, Özyurtlu, İçen, Taşdemir ve Ersöz Kanay, 2005; Seyrek İntaş ve Yiğitgör, 2021; Yılmaz, Kennerman, Şentürk, Temizel ve Aytuğ, 2002). Gİ sistem hastalıklarının etiolojisinde alimenter, neoplastik, enfeksiyöz, metabolik, yangısal, travmatik veya idiyopatik sebepler yer almaktadır (Seyrek İntaş ve Yiğitgör, 2021). Gİ sistem hastalıkları arasında ise en çok gastroenteritis ile karşılaşmaktadır. Enfeksiyöz gastroenteritislere neden olan viral, bakteriyel, paraziter ve fungal etkenler tek başlarına veya birlikte hastalık oluşturabilirler (Tablo 1) (Bhat ve diğerleri, 2015; Gizzi ve diğerleri, 2014; Hsu ve diğerleri, 2016; Trotman, 2015).

Etiyolojide rol alan etkene bağlı olarak Gİ sistemde oluşan şiddetli inflamasyon ya da ülserasyonlar hematokhezi veya melena gibi semptomların görülmesine neden olabilir (Trotman, 2015). Bazı patojenler bağırsak mukozasının yüzeyinde enterotoksin üreterek bağırsaktaki sekretorik aktiviteyi bozarken, bazıları ise epiteliyal hücrelerde replike olarak konakçı hücreyi öldürür ve inflamasyonu başlatır (Gizzi ve diğerleri, 2014).

İrritan maddeler, diyete ait faktörler, immun sistemin fonksiyon bozuklukları, toksikasyonlar, karaciğer ya da böbrek hastalıklarında da enfeksiyöz gastroenteritislere görülen klinik bulgulara benzer semptomlarla karşılaşmaktadır (Bhat ve diğerleri, 2015; Trotman, 2015; Walker ve McMahan, 2019).

Kedi ve köpeklerde parvovirüs, coronavirüs ve rotavirüsler gastroenteritise neden olan viral etkenlerdendir (Sykes ve Greene, 2011; Trotman, 2015). Parvovirüsler kedilerde feline panleukopenia, köpeklerde ise parvoviral enteritisin etkenidirler (Weese ve Evason, 2010). Parvovirüslerin mitotik aktivitesi yüksek hücrelere affinitesi vardır bu nedenle kedi ve köpeklerde genellikle lenfoid dokular, kemik iliği ve intestinal kriptler enfekte olmaktadır. Ayrıca fetal dönem ile erken neonatal dönemde enfekte olan kedilerde virüs, merkezi sinir sistemini etkisi altına alarak serebellar hipoplazi gelişimine yol açabilir veya bu durum fetal ölüm ile sonuçlanabilir (Sykes ve Greene, 2011; Weese ve Evason, 2010). Feline panleukopenia, 3-5 aylık yavru kedilerde yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan ateş, anoreksi, depresyon,



kusma, diyare ve dehidrasyon ile karakterize bir hastalıktır (Sykes ve Greene, 2011). Canine parvoviral enteritis ise köpeklerde benzer gastroenteritis semptomlarına neden olan bir enfeksiyöz hastalıktır (Trotman, 2015).

*Clostridium difficile* ve *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter upsaliensis* ve *Helicobacter* spp. gibi bakteriyel etkenler de kedi ve köpeklerde gastroenteritise neden olmaktadır (Sykes ve Greene, 2011; Trotman, 2015).

Sağlıklı hayvanların bağırsak kanalında bulunan Clostridial etkenler ürettikleri ekzotoksinler ile kedi ve köpeklerde akut veya kronik diyareye neden olurlar. *Clostridium difficile* ve *Clostridium perfringens*'in hastalık tablosu oluşturabilmesi için çeşitli nedenlere (hayvanın yaşı, uzun süreli antibiyotik tedavisi) bağlı olarak bağırsak mikrobiyotasının bozulması gerekir (Weese ve Evason, 2010). Kedi ve köpeklerde akut diyareye neden olan farklı *Escherichia coli* suşları bulunmaktadır (Nelson ve Couto, 2020). Örneğin enterotoksijenik *E. coli* suşlarının (ETEC) ürettiği enterotoksinler intestinal sekresyonları stimüle ederek diyare oluşmasında rol alır. Büyük bir kısmını genç yaştaki hayvanların oluşturduğu diyare semptomu gösteren köpeklerden izole edilen ETEC suşlarının çoğunlukla ısıya dayanıklı stabil toksinleri ürettiği ve köpeklerde enteritis vakalarının %2,7 - %31, 1'inden sorumlu oldukları bildirilmektedir (Beutin, 1999). Salmonellozis, akut ya da kronik diyare ile seyreden genç ya da geriyatrik hayvanlarda ani ölümlere yol açan ve septisemi ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Nadiren de olsa parvoviral enteritisten sonra klinik olarak ortaya çıkmakta ve hastalığın daha komplike bir şekilde ilerlemesine neden olabilmektedir. Sağlıklı kedi ve köpeklerin bağırsak kanalında bulunan *Campylobacter* türleri ise, daha çok 6 aylıktan küçük ve kalabalık ortamda yaşayan hayvanlarda hastalık oluşturarak kronik, mukoid ve bazen kanlı olabilen diyare ile seyretmektedir (Nelson ve Couto, 2020). Ayrıca sağlıklı kedi ve köpeklerin midelerinden farklı *Helicobacter* türlerinin izole edildiği ve şiddetli gastritis oluşturabileceği belirtilmektedir (Neiger ve Simpson, 2000).

Kedi ve köpeklerin sindirim sistemine yerleşen paraziter etkenler kusma, diyare, konstipasyon, intestinal obstrüksiyonlar veya perforasyonlar gibi farklı klinik bulgulara neden olabilir. Kancalı kurtlar (*Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*) tutundukları yerlerde kanamaya neden olduklarından Gİ kan kaybının anemi ile sonuçlanmasına yol açarlar (Tinar ve Umur, 1991).

Giardiazis, daha çok yavru kedi ve köpeklerde özellikle fazla sayıda etkenin bulunduğu durumlarda bağırsak villuslarında ve mikrobiyotasında değişikliklere neden olarak malabsorbsiyon, kronik diyare ve kilo kaybına neden olan bir hastalıktır (Gruffydd- Jones ve diğerleri, 2013; Simpson ve Else, 1991).

*Histoplasma capsulatum* tarafından oluşturulan ve nadiren karşılaşılan histoplazmozis, mononükleer fagositik sistemi etkileyerek sistemik fungal enfeksiyonların gelişmesine neden olur. Histoplazmozisli kedilerde çoğunlukla anoreksi, nazal akıntı, öksürük ve diyare gibi semptomların görüldüğü bildirilmektedir (HK. Aulakh, KS. Aulakh ve Troy, 2012).

Kedi ve köpeklerde bildirilen bir diğer durum da inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (IBD). IBD, Gİ sistemin idiyopatik, kronik seyirli ve tekrarlayan birtakım inflamatuvar bozukluklarını ifade etmektedir (Collins, 2013; Jergens ve Simpson, 2012; Wdowiak, Rychlik ve Kolodziejska-Sawerska, 2013). Genetik faktörlerin ve konakçının kommensal mikrobiyotaya anormal yanıtının IBD şekillenmesinde etkili olduğu belirtilmiş olsa da tam olarak nedeni bilinmemektedir (Jergens ve Simpson, 2012). IBD'li hayvanlarda en sık karşılaşılan semptomlar ise kusma, diyare ve kilo kaybıdır (Jergens ve Simpson, 2012; Wdowiak ve diğerleri, 2013). Hastalığın kesin prevalansı bilinmemektedir fakat kronik Gİ sistem hastalıklarına sahip kedi ve köpeklere en çok IBD tanısı konulduğu bildirilmektedir (Jergens ve Simpson, 2012).

Etiyolojik ajanın farklılığına bağlı olmaksızın gastroenteritis non spesifik, benzer semptomlarla karşımıza çıkmakla birlikte genellikle anoreksi, kusma, diyare ve dehidrasyon ile seyreder. Bu bulguları takiben kısa bir süre içerisinde elektrolit dengesizlikleri şekillenir (Bhat ve diğerleri, 2015; Seyrek İntaş ve Yiğitgör, 2021).

**Tablo 1:** Kedi ve köpeklerde gastroenteritisin nedenleri (Agnihotri ve diğerleri, 2017; Gizzi ve diğerleri, 2014; Hsu ve diğerleri, 2016; Nelson ve Couto. 2020; Sykes ve Greene, 2011; Trotman. 2015; Walker ve McMahon. 2019; Yadav, Gupta ve Sharma. 2011; Zhang ve diğerleri, 2019)

	<b>Viral</b>	<b>Paraziter</b>	<b>Bakteri</b>	<b>Funga</b>
<b>Enfeksiyöz etkenler</b>	-Rotavirüs	- <i>Dipylidium caninum</i>	yel -	l -
	- Coronavirüs	- <i>Gnathostoma spinigerum</i>	<i>Clostridium</i> spp.	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	- Parvovirüs	- <i>Toxocara canis</i>	<i>Escherichia coli</i>	
	- <i>Enteric coronavirus</i>	- <i>Toxocara cati</i>	- <i>Salmonella</i> spp.	
	- <i>Canine distemper virus</i>	- <i>Toxascaris leonina</i>	- <i>Campylobacter</i> spp.	
	- <i>Feline leukemia virus</i>	- <i>Ancylostoma</i> spp.	-	
	- <i>Feline immunodeficiency virus</i>	- <i>Uncinaria stenocephala</i>	<i>Helicobacter</i> spp.	
	- <i>Canine circovirus</i>	- <i>Strongyloides stercoralis</i>		
	- <i>Feline astrovirus</i>	- <i>Isospora canis</i>	<b>Rickettsi</b> yal	
		- <i>Isospora felis</i>	-	
		- <i>Toxoplasma gondii</i>	Elokomin Fluke Fever/Somon zehirlenmesi ( <i>Neorickettsia helminthoeca</i> )	
		- <i>Cryptosporidium parvum</i>		
		- <i>Giardia</i> spp.		
		- <i>Tritrichomonas</i>		
		- <i>Balantidium coli</i>		

		- <i>Trichirus vulpis</i>			
Non enfeksiyöz etkenler	<b>Ka</b>	<b>Pankreas</b>	<b>B</b>	<b>Endokr</b>	<b>Diğer</b>
	<b>raciğer</b>	<b>öbrek</b>	<b>in sistem</b>	<b>Dğer</b>	
	-	-	-	-	Kalp
	Kolestaz	Akut/kronik pankreatitis,	Akut/ kronik böbrek yetmezliği	Hipoadreno-kortisizm,	yetmezliği,
	-	-Egzokrin pankreas yetmezliği,	-	-	İatroje
	Karaciğer yetmezliği	-	Üremi	Tirotoksikozis	nik
		Zollinger-Ellison sendromu,			(antibiyotikler ve non steroid anti
		-			inflamatuvar ilaçlar)
		Pankreatik karsinomlar			

Gİ sistem hastalıklarının tanısında laboratuvar testlerinden (tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve idrar analizleri) yararlanılabilir. Enfeksiyöz gastroenteritislere neden olan etkenin identifikasyonu için yaygın olarak kullanılan tanı yöntemleri genellikle düşük duyarlılığa sahiptir. Viral, bakteriyel ve paraziter patojenlerin identifikasyonu için rutin kullanılan metotların bazıları birkaç saat içerisinde tamamlanabilirken, bazılarının

sonuçlanması ise günlerce devam etmekte ve bu konuda uzman kişiler ile iyi bir laboratuvar donanımı gerektirmektedir (Gonzalez ve diğerleri, 2015).

Hastalıkların diyagnozu ve/veya prognozunu belirleyebilmek amacıyla biyolojik materyallerde (idrara, dışkı, plazma, serum) ölçülebilen ve çeşitli moleküler formlarda bulunan biyobelirteç adı verilen maddelerin veteriner hekimlikte kullanımı giderek artmaktadır (Cummins ve diğerleri, 2017; Köse ve Maden, 2013). İdeal bir biyobelirteç diyagnoz ve prognozun belirlenmesine olanak sağlamasının yanı sıra enfeksiyöz ve non enfeksiyöz gastroenteritler arasındaki ayrımı hızlı bir şekilde yapabilmeli, ölçümü pratik olmalı ve pahalı donanımlar gerektirmemelidir (Cummins ve diğerleri, 2017; Gonzalez ve diğerleri, 2015; Maden, 2015). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) bildirdiği üzere; biyobelirteçler bir hastalığın evrelerindeki değişimleri izlemek, klinik bulgu göstermeyen bireylerin hastalık potansiyellerini değerlendirmek, toksisite derecesini belirlemek ve son olarak hastalara uygulanan tedavi etkinliğini gözlemek amacıyla kullanılabilir (Myers, Smith ve Turfle, 2017; Öktem ve Biberoglu, 2021). Bir biyobelirteç birden fazla kategoride yer alabilmektedir. Örneğin, tedavi başarısını değerlendirmek için kullanılan bir biyobelirteç aynı zamanda diyagnoz amaçlı tercih edilebilmektedir (Myers ve diğerleri, 2017).

Biyobelirteçlerin tanısallık yeterliliğini/güvenilirliğini belirlemek için işlem karakteristik eğrisi analizinden (ROC) yararlanılmaktadır (Tomak ve Yüksel, 2009). Bu analiz, herhangi bir tanı testinin özgüllük (spesifite) ve duyarlılık (sensivite) kriterleri temel alınarak düzenlenen bir grafikdir (Erkorkmaz, 2008). Bu amaçla işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan (Area Under Curve, AUC) belirlenmektedir. AUC değeri 0,5 ile 1 arasında değişen değerleri almakla birlikte, değerlerin 1'e yaklaşması tanı testinin güvenilirliğinin arttığını bir başka deyişle mükemmel tanıya yaklaşıldığını göstermektedir (Erkorkmaz, 2008; Tomak ve Yüksel, 2009).

## **1. BİYOBELİRTEÇLER**

### **1.1. Akut Faz Proteinleri**

Akut faz proteinleri (AFP) doku hasarının bulunduğu bölgelerdeki medyatörlere yanıt olarak başlıca hepatositlerden sentezlenen plazma proteinleridir (Schrödl ve diğerleri, 2016; Taşçene, 2017). Ekstra hepatik dokuların da (epitelial, endotelial hücreler ve konnektif doku) AFP

sentezlediği bildirilmektedir (Schrödl ve diğerleri, 2016; Tuna ve Ulutaş, 2015). Doku hasarının şekillenmesiyle birlikte karaciğerde üretimi artan AFP'ler pozitif, azalanlar ise negatif AFP olarak tanımlanmaktadır (Taşçene, 2017; Tuna ve Ulutaş, 2015)(tablo 2).

Akut faz reaksiyonu (AFR), enfeksiyon veya doku hasarına karşı oluşturulmuş karmaşık bir doğal yanıttır. AFR ateş, lökositoz, vasküler permeabilitedeki veya metabolizmadaki değişiklikler ve diğer birkaç savunma reaksiyonunun şekillenmesiyle karakterizedir (Schrödl ve diğerleri, 2016). AFR, organizmadaki zararlı molekülleri, patojenleri ve mevcut doku hasarını ortadan kaldırmada rol alan immün sistemin non spesifik bir parçasıdır (Tuna ve Ulutaş, 2015).

C-reaktif protein (CRP), doku hasarı veya sistemik inflamasyon durumlarında interlökin-6'ya yanıt olarak sentezlenmektedir (Clyne ve Olshaker, 1999; Gonzalez ve diğerleri, 2015; Schrödl ve diğerleri, 2016). Otoimmünizasyonun önlenmesi ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır (Murata, Shimada ve Yoshioka, 2004). Serum amiloid A (SAA), karaciğer hücreleri tarafından sentezlenerek AFR'de görev alan duyarlı bir belirteçtir (Taşçene, 2017). Lokal savunma sisteminin bir elemanı olduğu düşünülen SAA, bağırsakta endotoksin varlığında proinflamatuvar mediyatörlerin salınmasıyla birlikte epitelial hücrelerden serbest bırakılmaktadır (Murata ve diğerleri, 2004). Haptoglobin (Hp) ise hemoliz sonucu açığa çıkan serbest hemoglobini bağlayarak oksidatif hasarı azaltmaktadır (Murata ve diğerleri, 2004; Tuna ve Ulutaş, 2015). Ayrıca serbest demiri karaciğere taşıyarak demire bağımlı mikroorganizmalara karşı bakteriyostatik etki göstermektedir (Tuna ve Ulutaş, 2015).

Gastritisli köpeklerde gastroskopi eşliğinde, tanı amacıyla ve hasarın izlenmesinde CRP'nin, SAA ve Hp ile birlikte ölçümünün potansiyel bir biyobelirteç olduğu belirtilmektedir (35). McCann ve diğerleri (2007) IBD tanısı konulmuş köpeklerde serum CRP konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre orta düzeyde arttığını, Jergens ve diğerleri (2003) ise serum CRP ve SAA düzeylerinin yüksek, Hp'nin ise düşük düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir.

IBD'li ve küçük hücreli alimenter lenfomalı kedilerde serum Hp düzeylerinin ölçüldüğü araştırmada (Love, Leibman, Ringold ve Lamb, 2021) Hp'nin önemli bir inflamatuvar belirteç olduğu ve sağlıklı kediler ile kronik

enteropatiye sahip kediler arasında ayırım yapmak için kullanılabileceği belirtilmektedir. Kedilerde akut faz yanıtta CRP'nin rolü ise tam olarak belirtilmemiştir ve bu tür için Hp'nin diğer AFP'lere kıyasla potansiyel bir biyobelirteç olabileceği belirtilmektedir (Eckersall ve Bell, 2010).

$\alpha$ -1 antitripsin (AAT), diğer adıyla  $\alpha$ -1 proteinaz inhibitörü, inflamasyon esnasında dokuları korumak için hepatositlerden sentezlenen bir glikoproteindir (Celi, Verlhac, Calvo, Schmeisser ve Klunter, 2019). Başlıca görevi nötrofillerden salınan proteazların (proteinaz-3, elastin, katepsin G) yıkıcı etkilerini engellemektir (Ceylan, Şentürk ve Hasanoğlu, 2016). Ayrıca makrofajlardan ve intestinal mukozadan da sentezlenebilmektedir (Wdowiak ve diğerleri, 2013). AAT, albumin gibi birçok serum proteininin aksine, proteolize dirençli olduğundan intestinal ve bakteriyel proteazlardan etkilenmemektedir (Celi ve diğerleri, 2019; Steiner, 2014; Wdowiak ve diğerleri, 2013). İntestinal inflamasyon sırasında artan bağırsak permeabilitesi veya şekillenen intestinal ülserasyonlar sebebiyle Gİ kanalda AAT damar dışına çıkabilir böylece Gİ protein kaybını belirlemek için fekal örnekler AAT açısından değerlendirilebilmektedir (Cummins ve diğerleri, 2017; Gonzalez ve diğerleri, 2015; Celi ve diğerleri, 2019).

**Tablo 2:** Pozitif ve negatif akut faz proteinleri (Schrödl ve diğerleri, 2016; Taşçene. 2017; Tuna ve Ulutaş. 2015)

<b>Pozitif AFP</b>	C-reaktif protein Serum amiloid P Serum amiloid A Lipopolisakkarit bağlayıcı protein Kompleman bileşenleri (C3 ve C5) $\alpha$ -1 asit glikoprotein $\alpha$ -1 antikomotripsin $\alpha$ -1 antitripsin $\alpha$ -2 makroglobin Antitrombin	Plazminojen Fibrinojen Plazminojen aktivatörleri Protrombin Haptogloblin Hemopeksin Seruloplazmin
--------------------	--	---

Negatif AFP	Albumin
	Prealbumin
	Transferrin
	Paraoksonaz – 1
	$\alpha$ -2 glikoprotein
	Kortizol bağlayıcı globulin
	Retinol bağlayıcı protein

Kedilerde yapılan bir araştırmada (Burke ve diğerleri, 2013), gastrik ve intestinal mukozadaki lezyonların şiddeti arttıkça fekal AAT seviyelerinin giderek yükseldiği belirtilmiştir. Benzer bir araştırma da (Murphy ve diğerleri, 2003) kronik Gİ sistem hastalıklarına sahip köpeklerde gerçekleştirilmiş ve Gİ kanalda farklı histolojik bulgulara sahip köpeklerin fekal AAT seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir. Serum albumin ve fekal AAT arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığı ve protein kayıplı enteropatilerde (PLE) serum albumin seviyelerindeki azalma görülmeden önce fekal AAT düzeylerinin belirlenmesinin PLE'nin erken teşhisi için kullanışlı olabileceği belirtilmiştir. Heillman ve diğerleri (2016) lenfanjiektazi ya da kronik inflamasyondan dolayı (intestinal kript apseleri, intestinal lakteallerde dilatasyon) gastroenteritis şekillenmiş köpeklerde, fekal AAT'nin kullanıma uygun bir biyobelirteç olduğunu ancak glukokortikoid tedavisi almış hayvanlarda serum AAT seviyelerinin değişken olabileceğini bildirmişlerdir.

## 1.2. Kalprotektin ve Kalgranülin

Kalprotektin (Calp) S-100 protein ailesine ait heterodimerik yapılı (S100A8/S100A9), nötrofil, monosit ve makrofajlarda bulunan,  $Ca^{+2}$  ve  $Zn^{+2}$  taşımakla görevli ve aynı zamanda antimikrobiyal etkilere sahip bir proteindir (Collins, 2013; Gonzales ve diğerleri, 2015; Steiner, 2014; şimşek, Koçhan, Alp, İpek ve İçen, 2022; Wdowiak ve diğerleri, 2013). Calp, aktif ya da pasif bir şekilde hücre parçalanmasının bir sonucu olarak hücre dışı boşluğa geçen inflamasyon için duyarlı bir belirteçtir (Wdowiak ve diğerleri, 2013). Köpeklerde ve insanlarda epitelial hücrelerin de (örneğin keratinosit) inflamasyonun başlamasıyla kalprotektin sentezlediği bilinmektedir (Collins, 2013).



Fekal Calp seviyelerinin gastroenteritis semptomları göstermeyen çocuklarda ve genç bireylerde, yetişkinlere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. İnsanlarda fekal Calp seviyesi, IBD ve irritabl bağırsak sendromunun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (Gonzales ve diğerleri, 2015). Aynı zamanda kistik fibrozis, Crohn hastalığı (CD), ülseratif kolitis (UC) ve Gİ kanalda malign neoplazilerin şekillendiği durumlarda fekal kalprotektinin arttığı bildirilmektedir (Collins, 2013; Gonzales ve diğerleri, 2015).

Şimşek ve diğerleri (2022) diyareli (enfeksiyöz etkenlere bağlı) köpeklerde yaptıkları araştırmalarında *Escherichia coli* ile enfekte grupta serum Calp düzeyinin diğer gruplara (*Escherichia coli* negatif) göre arttığını bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada (Heilmann ve diğerleri, 2012) ise IBD'li köpeklerde serum Calp seviyelerinin %82,4 sensivite ve %68,4 spesifite ile önemli bir biyobelirteç olabileceği belirtilmektedir. Ay, Tuna, Aşıcı, Ulutaş ve Voyvoda (2022) *Canine parvovirus-2* (CPV-2) ile enfekte köpeklerde serum Calp düzeyini sağlıklı hayvanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek bulduklarını, Calp'ın AUC değerini 0.693 olarak tespit ettiklerini ancak serum Calp değerinin tek başına CPV-2'li köpeklerde prognozu belirlemede yetersiz olacağını da bildirmişlerdir.

Kalgranülün S100 protein ailesine ait (S100A12), monositlerde ve daha az olarak makrofajlarda bulunan kalsiyum taşıyıcı bir proteindir. Birçok hastalığın seyri sırasında non spesifik olarak artmaktadır. Kedi ve köpeklerde inflamatuvar infiltratın genellikle lenfoplazmasitik ve nadiren eozinofilik ya da granülamatöz karakterde olması nedeniyle bu türlerde düşük öneme sahip bir biyobelirteçtir (Wdowiak ve diğerleri, 2013).

### 1.3. N-Metilhistamin

Bir histamin metaboliti olarak tanımlanan N-Metilhistamin'in (NMH), mast hücre degranülasyonunun ve Gİ inflamasyonun biyobelirteci olabileceği bildirilmektedir (Wdowiak ve diğerleri, 2013). Dolaşımda bulunan histaminin yarı ömrü oldukça kısadır. Mast hücrelerinden salınmasının ardından histamin metiltransferazın aktive olmasıyla birlikte histamin, NMH'ye dönüştürülür ve daha sonra monoamin oksidaz tarafından oksitlenir (Collins, 2013).

Ülseratif kolitis ve CD tanısı konulmuş hastalarda idrar NMH düzeylerinin yükseldiği ve idrar NMH düzeyleri ile klinik tablonun şiddeti

arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Winterkamp ve diğerleri, 2002).

Kronik Gİ hastalığı olan Norveç Lundehund ırkı köpeklerde fekal NMH düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (Berghoff, Suchodolski ve Steiner, 2008). Bir diğer çalışmada ise (Berghoff ve diğerleri, 2014) kronik Gİ sistem hastalığı olan köpeklerde idrar NMH konsantrasyonlarının arttığı bu nedenle NMH'nin intestinal mukoza hasarının şiddetini tespit etmede kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceği belirtilmektedir.

#### **1.4. Zonulin**

Zonulin enterositlerin arasında bulunan ve tight junction (TJ) adı verilen paraselüler bağlantılardaki etkileşimi değiştirerek intestinal permeabiliteyi regüle eden fizyolojik bir modülatördür (Arslan ve Berstad, 1999; Esnafoğlu ve diğerleri, 2017). Bağırsakları uyarabilecek bakteriyel etkenler ya da çeşitli maddeler (örneğin glüten) zonulin sekresyonunu arttırmaktadırlar (Wang ve diğerleri, 2022). Ayrıca otoimmün hastalıklar, neoplaziler, sinir sistemi hastalıkları, çölyak hastalığı, tip I-II diabetes mellitus ve daha birçok kronik hastalığın seyri sırasında serum/plazma zonulin düzeyinin arttığı bilinmektedir (Esnafoğlu ve diğerleri, 2017; Wang ve diğerleri, 2022). Zonulin, çeşitli uyaranlara yanıt olarak intestinal lümeneye salgınır ve bağırsak epitellerinin apikal yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak TJ'lerin bütünlüğünü bozan birtakım reaksiyonları başlatır. Zonulin seviyesinin artması ise intestinal permeabilitede artış ve mevcut patojenlerin submukozaya geçişiyle sonuçlanır (Şen, 2021).

Şen (2021), diyareli köpeklerde (n=30) intestinal mukozal hasara bağlı artan serum zonulin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olduğunu belirtmiştir ( $p<0,000$ ). Ayrıca zonulinin hem bağırsak permeabilitesinin hem de bağırsak bariyer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir bir biyobelirteç olduğunu bildirmektedir.

#### **1.5. Prokalsitonin**

Kalsitoninin prekürsörü olan Prokalsitonin (PCT), başlıca tiroid bezindeki parafoliküler (C) hücrelerinden sentezlenen ve 116 aminoasitten oluşan bir proteindir (Cho, Oh, Song ve Seo, 2021; Goggs, Milloway, Troia ve Giunti, 2018; M. Prasad, Ranjan, Brar, Manimegalai ve G. Prasad, 2017).

Normal koşullarda PCT vücutta artan kalsiyum konsantrasyonlarına yanıt olarak kalsitonine dönüştürülür (Goggs ve diğerleri, 2018).

Araştırmacılar (Cho ve diğerleri, 2021; Goggs ve diğerleri, 2018) kedi ve köpeklerde serum PCT düzeyindeki artışın bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanışlı bir biyobelirteç olduğunu belirtmektedirler. Matur ve diğerleri (2021) viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlara sahip köpeklerde (n=160) birçok farklı parametreyle birlikte serum PCT düzeylerini değerlendirerek, bakteriyel enfeksiyon olduğu bilinen köpeklerde serum PCT'de artış olduğunu, viral enfeksiyonlarda görülen artışın ise anlamlı olmadığını ifade etmişlerdir. CPV-2 ve *Canine distemper virus* ile enfekte köpeklerin serum PCT düzeylerinin karşılaştırılmasında ise anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Neumann, Steingraber ve Herold (2022) ise *Escherichia coli* veya *Clostridium perfringens* ile enfekte akut diyareli köpeklerde yaptıkları bir çalışmada serum PCT düzeyinin beta-defensin 2 ile birlikte değerlendirilmesinin akut diyarenin şiddetini belirlemede faydalı olacağını belirtmişlerdir.

### 1.6. Serum Kobalamin ve Folat

Kobalamin, diyagnostik ve terapötik öneme sahip suda çözünebilen bir vitamindir (Collins, 2013; Steiner, 2014). Herbivorların mikrobiyotalarında kobalamin sentezleyebilmesine karşın, karnivorlar için böyle bir durum söz konusu değildir. Diyet kobalamini, emiliminin gerçekleşebilmesi için hayvansal proteinlere bağımlıdır. Kedi ve köpeklerin diyetlerinde kobalamin yeterli düzeyde bulunduğundan diyet kaynaklı kobalamin eksiklikleri ile hayvan vegan beslenme tarzına sahip olmadığı sürece nadiren karşılaşmaktadır. Alınan hayvansal proteinler midede pepsin ve hidroklorik asit tarafından sindirilir ve kobalamin salınır. Serbest kobalamin, gastrik mukoza tarafından sentezlenen kobalamin taşıyıcı R-proteinine bağlanır. Daha sonra R-proteini ince bağırsaklara gelerek burada pankreas proteazları tarafından sindirilir ve böylece kobalamin intrinsik faktöre bağlanır. İntrinsik faktörün büyük bir kısmı insanların aksine kedi ve köpeklerde ekzokrin pankreas tarafından salgılanmaktadır. Distal ince bağırsakta şiddetli bir enteritis tablosu var ise bu durum ileumdaki kobalamin reseptörlerinin tahribatına ve sonuçta kobalamin malabsorbsiyonuna yol açmaktadır. Köpeklerde ve kedilerde, ekzokrin pankreas yetmezliği olgularında genellikle kobalamin eksikliği görülmektedir çünkü bu hastalarda intrinsik faktör azlığı söz

konusudur. Ayrıca, ince bağırsaktaki bakteri sayısının artması (ince bağırsak disbiyozu), mevcut kobalamin için rekabete yol açarak kobalamin eksikliğine neden olabilmektedir (Steiner, 2014).

Simpson ve diğerleri (2001) kedilerde serum kobalamin ölçümünün indirekt olarak Gİ sistem hastalıklarının tanısında kullanışlı bir biyobelirteç olabileceğini bildirmektedirler. Kook, Lutz, Sewell, Bigler ve Reusch (2012) ise hipokobalaminemik kedilerde en yaygın klinik bulgunun diyare olduğunu ve Gİ hastalıklara sahip kedilerde hipokobalamineminin yaygın bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir.

Folat, kobalamine benzer şekilde suda çözünebilen, B grubu vitamindir (Collins, 2013). Diyetteki folik asit genellikle folat poliglutamata şeklinde bulunmaktadır ancak bu formu oldukça az absorbe edilmektedir (Avşar, S. Kaya ve B. Kaya, 2012; Steiner, 2014). Proksimal ince bağırsaklarda folat poliglutamata, folat konjugaz tarafından folat monoglutamata dönüştürülür ve bu şekilde emilimi gerçekleşir (Steiner, 2014). Kobalamin distal ince bağırsak hastalıklarının bir biyobelirteci olarak gösterilirken, folat ise proksimal ince bağırsak hastalıklarında kullanılabilecek bir belirteçtir (Collins, 2013).

### **1.7. Vasküler Endotelial Hasarın Biyobelirteçleri**

Kan dolaşımı ile damar duvarı arasında bir arayüz oluşturan vasküler endotel, önemli fizyolojik ve patolojik reaksiyonları düzenleyen bir organdır (Günel, Çelik, Küçükaya, Alkaç ve Aydın, 2020; Naseri ve diğerleri, 2020; Oikonomakou, Gkentzi, Gogogs ve Akinosoglou, 2020). Vasküler endotel hücrelerinin lümen yüzeyi endotelial glikokaliks (eGCX) ile kaplıdır. Diyabet, kronik böbrek hastalığı, hipernatremi, hipervolemi ve iskemik reperfüzyon gibi durumların eGCX hasarına yol açabileceğini bilinmektedir. Ayrıca sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis gibi inflamatuvar durumlar da eGCX bozulmasına neden olabilir. Endocan olarak da bilinen endotelial hücreye özgü molekül-1 (ESM -1), syndecan-1 (SDC -1), angiopoietin-2 (Ang -2) ve heparan sülfat (HS), kritik hastalarda eGCX hasarının en çok araştırılan metabolitleri arasındadır (Naseri ve diğerleri, 2020; Oikonomakou ve diğerleri, 2020). Özellikle sepsis gelişmiş bireylerde erken tanı amacıyla Ang-2 ve ESM-1 umut vadeden biyobelirteçler olarak gösterilmektedir (Oikonomakou ve diğerleri, 2020).

Naseri ve diğeri (2020) CPV-2 ile enfekte köpeklerde yaptıkları bir araştırmada SDC-1, ESM-1, Ang-2 ve HS parametrelerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda ESM-1'in CPV-2 ile enfekte köpeklerde oldukça yüksek olduğunu ve AUC değerini 0.821 olarak hesapladıklarını bildirmişlerdir. Ek olarak artan ESM-1 değerlerine karşın SDC-1, Ang-2 ve HS'de önemli bir değişiklik tespit etmediklerini ifade etmişlerdir.

### 1.8. İntestinal Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler

Yağ asidi bağlayıcı proteinlerin, intestinal FABP (I-FABP), karaciğer FABP (L-FABP) ve ileal-safra asit bağlayıcı protein (I-BABP) olmak üzere enterositlerde eksprese edilen üç formu bulunmaktadır (Cummins ve diğeri, 2017). Düşük molekül ağırlığına sahip olan I-FABP'ler uzun zincirli yağ asitlerinin taşınması ve metabolize edilmesinde önemli rol oynarlar (Celi ve diğeri, 2019). Bağırsak villuslarının apikal kısımlarında bulduklarından dolaşımında ya da idrarda I-FABP bulunması enterosit hasarının ve ince bağırsak hastalıklarının erken tanısında kullanılabilir potansiyel bir biyobelirteç olarak görülmektedir (Celi ve diğeri, 2019; Cummins ve diğeri, 2017). Ayrıca I-FABP'nin idrar konsantrasyonlarındaki artışın kardiyopulmoner bypass sonrası oluşabilecek komplikasyonlarla ilişkili olabildiği ve plazmada artan konsantrasyonlarının ise abdominal sepsis ile ilişkili olabildiği belirtilmektedir (Cummins ve diğeri, 2017).

I-FABP'nin plazma/idrar seviyelerinin akut intestinal iskemi ve intestinal inflamasyon durumlarında arttığı belirtilmektedir (Derikx, Luyer, Heineman ve Buurman, 2010). Eregowda ve diğeri (2020) CPV-2'ye bağlı enteritis şekillenen köpeklerde serum I-FABP konsantrasyonlarının arttığını bildirmişlerdir (AUC=0.888, P<0.003). Ay ve diğeri (2022) ise çalışmalarında değerlendirdikleri diğer parametrelere (total lökosit sayımı, CRP, PCT, Calp) kıyasla serum I-FABP düzeyinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada da (Gülersoy ve diğeri, 2020) serum I-FABP değerlerinin parvoviral enteritisli köpeklerde intestinal hasarın belirlenmesi ve hastalığın mortalitesini öngörmeye kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (AUC=0.787).

### 1.9. Perinükleer Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor

Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), nötrofillerin sitoplazmasında yer alan çeşitli antijenik yapılara karşı oluşan oto antikorlardır. Nötrofillerin indirekt immünfloresan boyanma sonucuna göre; perinükleer, diffüz sitoplazmik ve atipik olmak üzere üç farklı ANCA tipi tanımlanmaktadır (Çınar ve Pay, 2013). pANCA pozitif örnekleri granülosit çekirdeği etrafında bir renklenme paterni ile karakterizedir. Beşeri hekimlikte pANCA, IBD'nin farklı formlarını tanımlama amacıyla tercih edilmektedir (Wdowiak ve diğerleri, 2013). Köpeklerde de aynı amaçla diyagnostik bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Jergens ve Simpson, 2012).

Araştırmacılar (Mancho, Sainz, García-Sancho, Villaescusa ve Rodríguez-Franco, 2011) pANCA'yı, IBD'li köpekleri diğer Gİ hastalıklara sahip köpeklerle karşılaştırırken yüksek spesifitesi nedeniyle yararlı bir tanı aracı olarak bulduklarını ifade etmişlerdir. Allenspach ve diğerleri (2004) kronik intestinal inflamasyonu olduğu bilinen köpeklerin serumlarının pANCA pozitif olduğunu ve serum pANCA seviyelerinin ise yüksek spesifite (%82-95) gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca Yumuşak tüylü wheaten teriyerlerinde şekillenen PLE olgularında pANCA'nın tanısal kullanımının uygun olmasının yanı sıra tedavi protokollerinin belirlenmesi ve gıda kaynaklı enteropatilerde diyet yönetiminde yardımcı olabileceği belirtilmektedir (Allenspach ve diğerleri, 2008; Luckschander ve diğerleri, 2006).

## KAYNAKÇA

- Agnihotri, D., Singh, Y., Maan, S, Jain, V., Kumar, A., Sindhu, N., ... & Kumar, A. (2017). Molecular detection and clinico-haematological study of viral gastroenteritis in dogs. *Haryana Vet*, 56(1), 72-76.76.
- Aksoy, G., Şahin, T., Çamkerten, İ., Polat, P. F., & Şahan, A. (2018). Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi iç hastalıkları kliniğine 2004-2016 yılları arasında getirilen hayvanlarda saptanan hastalıkların genel analizi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(1), 7-14.
- Allenspach, K., Lomas, B., Wieland, B., Harris, T., Pressler, B., Mancho, C., ... & Vaden, S. L. (2008). Evaluation of perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies as an early marker of protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers. *American Journal of Veterinary Research*, 69(10), 1301-1304.
- Allenspach, K., Luckschander, N., Styner, M., Seibold, F., Doherr, M., Aeschbach, D., & Gaschen, F. (2004). Evaluation of assays for perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies and antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in dogs with inflammatory bowel disease. *American journal of veterinary research*, 65(9), 1279-1283.
- Arslan G., & Berstad A. (1999). İntestinal Permeabilite. *Güncel Gastroenteroloji*. 3(2), 197-209.
- Aulakh, H. K., Aulakh, K. S., & Troy, G. C. (2012). Feline histoplasmosis: a retrospective study of 22 cases (1986–2009). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48(3), 182-187.
- Avşar, A., Serdar, K. A. Y. A., & Başak, K. A. Y. A. (2012). Türkiye’de Folik Asit Perikonsepsiyonel Olarak Kullanılmalı Mıdır?. *Ankara Medical Journal*, 12(4), 188-194.
- Ay, C. D., Tuna, G. E., Asici, G. S. E., Ulutas, B., & Voyvoda, H. (2022). Serum intestinal fatty acid-binding protein and calprotectin concentrations to assess clinical severity and prognosis of canine parvovirus enteritis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(1).
- Berghoff N, Hill S, Parnell NK, Mansell J, Suchodolski JS, Steiner JM. Fecal and urinary N-methylhistamine concentrations in dogs with chronic gastrointestinal disease. *Vet J*. 2014 Sep;201(3):289-94. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.05.016. Epub 2014 May 20. PMID: 24907867

- Berghoff, N., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2008, May). Fecal N-methylhistamine concentrations in Norwegian Lundehunds with gastrointestinal disease. In *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3), 748-748.
- Beutin, L. (1999). *Escherichia coli* as a pathogen in dogs and cats. *Veterinary research*, 30(2-3), 285-298.
- Bhat, A. A., Wadhwa, D. R., Mandial, R. K., Sharma, A., Katoch, A., & Sharma, P. (2015). Clinico-biochemical alterations and therapeutic management of canine gastroenteritis. *Journal of Animal Research*, 5(1), 149-153.
- Burke, K. F., Broussard, J. D., Ruaux, C. G., Suchodolski, J. S., Williams, D. A., & Steiner, J. M. (2013). Evaluation of fecal  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor concentrations in cats with idiopathic inflammatory bowel disease and cats with gastrointestinal neoplasia. *The Veterinary Journal*, 196(2), 189-196.
- Celi, P., Verlhac, V., Calvo, E. P., Schmeisser, J., & Klünter, A. M. (2019). Biomarkers of gastrointestinal functionality in animal nutrition and health. *Animal Feed Science and Technology*, 250, 9-31.
- Ceylan, G. G., Şentürk, A., & Hasanoğlu, C. (2016). Alfa 1 Antitripsin Eksikliğinde Moleküler Tanının Önemi: Olgu Sunumu. *Van Tıp Derg*, 23(1), 92-94.
- Cho, J. G., Oh, Y. I., Song, K. H., & Seo, K. W. (2021). Evaluation and comparison of serum procalcitonin and heparin-binding protein levels as biomarkers of bacterial infection in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(4), 370-374.
- Clyne, B., & Olshaker, J. S. (1999). The C-reactive protein. *The Journal of emergency medicine*, 17(6), 1019-1025.
- Collins, M. T. (2013). Canine inflammatory bowel disease: current and prospective biomarkers for diagnosis and management. *Compend Contin Educ Vet*, 35(3), E5.23.
- Cummins, G., Yung, D. E., Cox, B. F., Koulaouzidis, A., Desmulliez, M. P., & Cochran, S. (2017). Luminally expressed gastrointestinal biomarkers. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(12), 1119-1134.
- Çınar M., & Pay S. (2013). Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*, 6(2), 35-44.



- Derikx, J. P., Luyer, M. D., Heineman, E., & Buurman, W. A. (2010). Non-invasive markers of gut wall integrity in health and. *World J Gastroenterol*, 16(42), 5272-5279.
- Eckersall, P. D., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The veterinary journal*, 185(1), 23-27.
- Eregowda, C. G., De, U. K., Singh, M., Prasad, H., Sarma, K., Roychoudhury, P., ... & Behera, S. K. (2020). Assessment of certain biomarkers for predicting survival in response to treatment in dogs naturally infected with canine parvovirus. *Microbial pathogenesis*, 149, 104485.
- Erkorkmaz, Ü. (2008). Ortak değişkene göre düzeltilmiş Roc eğrisi yöntemi ve bir uygulama.
- Esnafoğlu, E., Cırık, S., Ayyıldız, S. N., Erdil, A., Ertürk, E. Y., Dağlı, A., & Noyan, T. (2017). Increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects. *The Journal of pediatrics*, 188, 240-244.
- Gizzi A.B.D.R., Oliveira, S. T., Leutenegger, C. M., Estrada, M., Kozemjakin, D. A., Stedile, R. & Biondo, A. W. (2014). Presence of infectious agents and co-infections in diarrheic dogs determined with a real-time polymerase chain reaction-based panel. *BMC Veterinary research*, 10, 1-8.
- Goggs, R., Milloway, M., Troia, R., & Giunti, M. (2018). Plasma procalcitonin concentrations are increased in dogs with sepsis. *Veterinary record open*, 5(1), e000255.
- Gonzalez, M. D., Wilen, C. B., & Burnham, C. A. D. (2015). Markers of intestinal inflammation for the diagnosis of infectious gastroenteritis. *Clinics in laboratory medicine*, 35(2), 333-344.
- Gruffydd-Jones, T., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., ... & Horzinek, M. C. (2013). Giardiasis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(7), 650-652..
- Gulersoy, E., Ok, M., Yildiz, R., Koral, E., Ider, M., Sevinc, M., & Zhunushova, A. (2020). Assessment of intestinal and cardiac-related biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 23(2).

- Günel T., Çelik H.G., Küçükkaya R.D., Alkaç İ.M., & Aydınlı K. (2020). İnsan Hastalıklarında Endotel Fonksiyon ve Disfonksiyonun Moleküler Mekanizmaları. *İKSSTD*, 12(3), 201-16.
- Heilmann, R. M., Jergens, A. E., Ackermann, M. R., Barr, J. W., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2012). Serum calprotectin concentrations in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*, 73(12), 1900-1907.
- Heilmann, R. M., Parnell, N. K., Grützner, N., Mansell, J., Berghoff, N., Schellenberg, S., ... & Steiner, J. M. (2016). Serum and fecal canine  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. *The Veterinary Journal*, 207, 131-139.
- Hsu, H. S., Lin, T. H., Wu, H. Y., Lin, L. S., Chung, C. S., Chiou, M. T., & Lin, C. N. (2016). High detection rate of dog circovirus in diarrheal dogs. *BMC Veterinary Research*, 12, 1-6.
- Jergens, A. E., & Simpson, K. W. (2012). Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Frontiers in Bioscience-Elite*, 4(4), 1404-1419.
- Jergens, A. E., Schreiner, C. A., Frank, D. E., Niyo, Y., Ahrens, F. E., Eckersall, P. D., ... & Evans, R. (2003). A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(3), 291-297.
- Kook, P. H., Lutz, S., Sewell, A. C., Bigler, B., & Reusch, C. E. (2012). Evaluation of serum cobalamin concentration in cats with clinical signs of gastrointestinal disease. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 154(11), 479-486.
- Köse, S.İ. & Maden, M. (2013). Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (2), 30-37.
- Love, E. K., Leibman, N. F., Ringold, R., & Lamb, K. (2021). Serum haptoglobin concentrations in feline inflammatory bowel disease and small-cell alimentary lymphoma: a potential biomarker for feline chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(10), 959-964.
- Luckschander, N., Allenspach, K., Hall, J., Seibold, F., Grone, A., Doherr, M.G., & Gaschen, F. (2006). Perinuclear Antineutrophilic Cytoplasmic Antibody and Response to Treatment in Diarrheic Dogs with Food

- Responsive Disease or Inflammatory Bowel Disease. *J Vet Intern Med*, 20, 221–227.
- Maden M. (2015). Hastalıkların Teşhisi ve İzlenmesinde Biyobelirteçler. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*,1(1), 50-62.
- Mancho, C., Sainz, Á., García-Sancho, M., Villaescusa, A., & Rodríguez-Franco, F. (2011). Evaluation of perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies in sera from dogs with inflammatory bowel disease or intestinal lymphoma. *American Journal of Veterinary Research*, 72(10), 1333-1337.
- Matur, E., DokuzeYLül, B., Özcan, M., Çetinkaya, H., Arslan, M., Or, E., ... & Çöteliöglü, Ü. (2021). Can procalcitonin be used as a clinical biomarker during bacterial, viral and parasitic infections in dogs?. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 69(1), 5-17.
- McCann, T. M., Ridyard, A. E., Else, R. W., & Simpson, J. W. (2007). Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Journal of Small Animal Practice*, 48(11), 620-625.
- Murata, H., Shimada, N., & Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 168(1), 28-40.
- Murphy, K. F., German, A. J., Ruaux, C. G., Steiner, J. M., Williams, D. A., & Hall, E. J. (2003). Fecal  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor concentration in dogs with chronic gastrointestinal disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(2), 67-72.
- Myers, M. J., Smith, E. R., & Turfle, P. G. (2017). Biomarkers in veterinary medicine. *Annual Review of Animal Biosciences*, 5, 65-87.
- Naseri, A., Gulersoy, E., Ider, M., Durgut, M. K., Erturk, A., Avci, C., ... & Ok, M. (2020). Serum biomarkers of endothelial glycocalyx injury in canine parvoviral infection. *Austral journal of veterinary sciences*, 52(3), 95-101.67.
- Neiger, R. & Simpson, K. W. (2000). Helicobacter infection in dogs and cats: facts and fiction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(2), 125-133..

- Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. 6th ed. USA: Saunders Elsevier; 2020 p: 580
- Neumann, S., Steingraber, L., & Herold, L. (2022). Investigation of procalcitonin and beta-defensin2 in the serum and feces of dogs with acute diarrhea. *Veterinary Clinical Pathology*, 50, 55-62.
- Oikonomakou, M., Gkentzi, D., Gogos, C., & Akinosoglou, K. (2020). Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature. *Biomarkers in Medicine*, 14(10), 895-917.
- Öktem R.M. & Biberoglu G. (2021). Tanıda yenilikler: Biyobelirteçler ve tarama testleri. Tümer L (editör). *Lizozomal Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Yenilikler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p. 8-15
- Prasad, M., Ranjan, K., Brar, B., Manimegalai, J., & Prasad, G. (2017). An insight into biomarkers for canine parvovirus diagnosis: A mini-review. *Current Biomarkers (Formerly: Recent Patents on Biomarkers)*, 7(1), 12-20.
- Schrödl, W., Büchler, R., Wendler, S., Reinhold, P., Muckova, P., Reindl, J., & Rhode, H. (2016). Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, 10(11), 1077-1092.
- Sekin, S., Özyurtlu, N., İcen, H., Taşdemir, S., & Ersöz Kanay, B. (2005). Mayıs 2003-Mayıs 2005 yılları arasında Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesinde muayene edilen hayvanların genel analizi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(2), 133-136.
- Seyrek İntaş D, Yiğitgör P. Kedi ve Köpeklerde Gastrointestinal Hastalıklarda Görüntüleme Yöntemlerinin Önemi 2. bölüm: Gastrointestinal Patolojiler. Gökçe AP, editör. *Kedi ve Köpeklerde Gastrointestinal Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021; p.12- 26.
- Simpson, J. W., & Else, R. W. (1991). Digestive disease in the dog and cat (No. V622 SIMd). Blackwell Scientific.
- Simpson, K. W., Fyfe, J., Cornetta, A., Sachs, A., Strauss-Ayali, D., Lamb, S. V., & Reimers, T. J. (2001). Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(1), 26-32.

- Simsek, A., Kochan, A., Alp, S. Y., Ipek, D. N. S., & Icen, H. (2022). Serum calprotectin levels in dogs with diarrhea. *Acta Scientiae Veterinariae*, 50.
- Steiner, J. M. (2014). Review of commonly used clinical pathology parameters for general gastrointestinal disease with emphasis on small animals. *Toxicologic pathology*, 42(1), 189-194.
- Sykes J, Greene C. *Infectious Disease of the Dog and the Cat*. 4th ed. USA: Saunders Elsevier; 2011 p:80-91.
- Şen, T. (2021). İshalli Köpeklerde Gastrointestinal Biyobelirteçlerin Araştırılması (Master's thesis).
- Taşçene, N. (2017). Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 57(1), 52-60.
- Tınar R, Umur Ş. *Veteriner Parazitoloji*. Ankara; Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti; 2015 p:160-185.
- Tomak, L., & Yüksel, B. E. K. (2009). İşlem karakteristik eğrisi analizi ve eğri altında kalan alanların karşılaştırılması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 27(2).
- Trotman TK. Gastroenteritis. *Small Animal Critical Care Medicine*. 2015; 622.
- Tuna, G. E., & Ulutaş, B. (2015). Hastalıkların biyobelirteçleri olarak akut faz proteinleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics*, 1(1), 8-19.
- Walker, J., & McMahon, L. (2019). Investigating and treating chronic diarrhoea in dogs. *In Practice*, 41(10), 478-487.
- Wang, X., Memon, A. A., Palmér, K., Hedelius, A., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2022). The association of zonulin-related proteins with prevalent and incident inflammatory bowel disease. *BMC gastroenterology*, 22, 1-8.
- Wdowiak, M., Rychlik, A., & Kolodziejska-Sawerska, A. (2013). Biomarkers in canine inflammatory bowel disease diagnostics. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 16(3).
- Weese JS, Evason M. *Infectious Diseases of the Dog and the Cat a Color Handbook*. 1st ed. USA: CRC Press; 2010 p: 49-93.
- Winterkamp, S., Weidenhiller, M., Otte, P., Stolper, J., Schwab, D., Hahn, E. G., & Raithel, M. (2002). Urinary excretion of N-methylhistamine as a marker of disease activity in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 97(12), 3071-3077.

- Yadav, R., Gupta, S. R., & Sharma, C. S. (2011). Clinical haematology in dogs affected with haemorrhagic gastroenteritis. *Vet. Pract*, 12(1), 60-62.20.
- Yılmaz, Z., Kennerman, E., Şentürk, S., Temizel, M., & Aytuğ, N. (2002). Uludağ üniversitesi veteriner fakültesi iç hastalıkları küçük hayvan kliniğine getirilen kedi ve köpeklerin değerlendirilmesi (1990-2000). *Uludag University Journal of Faculty of Veterinary Medicine*, 21, 23-31.
- Zhang, Q., Niu, J., Yi, S., Dong, G., Yu, D., Guo, Y., ... & Hu, G. (2019). Development and application of a multiplex PCR method for the simultaneous detection and differentiation of feline panleukopenia virus, feline bocavirus, and feline astrovirus. *Archives of Virology*, 164, 2761-2768.



## BÖLÜM 6

### KLOROKİN VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Sedat GÖKMEN<sup>9</sup>

Doç.Dr. Burcu GÜL<sup>10</sup>

---

<sup>9</sup>Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Kastamonu, Türkiye, sgokmen@kastamonu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4793-3030

<sup>10</sup> Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Elazığ, Türkiye, brcgul@firat.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9122-8953





## GİRİŞ

Klorokin *Peruvian Cinchona* ağacının kabuğundan elde edilen kinin türevidir. 1934 yılında Hans Andersag tarafından sentezlenmiştir. Ancak o yıllarda hastalarda toksisite endişeleri nedeniyle belirli bir süre rafa kaldırılmıştır. 1946 yılında klorokine göre %40 daha az toksik olan hidroksiklorokin geliştirilmiştir. Bu, klorokinin hidroksil türevidir. Başlangıçta klorokin ve analogları (hidroksiklorokin) sıtma hastalığının tedavi ve profilaksisi için antimalaryal ilaç olarak kullanılmıştır. Daha sonra II. Dünya Savaşı zamanında sıtmanın tedavisi ve engellenmesinde kullanılırken romatizması olan askerlerde belirgin bir düzelme olduğu gözlenmiştir (Porta vd., 2020).

Uzun yıllardır boyunca klorokin sıtma (malaria) hastalığının önlenmesi ve tedavisi için kullanılmıştır. Ayrıca romatoid artrit ve lupus eritematozus tedavisinde antiinflamatuvar olarak ta kullanılmaktadır (Browning, 2014).

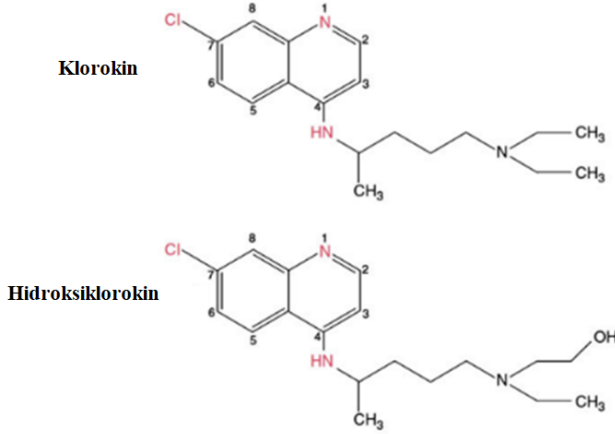
*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* insanları enfekte eden sıtma parazit türleridir. Dünya çapında sıtma enfeksiyonlarının çoğuna *P. falciparum* ve *P. vivax* türleri neden olur. *P. vivax* Güney ve Doğu Asya'daki sıtma enfeksiyonunun yarısından ve Amerika'daki sıtma enfeksiyonlarının %80'inden fazlasından sorumludur (Kho vd., 2022; Pacifici, 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Dünya sıtma raporuna (2022) göre, Dünya genelinde 2021 yılında yaklaşık 247 milyon sıtma vakası görülmüş ve bunlardan 619 bini ölümle sonuçlanmıştır.

### 1. Kimyasal yapı ve bazı özellikleri

Sıtma önleyici ilaçların ana molekülünü kinin oluşturmaktadır. Hem klorokin hem de hidroksiklorokin alkillenmiş 4-aminokinolindir. Her ikisi de zayıf bazik karakterdedirler ve hücre zarlarını iyi geçebilme yeteneğine sahiptirler. Ancak hidroksiklorokin daha polar ve daha az lipofilik özelliktedir. Bu da klorokine göre hücre zarından difüzyonu daha zorlaştırmaktadır. Klorokin ve hidroksiklorokinin kimyasal yapısı (Şekil 1) ve bazı kimyasal özellikleri (Tablo 1) aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Klorokin ve hidroksiklorokin bazı kimyasal özellikleri (Ho vd., 2021).

	<b>Klorokin</b>	<b>Hidroksiklorokin</b>
Molekül formülü	$C_{18}H_{26}ClN_3$	$C_{18}H_{26}ClN_3O$
Molekül ağırlığı	319.9	335.9

**Şekil 1:** Klorokin ve hidroksiklorokin kimyasal yapısı (Ho vd., 2021).

## 2. Farmakokinetiği

Klorokin lipofilik karakterde olup yüksek dağılım hacmi ve hafif-orta derecede protein bağlanma kapasitesine sahiptir. Ağız yoluyla alınmasına takiben mide-bağırsak sistemden hızla emilmektedir. Emilim sonrası yavaşça diğer vücut kompartmanlarına yeniden dağılım göstererek eritrosit, karaciğer, akciğer, böbrek, kalp, kas ve retina dokularında birikim göstermektedir. Hızlı absorpsiyon, yüksek oral biyoyararlanım ve yavaş yeniden dağılımın kombinasyonu sayesinde ilacın alımdan sonra kısa bir sürede pik serum seviyelerine ulaşmaktadır. Klorokin karaciğerde sitokrom (CYP) 450 enzimleri aracılığıyla biyotransformasyona uğramaktadır. Biyotransformasyonunda yer alan CYP450 enzim izoformları arasında CYP2C8, CYP2D6 ve CYP3A4 yer almaktadır. Hepatik metabolizmayı takiben başlıca böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Rainsford vd., 2015; Porta vd., 2020). Klorokininin genel farmakokinetik özellikleri Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Klorokin bazı farmakokinetik özellikleri (Cutler, MacIntyre, ve Tett 1988; Egbuna vd., 2022; Porta vd., 2020).

Oral biyoyararlanım	%80
En yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi	2-5 saat
Dağılım hacmi	>100 L/kg
Yarı ömür (Terminal half-life)	45 ± 15 gün
Total plazma klirensi	1099 ± 155 mL/dk
Total kan klirensi	129 ± 35 mL/dk
Dağılım hacmi ( $V_{d,ss}$ )-plazma	65,000 L
Dağılım hacmi ( $V_{d,ss}$ )-kan	15,000 L
Renal klirens (% total)	%51
$C_{max}$ (oral yol)	65-128 µg/L
$T_{max}$	0.5 h
$C_{max}$ (iv yol)	650-1300 µg/L

### 3. Etki mekanizması

#### 3.1. Anti-malarial etki mekanizması

Klorokin etki mekanizmasını aydınlatmak için birçok teori geliştirilmiştir. En çok araştırılan ve kabul edilen teori, klorokin parazitini hemoglobini sindirim aşamasında müdahale ettiği teoridir. Plasmodium etkenleri vücuda girdikten sonra kırmızı kan hücrelerine (eritrosit) invaze olmaktadır. Bu aşamada parazit, konakçı hücre sitozolünden hemoglobini alarak ve onu sindirim vakuolünde biriktirerek büyümeye başlar. Bu işlem sırasında, hem parçası indirgenerek hemozoin adı verilen inert bir kristal polimere dönüşmektedir. Serbest haldeki hem molekülleri parazit hücreleri için toksiktir. Parazitler bu molekülü çözünmeyen kristalize formu olan ve kendileri için toksik olmayan hemozoina dönüştürmektedir. Klorokin ve hidroksiklorokin parazit besin (food) vakuollerinde yoğunlaşarak hemeoglobin ürünü olan heme'nin hemozoina kristaline dönüşmesini önleyerek etkisini göstermektedir. Böylece heme oluşumu nedeniyle parazit toksisitesini ortaya

çıkılmaktadır. Serbest hematin parazitte detoksifikasyon süreçlerine müdahale etmekte ve böylece lipid peroksidasyon mekanizmasıyla Plasmodium zarlarına zarar vererek parazit toksisitesini meydana getirmektedir (Thomé vd., 2013). (Lei vd., 2020). Ayrıca klorokin prazitin DNA çift sarmal yapısına girerek DNA-klorokin kompleksi oluşturmaktadır. Bu kompleks DNA replikasyonunu ve RNA transkripsiyonunu etkileyerek Plasmodium'un büyümesini ve üremesini inhibe etmektedir (Zhou vd., 2020).

### 3.2. Viral hastalıklardaki etki mekanizması

Klorokin, lizozomlar ve endozomlar dahil olmak üzere asidik organellerde alkalizasyona neden olur. Klorokinin virüsler üzerindeki etkisi genel olarak ilacın bu özelliği ile yakından ilişkili olup iki temel mekanizmayla açıklanmaktadır. İlk olarak, çoğu virüs enfeksiyon oluşturmak için füzyon ve penetrasyon gibi aşamalarda düşük pH'ya gereksinim duymaktadır. Ayrıca olarak endozomal yollar virüslerin çoğalması ve konakçıyı enfekte etmesi için kritik öneme sahiptir. Klorokin endozomal asitleşmeyi önleyerek yüksek pH seviyesine neden olur. Bu durum lizozom fonksiyonlarını baskılayarak bazı virüslerin (influenza B ve hepatit A virüsü gibi) aktivitesini inhibe eder. Diğer etki mekanizması ise düşük pH gerektiren spesifik enzimlerin aktivitesini engelleyerek viral zarf glikoproteininin translyasyon sonrası modifikasyonunu inhibe etmesidir. Bazı araştırmacılar antiviral etkinliğini immünomodülatör etkisi ile ilişkilendirmişlerdir. Klorokin hücre kültürü modellerinde filovirüs enfeksiyonu için kritik önemi bazı bazı sitokinlerin (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve neopterin) üretimini engellemiştir (Lei vd., 2020).

Akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV-2) hastalığında ise klorokinin antiviral aktivitesi proton üzerindeki etkileriyle hücre içi/organel pH değerini artırmasıyla göstermektedir. Bu artan hücre içi/organel pH, virüsün hücre içine füzyonu ve girişini engellemektedir (Kumar, 2020). Klorokin veya hidrosiklorokinin koronavirüs (COVID-19) pandemisinde hastalığı karşı aşı geliştirilmesinde önce SARS-CoV-2'ye karşı etkili olabileceği varsayılmıştır. Klorokin SARS-CoV-2'ye karşı olası etki mekanizmaları aşağıda belirtilmiştir (Cortegiani vd., 2020).

- a) Klorokin uygulanan SARS-CoV-1 hücre modellerinde virusun hücre bağlanma noktası olan ACE-2 reseptörlerinin glikosilasyonunu etkilemek,

- b) Asidik hücresel organellerin pH'sını artırarak; endositozun ara aşamalarını ve virion taşınması ile yeni sentezlenmiş viral proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonunu engellemek,
- c) Virion birleştirme ve viral protein sentezi sürecini engellemektir.
- d) Ayrıca monosit makrofajlar tarafından TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin üretimini azaltmaktadır.

#### 4. Klorokininin tedavide kullanımı

Klorokin ve analogları başlıca sıtma hastalığının tedavisi ve korunması amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır (Lei vd., 2020). Ayrıca sistemik otoimmün hastalıklar ve inflamasyon ile karakterize romatoid artrit, lupus eritematozus, hepatik amoebiasis ve ışığa duyarlı deri döküntüleri tedavisinde de kullanılmaktadır (Al-Bari, 2015; Rainsford vd., 2015). Son zamanlarda pleiotropik etkileri sonucu bazı kanser türlerinde ve viral enfeksiyonların tedavisinde de potansiyel etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Zhou vd., 2020). Bazı kanser türleri üzerine antikanser etkinlikleri çeşitli klinik çalışmalar şu anda devam etmektedir (Tripathy vd., 2020). Klorokin 2003 SARS salgınından COVID-19 salgınına kadar viral hastalıklara karşı hedeflenmiş ajanlar oldukları varsayılmıştır (Porta vd., 2020). Ayrıca SARS, Orta Doğu solunum sendromu virüsü (MERS), Ebola virüsü (EBOV) ve insan immun yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonlarında antiviral etkileri olduğu gösterilmiş ancak klinik etkinliğini gösteren veriler yeteri kadar mevcut değildir (Cortegiani vd., 2020).

2020 yılının başlarında SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda viral yükleri ve semptomları hafifletmek için klorokin ve hidroklorokin kullanımını önerilmiştir (Porta vd., 2020). COVID-19 salgınında ölümlerin artması, erken dönemlerinde aşının geliştirilememesi ve etkili tedavinin olmaması immunomodülatör etki gösteren klorokin ve hidroklorokin COVID-19'a karşı etkili olabileceğini düşündürmüştür. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 29 Mart 2020'de hidroklorokin sülfatın COVID-19 için olası bir tedavi seçeneği olarak veya klinik deneylerde kullanılması için acil durum izni vermiştir. COVID-19'a karşı etkili tedavi seçeneği olabileceğine yönelik umutlar artmıştır. Ancak her iki ilacın da COVID-19'a karşı klinik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar yetersiz sonuçlar vermiştir (Egbuna vd., 2022).

#### 4.1. Anti-malaria tedavisinde kullanım

Klorokin *P. vivax* sıtma enfeksiyonlarında antimalaryal olarak hala yaygın olarak kullanılmaktadır. *P. vivax*'ın endemik olan bölgelerde Plasmodium'un karaciğer aşamasında relapsları önlemek amacıyla tek başına ya da Primaquine ile birlikte kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Ayrıca DSÖ, klorokine dirençli olduğu alanlarda uygun artemisin temelli kombinasyon tedavisi önermektedir (Thomé vd., 2013). pH'a bağlı veya bağımsız mekanizmalar yoluyla klorokin anti-inflamatuar aktivite göstermektedir.

#### 4.2. Otoimmün hastalıklar ve inflamasyon tedavisinde kullanım

Klorokin romatizmal hastalıklarda yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit tedavisinde de tercih edilmektedir. Sistemik lupus eritematozus, vücuttaki birçok organı etkileyen otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Klinik belirtileri arasında genellikle deri döküntüsü, eklem ağrısı ve şiddetli ve glomerülo nefrit (ilerleyici böbrek tutulumunu) yer almaktadır. Tedavi amacıyla genellikle siklofosamid gibi sitotoksik ilaçlar ya da monoklonal antikolar kullanılmaktadır. Bununla birlikte klorokin ve hidrosiklorokin'in hastalık belirtileri ve organ hasarlarını önlediği, hayatta kalma oranlarını artırdığı ve vasküler hasarları azalttığı ifade edilmiştir. Klorokin uygulamasının anjiyogenezi inhibe ederek epidermal ve eklemlerde lupus belirtilerini azaltmaktadır. Romatoid artrit eklemleri ve eklem kıkırdağını etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Klorokin romatoid artrit tedavisinde ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca metotreksattan (tedavide en çok kullanılan ilaçlardan biri) daha az toksisiteye neden olmuştur. Klorokin ve hidrosiklorokin anti-romatizmal ilaç olarak kullanılmasına izin verilmiştir. Ayrıca klorokin farelerde deneysel olarak oluşturulan otoimmün ensefalomyelit modelinde uygulamasının hastalığın şiddetini ve merkezi sinir sisteminde inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunun azalttığı belirlenmiştir (Thomé vd., 2013). Bu bulgular ışığında klorokin ensefalomyelitte hem profilaktik hem de terapötik amaçla kullanılabilme potansiyeli bulunmaktadır.

### 4.3. Kanserde potansiyel kullanımı

Kanser dünya çapında yüksek ölüm oranlarına neden olan hastalıktır. Tümör invazyonu ve migrasyonunu düzenleyen faktörlere etki eden maddeler antikanser ilaç olarak kullanımı araştırılmaktadır. Günümüzde kanser tedavisi için alternatif strateji ve ilaç geliştirmek oldukça önemlidir. Klorokin otofaji inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Kemoterapilerine adjuvan olarak kullanılabilir. Ayrıca klorokin tümör hücrelerini çeşitli antikanser ilaçlara karşı daha duyarlı hale getirmekte ve terapötik aktivitelerini arttırmaktadır. Tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde farklı kanser türleri için antitümör etkileri bir dizi deneysel çalışmada rapor edilmiştir (Dolgin, 2019; Shi vd., 2017). Çeşitli klinik çalışmalar (glioblastoma, akciğer kanseri, duktal karsinomu ve beyin metastazı) ilaç kombinasyonunun iyi tolere edildiğini ve maksimum tolere edilen dozun arttığını göstermesine rağmen hem hastalarda sağkalım süresinin değişmediği hem de tedavi grupları ile kontrol grupları arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar klorokinin antikanser ilaçlarla kombinasyon kullanımının etkinliği daha fazla değerlendirilmesi ve daha büyük örneklerde araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir (Zhou vd., 2020).

### 4.4. Viral enfeksiyonların kontrolünde kullanım

Klorokin spesifik olmayan bir antiviral ilaç olarak geliştirilmiştir. Organellerde pH'ı arttırarak viral replikasyonu ve hastalığın ilerlemesini engelleyebilmektedir. Flavivirüs, retrovirüs ve koronavirüs aileleri dahil olmak üzere çeşitli virüslerin replikasyonunu inhibe ederek doğrudan antiviral etkiler göstermektedir. Ayrıca viral RNA'nın endozomlardan salınmasını engelleyerek otofajiye bağlı virüs replikasyonunu azaltmaktadır. Yapılan *in vitro* veya *in vivo* hayvan deneyi çalışmalarında klorokin, dengue virus-2 (DENV-2), hepatit C virüsü (HCV), EBOV, HIV, şiddetli SARS-CoV ve MERS-CoV üzerinde antiviral aktivite göstermiştir. Ancak klorokinin bu viral hastalıklarda klinik etkinliği henüz net değil olmadığı bir tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir. Araştırmacılar daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ifade etmişlerdir (Lei vd., 2020; Zhou vd., 2020).

### 4.5. Transplantasyonda kullanımı

Klorokin, transplantasyon sonrası morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olan graft-versus-host disease (GVHD) gözlenen immün yanıtın



manipülasyonu amacıyla kullanılabilir. Be etkiyi CD8 T hücreleri tarafından sentezlenen IL-2 ve IL-4' ü inhibe ederek göstermektedir (Thomé vd., 2013).

## 5. İstenmeyen etkileri

Klorokin kullanılmasına bağlı olarak meydana gelen başlıca yan etkiler arasında halsizlik, nefes darlığı, mide bulantısı, kusma, disfaji, titreme, konvülsiyonlar ve kaşıntı yer almaktadır. Ayrıca uzun süreli klorokin kullanımı körlüğe neden olan retinal toksisiteye yol açabilmektedir. Yüksek dozda klorokin uygulanan hastalarda kardiyovasküler kollaps, görme bozuklukları, bulantı, baş ağrısı, uyuşukluk, kusma, şok, kardiyak arrest, hipokalemi, konvülsiyonlar, solunum durması ve koma görülebilmektedir (Egbuna vd., 2022).

Çeşitli çalışmalarda klorokin kaynaklı kaşıntı prevalansının hastaların %50'sine kadar çıktığı tahmin edilmektedir. Klorokin plazma arginin vazopressin sentezini ve bunun böbrek üzerindeki etkisini modüle ederek idrar konsantrasyon mekanizmalarını bozduğu gösterilmiştir (Muller, 2021). Aritmi ve elektrolit bozukluğu nedeniyle mortalite oranı %10-30 arasındadır (Porta vd., 2020).

## 6. İlaç etkileşimleri

İlaç etkileşimlerinden bazıları, ilaçların CYP450 izoformlarının aktiviteleri üzerindeki yarışmalı etkilerinden ileri gelmektedir. Bazı ilaçlar klorokinin mono-desetil formun oluşumuna yol açan *N*-deetilasyonundaki görevli sitokrom enzim bölgelerini etkilemektedir. Antibiyotikler (ampisilin, siprofloksasin ve azitromisin), aspirin, parasetamol, kolestiramin, proton pompası inhibitörleri, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, imipramin, metotreksat, siklosporin, kafein, debrisoquin, metoprolol ve diğer anti-paraziter ilaçlar hidroksiklorokin ve klorokin mikrozomal P450 veya hepato-renal klirens üzerindeki etkisi olduğundan klorokin-ilaç etkileşimleri bakımından önemlidir (Muller, 2021).

## 7. Klorokin ve nano-ilaç formülasyonları

Son zamanlarda sağlık alanında nanoteknolojinin kullanımı artmıştır. Nanoparçacık ilaç taşıma sistemleri, bölgeye özgü ilaç taşınmasını sağlarken ilaçların güvenlik ve etkinliklerini geliştirmek için umut verici bir strateji olarak

kabul görmektedir. Araştırmacılar klorokin tedavisini geliştirmek için hedef dokularda daha fazla ilaç yoğunluğunu sağlamak, hedef dışı organlarda toksisiteyi azaltmak ve etkinliğini arttırmak amacıyla kontrollü salım kombinasyonu geliştirmek amacıyla klorokin ve hidrosiklorokinin nanotıp reformülasyonuna yönelmişlerdir. Klorokin nanoilaç formülasyonları olarak lipozomlar, polimerik nanopartiküller, dendrimerler, polielektrolit kompleksleri, lipozomal olmayan lipid bazlı nanopartiküller ve metal nanopartiküller *in vitro* ve *in vivo* olarak etkileri araştırılmaktadır. Ancak nanopartiküllerin de birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları bulunmakla beraber nanoparçacıkların toksik etkilerinin olduğu yönde bazı düşüncelerde bulunmaktadır. Öte yandan, klorokin lipozomal formülasyonlarının sıtmada ve hidrosiklorokin lipozomal formülasyonlarının tümör modellerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (Dolgin, 2019; Shi vd., 2017). İyonize olabilen amin grupları ile klorokin, sulu lipozomal çekirdeğe aktif olarak yüklenebilir ve lipozomların yüzeyindeki eritrosit spesifik hedefleme ligandları, sıtma için bir hedef olan kırmızı kan hücreleri içindeki ilaç alımını iyileştirir. Lipitlerin Plasmodium enfeksiyonunu önlediği gösterildiğinden, klorokin lipid bazlı taşıyıcılarla birleştirilmesi, yalnızca enfekte olmamış ve enfekte olmuş kırmızı kan hücrelerine daha iyi ilaç verilmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda sinerjistik etkinlik de sağlayabilir. Bu incelemede sunulan bazı formülasyonlar için umut verici prelinik verilere rağmen, formülasyonların hiçbirinin şu ana kadar klinik aşamaya gelmediği vurgulanmalıdır (Stevens, Crist, ve Stern, 2020).

## SONUÇ

Uzun zamandan beri kullanılan klorokin ve analogları gerek rahat temin edilebilmeleri ve gerekse ucuz olmaları yanı sıra çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Ancak ciddi yan etkiler bakımından değerlendirilebilmesi ve hastalıkta etkinliği bakımından ileride yapılması gereken birçok çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

**KAYNAKÇA**

- Al-Bari, A. A. (2015). Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70, 1608-1621.
- Browning, D. J. (2014). Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*, 35-63.
- Cortegiani, A., Ippolito, M., Ingoglia, G. ve Einav, S. (2020). Chloroquine for COVID-19: rationale, facts, hopes. *Critical Care*, 24, 210.
- Cutler, D. J., MacIntyre, A. C. ve Tett, S. E. (1988). Pharmacokinetics and cellular uptake of 4-aminoquinoline antimalarials. *Agents and Actions Supplements*, 24, 142-157.
- Dolgin, E. (2019). Anticancer autophagy inhibitors attract ‘resurgent’ interest. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18, 408-410.
- Egbuna, C., Chandra, S., Awuchi C. G., Saklani, S., Ulhaq, I., Akram, M., ... Khan, J. (2022). Myth surrounding the FDA disapproval of hydroxychloroquine sulfate and chloroquine phosphate as drugs for coronavirus disease 2019. *Coronavirus Drug Discovery*, 153-168.
- Ho, T. C., Wang, Y. H., Chen, Y. L., Tsai, W. C., Lee, C. H., Chuang, K. P., ... Tyan, Y. C. (2021). Chloroquine and hydroxychloroquine: efficacy in the treatment of the COVID-19. *Pathogens*, 10, 217.
- Kho, S., Anstey, N. M., Barber, B. E., Piera, K., William, T., Kenangalem, E., ... Grigg, M. J. (2022). Diagnostic performance of a 5-plex malaria immunoassay in regions co-endemic for Plasmodium falciparum, P. vivax, P. knowlesi, P. malariae and P. ovale. *Scientific Reports*, 12, 7286.
- Kumar, A. H. S. (2020). Pharmacology of chloroquine: potential mechanism of action against coronavirus. *BEMS Reports*, 6, 9-10.
- Lei, Z. N., Wu, Z. X., Dong, S., Yang, D. H., Zhang, L., Ke, Z., ... Chen, Z. S. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of malaria and repurposing in treating COVID-19. *Pharmacology and Therapeutics*, 216, 107672.

- Muller, R. (2021). Systemic toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine: prevalence, mechanisms, risk factors, prognostic and screening possibilities. *Rheumatology International*, 41, 1189-1202.
- Pacifici, G. M. (2018). Clinical pharmacology of the antimalarial chloroquine in children and their mothers. *International Journal of Pediatrics*, 6, 7733-7758.
- Porta, A. D., Bornstein, K., Coye, A., Montrief, T., Long, B. ve Parris, M. A. (2020). Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. *American Journal of Emergency Medicine*, 38, 2209-2217.
- Rainsford, K. D., Parke, A. L., Clifford-Rashotte, M. ve Kean, W. F. (2015). Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*, 23, 231-269.
- Shi, T. T., Yu, X. X., Yan, L. J. ve Xiao, H. T. (2017). Research progress of hydroxychloroquine and autophagy inhibitors on cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 79, 287-294.
- Stevens D. M., Crist, R. M. ve Stern, S. T. (2021). Nanomedicine reformulation of chloroquine and hydroxychloroquine. *Molecules*, 26, 175.
- Thomé, R., Lopes, S. C. P., Costa, F. T. M. ve Verinaud, L. (2013). Chloroquine: modes of action of an undervalued drug. *Immunology Letters*, 153, 50-57.
- Tripathy, S., Dassarma, B., Roy, S., Chabalala, H. ve Matsabisa, M. G. (2020). A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56, 106028.
- World malaria report. (2022).
- Zhou, W., Wang, H., Yang, Y., Chen, Z. S., Zou C. ve Zhang, J. (2020). Chloroquine against malaria, cancers and viral diseases. *Drug Discovery Today*, 25, 2012-2022.



**BÖLÜM 7**  
**KÖPEKLERDE GÖRÜLEN ÖNEMLİ PARAZİTER**  
**ZOONOZLAR**

Doç. Dr. Duygu Neval SAYIN İPEK



## 1. GİRİŞ

MÖ 100.000 yıllarında evcilleştirilen köpekler, bu gün yaşayan kurtlarından köken almıştır. Köpekler, insan dünyasındaki ihtiyaçlara uyum sağlama yeteneklerinden dolayı, yaklaşık 500 milyonluk bir nüfusa ulaşmıştır. Köpeklerin insanoğlunun hayatlarının bir parçası haline gelmesi sahip oldukları bazı özel yeteneklere dayanmaktadır. Örneğin kişilerin ve evlerin korunması, çeşitli ilaçların tespiti ve yalnız kişiler için kişisel temaslar gibi yüksek dereceli yetenekleri, milyonlarca insanın köpeklerle kalıcı olarak temas halinde olmasına yol açmıştır. Ayrıca resmi ve özel kuruluşlarda başta güvenlik olmak üzere avcılık, kurtarma gibi değişik amaçlar için çok sayıda köpek yetiştirilmektedir. Az gelişmiş ülkelerde çok sayıda köpek de sokaklarda başıboş dolaşmaktadır. Köpeklerle bu sıkı temas insanlara bazı sorumluluklar yüklemiştir. Hayvanların sağlığı ile ilgilenmenin yanı sıra onları çeşitli hastalıklardan korumaları gerekmektedir. Yine köpeklerle bu sıkı temas onlardan insanlara bulaşabilecek olan hastalıklardan korunmak için gerekli tedbirlerin alınması gerektirmektedir.

Bu bölüm, köpeklerde görülen önemli zoonotik karakterli paraziter hastalıkların biyolojilerini, temel özelliklerini, insan enfeksiyonuna yol açan risk faktörlerini, kontrol ve önleme olanaklarını özetlemeyi amaçlamaktadır.

## 2. TOXOCAROSİS

Toxocarosis, halk arasında köpek solucanı olarak bilinen zoonotik karakterdeki *Toxocara canis*'in neden olduğu paraziter bir hastalıktır. Son konakları çok çeşitli köpekgillerdir. Son konaklarda parazitlenmek ile kalmayan bu nemotadlar insanların da dahil olduğu çeşitli paratenik konaklarda enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu askarit enfeksiyonunun bilinen en eski kaydı, soyu tükenmiş bir sırtlan türü olan *Pachycrocuta brevirostris*'in 1,2 milyon yıllık koprolitinde *Toxocara sp.* yumurtalarının bulunması olarak kayda geçmiştir [1]. Günümüzde, tüm dünyada vahşi ve evcil köpekgillerde en sık görülen ascarid enfeksiyonunun *Toxocara canis*'in neden olduğu toxocarosis olduğu bilinmektedir. Enfekte köpekgiller, eğlence alanları, bahçeler veya çocuk oyun alanları dahil olmak üzere çevreye yüksek miktarda *Toxocara* yumurtası bırakabildikleri için hayvan ve insan sağlığını tehdit etmektedir [2] [3] [4].



## 2.1. Biyoloji

Enfekte köpekgillerin dışkı ile dışarı attıkları yumurtalar embriyonsuzdur ve bu nedenle bulaşıcı değildir. Enfektif olan üçüncü evre larvanın (L3) yumurta içinde gelişmesi, ortam sıcaklığı ve nemine bağlı olarak haftalar ile aylar sürebilir [5]. Enfektif L3'ler yumurtaları, bir omurgalı konakçı tarafından yutuncaya kadar yumurta terk etmezler [6]. Ağız yoluyla alınan *T. canis* yumurtalarındaki larvalar, on iki parmak bağırsağında yumurtaları terk eder ve bağırsak duvarına nüfuz ederek, lenf damarlarına girer ve portal dolaşım yoluyla karaciğere göç eder. Larvaların çoğu vena kava yoluyla karaciğeri terk eder, pasif hematojen taşıma ile kalbi geçer ve pulmoner arter yoluyla akciğerlere ulaşır. Sonraki göç yolu, konakçının bağışıklık durumu, yaşı ve yutulan larva sayısı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Yavru köpeklerde baskın yol trakeal göçtür. Larvalar alveollere nüfuz eder ve bronşiyoller yoluyla trakea ve farinkse göç edererek yutulur ve olgunlaşmak için bağırsağa ulaşırlar. Trakeal göç denilen bu yol, yaşlı köpeklerdeki az sayıda larvanın izlediği yoldur. Trakeal göçe ek olarak, larvalar akciğerlerdeki dolaşım sistemine girerek ve somatik dokulara pasif olarak dağılabilir. Bu larvaların çoğu iskelet kaslarında birikir ve granülomlarda kapsüllenmiş hipobiyotik bir aşamada kalır [7-10]. Dişi köpeklerin gebelik sırasında hipobiyotik larvaların hibobiyosizten çıkar ve yeni enfeksiyon meydana gelir [11]. Gebeliğin yaklaşık 40. gününden itibaren larvalar sinsityotrofoblast ve sitotrofoblasta nüfuz eder ve doğuma kadar fetüsün karaciğerinde kalır [12, 13]. Doğumdan saatler sonra larvalar akciğerlere göç etmeye devam eder ve trakeal göçe uğrar [13]. Gebe dişilerde larvalar meme bezlerini de istila ederek laktojenik bulaşmaya neden olur [14].

## 2.2. Epidemiyoloji

*Toxocara canis* yumurtaları sıcak ve nemli ortamlarda 4 yıla kadar enfektivitelerini koruyabilirler. Buna karşılık, güneş ışığına direkt maruz kalmaları ve kuraklık, gelişimlerini duraklatabilir ve yumurta dejenerasyonuna yol açabilir [15]. Son konaklar paratenik konakçıların dokularında bulunan L3 alabilse de, çevresel kontaminasyon yoluyla enfeksiyon epidemiyolojik olarak en önemli yol olarak kabul edilir [11]. Transplental veya intrauterin bulaşma olarak da bilinen doğum öncesi bulaşma, *T. canis*'in epidemiyolojisinde büyük önem taşır. *T. canis*'in yüksek üreme oranı ve yumurtaların yüksek dayanıklılığı, insanların ve hayvanların yaşadığı

ortamlardaki toprağın kirlenmesine neden olur [16, 17]. Toprağın *T. canis* yumurtaları ile kirliliğinin oranı çeşitli çevresel koşullara ve antropojenik faktörlere bağlıdır. Yıl boyunca sıcaklıkları 18 °C'in üzerinde olan tropik ve subtropikal bölgedeki yüksek yağış ve dolayısıyla yüksek ortalama nem, daha yüksek kontaminasyon oranlarına neden olmaktadır. Sıcak iklim koşulları ve zayıf hijyen standartları ile birleştiğinde aşırı derecede kirlenmiş ortamlar, ideal bulaşma fırsatları sağlar. Yapılan araştırmalarda insanların yaşam alanlarından alınan toprak örneklerinin %21'inde *Toxocara* yumurtaları tespit edilmiştir. Dünyada en yüksek prevalans Batı Pasifik bölgesinde (%35) ve en düşük prevalans ise Kuzey Amerika (%13) tespit edilmiştir [16].

### 2.3. Bulaşma

*T. canis* 'in son konağındaki yaşam döngüsünde dört farklı bulaşma yolu vardır. Son konaklar, içinde L3 bulunan yumurtaları ağız yolu ile alarak enfekte olabilirler. Son konakların dokularında bulunan hipobiyotik larvalar gebelikte aktive olarak prenatal veya intrauterin olarak larvaların gebeliğin son çeyreğinde yavruyu enfekte edebilir. Son konakların dokularında bulunan hipobiyotik larvalar gebelikte aktive olarak galaktojen yolla doğumdan itibaren 5 hafta süreyle yavruyu enfekte edebilir. Son konakların başta kemiriciler olmak üzere tavuk, koyun, tavşan ve domuz gibi paratenik konakların organ ve dokularında bulunan L3'leri yiyerek enfekte olabilirler. İnsanlarda, enfeksiyon genellikle *Toxocara* yumurtaları ile kontamine toprağın, jeofaji, pika veya kontamine ellerin ağıza götürülmesi gibi nedenlerle yutulmasıyla oluşur. Bu şekilde bulaşma özellikle hijyen duygusu az gelişmiş çocuklarda yaygındır. Ayrıca, *Toxocara* yumurtalarının yüzeyi yapışkan glikoproteinler ile ağ benzeri albüminli bir tabaka ile kaplanmış krater benzeri düzensiz çöküntülerden oluşur [18]. Bu özelliği sebzelerin, otların ve meyvelerin yüzeylerine yapışmasını kolaylaştırır. Marul, havuç, patates, kabak, ıspanak, salatalık veya tere gibi farklı sebzelerin *Toxocara* yumurtaları ile kontaminasyonu bildirilmiştir [19, 20]. Yine *Tocoxara* ile enfekte paratenik konaklarının çiğ veya az pişmiş etlerinin tüketimine bağlı insan enfeksiyonu mümkündür [21-25]. Doğrudan köpekten insana bulaşmanın önemli olduğu düşünülmemektedir. *Toxocara* yumurtaları köpek kollarında bulunabilmesine rağmen, genellikle enfekte veya canlı değildir [26].

## 2.4. Son konakta klinik semptomlar

Klinik bulgular hayvanın yaşına ve parazitin sayısına, yerine ve gelişim aşamasına bağlı olarak değişiklik gösterir. Doğumdan sonra, yavru köpeklerde trakeal göç nedeniyle akut Toxocarosis gelişebilir ve 2-3 gün içinde ölüm görülebilir. 2-3 haftalık yavru köpeklerde mide ve bağırsakta erişkin askaridlerin varlığı nedeniyle sindirim bozuklukları ve zayıflama görülebilir. Klinik muayenede ishal, kusma, öksürük, kabızlık ve burun akıntısı olabilir. Karın şişkinliği, çok fazla parazit yükünün bir sonucu olarak ortaya çıkabilirken genellikle intestinal mikrobiyota dengesinde bozukluğunun neden olduğu gaz oluşumundan kaynaklanır. Safra kesesi, safra kanalı, pankreas kanalının tıkanması ve bağırsak rüptürünün bir sonucu olarak nadirde olsa ölüm olabilir [27].

## 2.5. İnsanlarda Toxocariasis

Paratenik konaklarda, *T. canis* larvalarının göç yolu, esas olarak kesin konaktaki somatik göçe karşılık gelir. Larvalar bağırsaktan çıkar, bağırsak duvarına nüfuz eder ve dolaşım sistemi yoluyla mezenterik lenf düğümlerine girer. Göç eden larvaların çoğu enfeksiyonun ilk 48 saatinde karaciğere ulaşır ve akciğerlere pasif hematojen taşıma ile göçlerine devam eder [28]. Oradan sistemik dolaşıma yeniden girerler ve tüm vücuda dağılırlar. Somatik dokularda, larvaların çoğu hipobiyoz durumuna girer ve birkaç yıl canlı kalırlar [8]. İnsan vücudunda larvaların göçü, klinik olarak belirgin dört farklı sendromda sınıflandırılır: Viseral Larva Migrans (VLM), Oküler Larva Migrans (OLM), Nörotoksokaroz (NT) ve gizli Toxocarosis. Semptomlar karın ağrısından geri dönüşü olmayan körlüğe veya menenjite ve bilişsel bozukluklara kadar uzanabilir. Bununla birlikte, Toxocariasis genellikle teşhis edilmeyen, ihmal edilmiş bir zoonotik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bugüne kadar, parazit birçok yönden esrarengizliğini korumaya devam etmektedir.

## 2.6. Koruma

Kontroldeki amaç, insan enfeksiyonların önlenmek ve köpeklerdeki enfeksiyon riskini en az seviyeye indirmektir. Bu amaçla, insanların yaşadığı çevrenin köpek dışkıları ile kontaminasyonun önlenmesi için sokağa dışkılayan köpeklerin sahipleri tarafından temizlenmesi, özellikle çocuk oyun alanları olmak üzere halka açık alanlara köpeklerin girmesinin engellenmesi, sahipsiz

köpeklerin kontrol altına alınması, köpeklerin düzenli olarak antelmantik tedavilerinin yapılması önerilmektedir.

### 3. CANİN LEİSHMANİOSİS (CanL)

Leishmaniosis, *Leishmania* cinsi protozoan parazitlerin neden olduğu ve Phlebotominae (kum sineği) türleri tarafından taşınan bir hastalıktır. Çoğu zoonotik olan 23'ten fazla *Leishmania* türü tanımlanmıştır [29]. Evcil hayvanları etkileyen en önemli *Leishmania* türü, Latin Amerika'da *L chagasi* olarak da bilinen *L infantum*'dur. Köpekler, *L infantum*'un neden olduğu visceral leishmaniosis için ana rezervuar konakçısıdır ve hastalık, köpeklerde ve insanlarda potansiyel olarak ölümcül seyretmektedir [29, 30].

Köpeklerde leishmaniosis, 89'dan fazla ülkede endemik olan önemli bir zoonozdur. Avrupa, Afrika, Asya ve Güney ve Orta Amerika'da yaygındır. Etkenlerin meydana getirdiği hastalık tablosunda köpeklerin iç organları ve derisi etkilendiğinden, köpeklerdeki bu hastalığa vissero kutanöz veya köpek leishmaniasis de denmektedir [29, 30]

#### 3.1. Biyoloji

*Phlebotominae* tarafından kan ile birlikte alınan, amastigot formu, sineğin bağırsağında promastigot formuna dönüşür. Bunlar tekrar tekrar ikili bölünme yoluyla çoğalırlar ve sineğin hortuma göç eder ve etkenler sineğin kan emmesi sırasında yeni bir konakçıya inoküle edilmiş olur. Makrofajların içine giren promastigotlar amastigotlar formuna dönüşür ve tekrar bölünmeye başlar. İnsanlarda, köpeklerde ve çeşitli kemirgenlerde hastalığa neden olurlar [31].

#### 3.2. Bulaşma

Parazitin bulaşması, Asya, Afrika ve Avrupa kıtasında *Phlebotomus* veya Amerika Kıtasında *Lutzomyia* 'ye cinslerine ait olan enfekte tatarcıkların kan emmesi esnasında konakçıya etkenlerin inokulasyonu ile meydana gelir [32].

#### 3.3. Epidemiyoloji

*Leishmania infantum* enfeksiyonu köpeklerde ve ayrıca bağışıklığı yeterli insanlarda subklinik seyirlidir. *Leishmania* 'nın endemik olduğu bölgelerdeki popülasyon çalışmaları, köpek popülasyonunun bir kısmının klinik hastalık geliştirdiğini, başka bir kesimin kalıcı asemptomatik enfeksiyona sahip olduğunu, bir başka kesimin ise enfeksiyona dirençli

olduğunu göstermiştir [33]. Akdeniz havzasında yapılan çalışmalarda, hastalık odaklarında bulunan köpeklerin seroprevalans oranlarının %10 ile %37'si arasında değiştiği bilinmektedir. Köpek dokularında *Leishmania* DNA'sının saptanmasına dayanan çalışmalar, bazı odaklarda %70'e yaklaşan yüksek enfeksiyon oranları ortaya çıkarmıştır. Klinik belirtileri olan ve subklinik olarak enfekte olmuş köpekler, tatarcık sinekleri için enfeksiyon kaynağıdır [34-36]. İtalya, İspanya, Fransa ve Portekiz'den yapılan seroprevalans çalışmalarına dayanarak bu ülkelerde 2,5 milyon köpeğin enfekte olduğu tahmin edilmektedir [37]. Güney Amerika'daki enfekte köpeklerin sayısının ayrıca Brezilya, Paraguay ve Venezüella'nın bazı bölgelerinde yüksek enfeksiyon oranlarıyla milyolarca olduğu tahmin edilmektedir [32, 38].

### 3.4. Hayvanlarda Klinik Belirtiler

Hastalık köpeklerde klinik olarak kutanöz veya sistemik lezyonlara neden olabilir. Kutanöz semptomlar alopesi, irinli nodül, kabuk ve ülser oluşumuna yol açabilir. Sistemik semptomlar ateş, anemi, splenomegali ve lenfadenopatidir. CanL'li köpek sahipleri tarafından cilt anormallikleri, oküler lezyonlar veya burun kanaması, bildirilen ortak bulgulardır. Bu bulgulara sıklıkla uyumsuzluk ve kilo kaybı eşlik eder. Tüm ırklardan ve her iki cinsiyetten köpekler leishmaniosis ile enfekte olabildiği gibi 2-4 yaş arasında köpeklerde ve 7 yaşında büyük köpeklerde prevalansın pik yaptığı bildirilmiştir [39]. Klinik muayenede dermal lezyonlar, lenfadenomegali, splenomegali, anormal tırnak büyümesi (onikogrikoz), kas atrofisi ve zayıflık dikkati çeker. Ek bulgular burun kanaması, böbrek yetmezliği, iştah azalması, dil lezyonları, poliüri ve polidipsi, kusma, melena ve topallık olabilir. Ateş, CanL'nin genellikle kronik bir hastalık olarak ortaya çıkması nedeniyle vakaların yalnızca yaklaşık %20'sinde veya daha azında tanımlanmıştır [40]. Klinik leishmaniosisli köpeklerin %16-80'inde keratokonjonktivit ve üveit gibi oküler veya perioküler lezyonları görülebilir [33].

### 3.5. İnsanda Klinik Belirtiler

Hastalığın kuluçka dönemi 2 ila 6 ay arasında. Semptomlar esas olarak sistemik enfeksiyonlardan kaynaklanır. Semptomlar iştahsızlık, ateş, yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybını içerir. Parazitin kan ve retiküloendotelial sistemdeki invazyonu nedeniyle lenf nodlarında, dalakta ve karaciğerde büyüme meydana gelebilir.

### 3.6. Kontrol

Viseral leishmaniasis'in kontrolü için alınması gereken önlemler, hastalığın rezervuar ve vektör kontrolünün sağlanması, köpeklerde insektisit emdirilmiş preparatların kullanılması ve aktif vakaların tespiti ve tedavisinin sağlanmasıdır. [29].

## 4. EKİNOKOKKOZİS

Ekinokokkozis *Echinococcus* cinsine ait türlerin meydana getirdiği zoonotik karakterde paraziter bir enfeksiyondur. *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus olgarthrus* ve *Echinococcus vogeli*, hastalıktan sorumlu *Echinococcus* türleridir. Bunlar arasında, *E. granulosus*, birçok evcil hayvanın ve insanların bu türe ara konakçılık yapması nedeniyle özellikle önemlidir. Yaygın olarak hidatidoz olarak bilinen enfeksiyona neden olan dokuz *E. granulosus* suşu bildirilmiştir [41, 42].

### 4.1. Biyoloji

Son konakta prepatent periyodu yaklaşık 40-50 gündür, bundan sonra haftada sadece bir gebe segment dışkıyla dışarı atılır. Yumurtalar ara konak tarafından yutulduktan sonra onkosfer bağırsak duvarına nüfuz eder ve kan yoluyla karaciğere veya lenf yoluyla akciğerlere gider. Bunlar larvalarının gelişimi için en yaygın iki organdır, ancak bazen onkosferler genel sistemik dolaşıma karışır ve diğer organ ve dokularda gelişim gösterebilirler. Larval dönemi olan hidatik kistin büyümesi yavaştır ve olgunluğa ulaşması 6-12 ay sürer. Karaciğer ve akciğerlerde kistin çapı 20 cm'ye kadar çıkabilir, ancak karın boşluğu gibi sınırsız büyümenin mümkün olduğu daha nadir bölgelerde çok daha büyük olabilir ve birkaç litre sıvı içerebilirler. Kist kapsülü, bir dış zar ve içte bir germinal epitelden oluşur ve kist büyümesi neredeyse tamamlandığında, içerisinde her biri bir dizi protoscolex içeren kız keseler bulunur. Sığır, manda, koyun, keçi ve domuz gibi *E. granulosus* ile enfekte ara konakların enfekte organların köpekler tarafından yenmesi ile köpeklerin bağırsaklarında ergin parazitler oluşur [43].

### 4.2.Epidemiyoloji:

*E. granulosus* dünya çapında yaygındır ve tüm dünyada insan vakaları bildirilmiştir. Erişkin parazitlerin çok sayıda yumurta üretebilmeleri (bir halkada 600-1500 adet yumurta) epidemiyolojileri açısından büyük önem arz

etmektedir. Yumurtalar, konakçı dışında yaklaşık 2 yıl canlı kalma yeteneğine sahiptir. Kist içinde protoscolex'lerin canlılık süreleri ortam koşullarına göre değişmekle birlikte serin ortamlarda 3-6 gün, organ içinde 6-9 gün olarak değişmektedir. -10 ile 10 °C arasında ki sıcaklıklarda ise 3-36 gün canlılıkları muhafaza ettikleri bildirilmiştir [44-46].

### 4.3. Bulaşma

Köpekler son konak olarak hareket eder ve dışkılarıyla yumurta çevreye saçarlar. Bu yumurtaların ara konak hayvanlar ve bazen de insan tarafından yenmesi, başta karaciğer ve akciğerler olmak üzere visceral organlarında metasesod (hidatik kist) evresinin gelişmesine yol açar [44].

### 4.4. Son Konaklarda Klinik Belirtiler

Son konaklarda bulunan ergin *E. granulosus*' lar herhangi bir klinik semptomu neden olmazlar.

### 4.5. Ara Konaklarda Klinik Semptomlar

Genellikle klinik belirti görülmez ve evcil hayvanlar yaşamları boyunca asemptomatik kalırlar. Eti tüketilen çiftlik hayvanlarının kesim sırasında enfekte organların imhası nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Büyük boyutlu kist hidatikler, etkilenen organ(lar)ın basınç atrofisine bağlı olarak hayvanlarda semptomlara neden olabilir. Kistler esas olarak karaciğer ve akciğerde bulunur ancak dalak, kalp, böbrek ve diğer organlarda bulunabilirler [44, 47]. Kistler, özellikle süt hayvanlarında büyümenin ve süt üretiminin azalmasından sorumludur.

İnsanlar, köpeklerin dışkısı ile dışarı atılan parazit yumurtalarının alınmasından sonra enfekte olurlar. Parazite bağlı olarak insanlarda meydana gelen hastalığa Kistik ekinokokkoz (CE) denir. Hastalık *E. granulosus*'un metasesoduna bağlı olarak oluşur. Kistik echinococcosis dünyanın birçok yerinde önemli bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır [44]. Bu formlardaki klinik belirtiler, başta karaciğer ve akciğerler olmak üzere yerleştiği visceral organın tipine bağlı olarak değişir.

### 4.6. Koruma:

Sokak köpeklerinin kontrolü, yasadışı kesimin önlenmesi ve köpeklerin uygun antelmantiklerle tedavi edilmesi gerekmektedir.

## 5. DİPYLİDİOSİS

*Dipylidium caninum* (Linnaeus 1758, Cyclophyllidea, Dipylidiidae) evcil köpeklerde, kedilerde, bazı vahşi etoburlarda ve bazen de insanlarda hastalığa neden olabilen bir parazittir [48]. Bu parazitin neden olduğu hastalığa Dipylidiosis adı verilir.

### 5.1. Biyoloji ve Bulaşma

Ara konaklar kedi ve köpek (*Ctenocephalides felis* ve *Ctenocephalides canis*) piresi, köpek biti (*Trichodectes canis* ve *Heterodoxus spiniger*) ve insan piresidir (*Pulex irritans*). Son konaklar, sistiserkoidlerle enfekte olan pire ve bitlerin yutulmasından sonra enfekte olurlar. Kaza sonucu enfeksiyon, enfekte kedi ve köpek pirelerinin veya enfekte pire ile kontamine olmuş yiyeceklerin yenmesinden sonra insanlarda meydana gelebilir [49-51].

### 5.2. Epidemiyoloji

*Dipylidium caninum* neden olduğu dipylidiosis dünyada köpeklerde yaygın olarak görülürken, birçok Avrupa ülkesinde, Hindistan, Çin, Japonya vb.'de insan vakaları da rapor edilmiştir. İnsan enfeksiyonu, genellikle köpekler ve kedilerle oynayan küçük çocuklarda görülür [52].

### 5.3. Hayvanlarda Klinik Belirtiler

Enfeksiyon köpeklerde genellikle asemptomatiktir, ancak perianal kaşıntı nedeniyle emekleme ve sürtünme gibi birkaç tipik belirti ortaya çıkabilir. Proglottidler (pirinç tanesi benzeri) perianal bölgede de görülebilir [53].

### 5.4. İnsanlarda Klinik Belirtiler Hastalık

İnsanlarda hastalık nadiren görülür ve sıklıkla asemptomatik kalır, ancak karın ağrısı, ishal ve bağırsak tıkanıklığı gibi semptomlar görülebilir. Proglottidler (pirinç tanesi gibi) konağın dışkıyla atılır [54, 55].

### 5.5. Kontrol

Ara konakların kontrolü, evcil hayvanlarla oynadıktan sonra çocukların ellerini yıkaması, köpek dışkılarının uygun şekilde toplanarak atılması ve evcil hayvanların düzenli olarak antelmentiklerle ilaçlanması enfeksiyonun kontrolüne yardımcı olabilir.



## 6. ANCYLOSTOMA CANINUM

Kancalı kurtlar olarak bilinen *Ancylostoma* türleri insan sağlığı için önemli risk oluşturan parazitler arasındadır [56, 57]. Köpeklerde zoonotik potansiyele sahip dört tür kancalı kurt vardır. En yaygın tür olan *Ancylostoma caninum*, dünya çapında hem vahşi hem de evcil köpekgillerde ve kedigillerde bulunur [58]. *Ancylostoma braziliense* ve *A. ceylanicum*, esas olarak tropik ve subtropiklerde köpekleri ve kedileri parazitlerken, *Uncinaria stenocephala*, esas olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'nın kuzey enlemlerindeki köpekleri enfekte eder [59].

### 6.1. Biyoloji

*Ancylostoma caninum* ile enfekte köpeklerin dışkıları ile atılan yumurtalardan uygun koşullarda, yani ılık, nemli ve gölgeli bir ortamda, 1-2 gün içinde larvalar çıkar. Birinci dönem larvalar (L1) dışkı ve topraktaki bakterilerle beslenerek 5-10 gün içinde iki kez gömlek değiştirir ve enfektif üçüncü dönem larvalar (L3) meydana gelir. Uygun çevre koşulları altında, bu enfektif larvalar 3 veya 4 hafta kadar hayatta kalabilir. Enfektif üçüncü dönem *A. caninum* larvaları konaklarını ağız yoluyla ya da daha seyrek olarak deri yoluyla enfekte edebilirler. Bununla beraber enfekte dişi köpeklerden yavrulara intraüterin ve süt ile geçebildiği bilinmektedir. Deri yoluyla vücuda giren larvalar kan dolaşımına girer ve kan damarları yoluyla kalbe ve oradan da akciğerlere taşınır. Burada larvalar pulmoner alveollerden ayrılır, bronşlar yoluyla farenks'e ulaşır ve yutulur [60]. Ağız yoluyla alınan larvaların bir kısmı ağız ve farinks mukozasını delerek deri yoluyla enfeksiyonda olduğu gibi bir yol izlerken, bir kısmı göç geçirmeden mide ve bağırsaklara geçer. Her iki durumda da, L3, bağırsak duvarına penetre olarak olgunlaşmak için iki kez gömlek değiştirirler [60, 61]. Yumurtalar enfeksiyondan yaklaşık 14 gün sonra dışkıda görülür. Daha önce enfeksiyon geçirmiş olan köpeklerde L3'ün bir kısmı iskelet veya bağırsak kasına girer ve hipobiyoz girer [62-64]. Gebelik döneminde hormonların etkisiyle hibobiyozisten çıkan larvalar yavruları intraüterin ve süt ile enfekte edebilir [65, 66].

## 6.2. Bulaşma

Köpeklerde ağız, deri, intraüterin ve galloktejen bulaşma söz konusu iken, insanlar enfekte hayvan dışkısı ile kontamine olmuş toprakta bulunan parazit larvalarının penetrasyonu nedeniyle enfekte olurlar.

## 6.3. Hayvanlarda Klinik Belirtiler

Akut enfeksiyonlarda anemi, bitkinlik bazen solunum güçlüğü, ishal ve kanlı dışkı görülebilir. Kronik enfeksiyonlarda hayvanlarda kilo kaybı, zayıflama iştahsızlık bazen pika görülen klinik bulgular arasındadır. Enfeksiyonu daha önce geçirmiş yaşlı hayvanlarda deriden giren larvalar kaşıntı ve lokal gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.

## 6.4. İnsanda Klinik Belirtiler

"Creeping eruption" olarak da bilinen kancalı kurt larvaları nedeniyle meydana gelen kutanöz larva migrans (KLM), eritemli ve oldukça kaşıntılı serpijinöz izler ile karakterize, kendi kendini sınırlayan, paraziter bir deri hastalığıdır [59, 67].[59] Larva haftalar ya da aylar boyunca epidermiste tüneller oluşturularak gezinir ancak gelişimini insanda tamamlayamamaktadır. Lezyonlar genellikle toprakla temas eden alt ekstremitelerde yerleşmektedir [68-70].

## 6.5. Koruma

Özellikle hastalığın endemik olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde, kumlu alanlarda çıplak ayak yürümemeli ve yatmamalıdır. Köpekler uygun altelmentiklerle ilaçlanmalıdır.

## 7. Sonuç

Ülkemizde sahipli köpek sayısının son yıllarda artması ve çok sayıda sahipsiz köpeğin sokaklarda başıboş dolaşması, hepsinden önemlisi halkımızın bu konuda yeterli bilgi sahibi olmaması, paraziter hastalıkların hayvan sağlığı ve toplum sağlığı için oluşturdukları riskleri arttırmaktadır. Bu hastalıklardan ileri gelen risklerin en az seviyeye indirilmesi için sahipsiz köpeklerin kontrol altına alınması, köpek sahiplerinin bu hastalıklar ve kontrol tedbirleri ile ilgili bilgi edinmesinin sağlanması ve hastalıklar ile ilgili koruma tedbirlerinin uygulanması gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Perri, A.R., et al., *Earliest evidence of Toxocara sp. in a 1.2-million-year-old extinct hyena (Pachycrocuta brevirostris) coprolite from Northwest Pakistan*. Journal of Parasitology, 2017. **103**(1): p. 138-141.
2. Dai, R., et al., *Severe infection of adult dogs with helminths in Hunan Province, China poses significant public health concerns*. Veterinary Parasitology, 2009. **160**(3-4): p. 348-350.
3. Soriano, S.V., et al., *A wide diversity of zoonotic intestinal parasites infects urban and rural dogs in Neuquén, Patagonia, Argentina*. Veterinary parasitology, 2010. **167**(1): p. 81-85.
4. Aydenizöz-Özkayhan, M., B. Yağcı, and S. Erat, *The investigation of Toxocara canis eggs in coats of different dog breeds as a potential transmission route in human toxocariasis*. Veterinary parasitology, 2008. **152**(1-2): p. 94-100.
5. Rocha, S., et al., *Environmental analyses of the parasitic profile found in the sandy soil from the Santos municipality beaches, SP, Brazil*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2011. **53**: p. 277-281.
6. Brunaska, M., P. Dubinský, and K. Reiterova, *Toxocara canis: ultrastructural aspects of larval moulting in the maturing eggs*. International journal for parasitology, 1995. **25**(6): p. 683-690.
7. Greve, J., *Age resistance to Toxocara canis in ascarid-free dogs*. American Journal of Veterinary Research, 1971. **32**(8): p. 1185-1192.
8. Sprent, J., *Observations on the development of Toxocara canis (Werner, 1782) in the dog*. Parasitology, 1958. **48**(1-2): p. 184-209.
9. Webster, G.A., *On prenatal infection and the migration of Toxocara canis Werner, 1782 in dogs*. Canadian Journal of Zoology, 1958. **36**(3): p. 435-440.
10. Webster, G.A., *A report on Toxocara canis Werner, 1782*. Canadian journal of comparative medicine and veterinary science, 1958. **22**(8): p. 272.
11. Schnieder, T., E.-M. Laabs, and C. Welz, *Larval development of Toxocara canis in dogs*. Veterinary parasitology, 2011. **175**(3-4): p. 193-206.

12. Koutz, F., H. Groves, and M. Scothorn, *The prenatal migration of Toxocara canis larvae and their relationship to infection in pregnant bitches and in pups*. American journal of veterinary research, 1966. **27**(118): p. 789-795.
13. Lloyd, S., P. Amerasinghe, and E. Soulsby, *Periparturient immunosuppression in the bitch and its influence on infection with Toxocara canis*. Journal of Small Animal Practice, 1983. **24**(4): p. 237-247.
14. Overgaauw, P.A. and V. Nederland, *Aspects of Toxocara epidemiology: toxocarosis in dogs and cats*. Critical reviews in microbiology, 1997. **23**(3): p. 233-251.
15. Etewa, S.E., et al., *Geohelminths distribution as affected by soil properties, physicochemical factors and climate in Sharkya governorate Egypt*. Journal of parasitic diseases, 2016. **40**(2): p. 496-504.
16. Fakhri, Y., et al., *Toxocara eggs in public places worldwide-A systematic review and meta-analysis*. Environmental pollution, 2018. **242**: p. 1467-1475.
17. Traversa, D., et al., *Environmental contamination by canine geohelminths*. Parasites & vectors, 2014. **7**(1): p. 1-9.
18. Uga, S., et al., *Differentiation of Toxocara canis and T. cati eggs by light and scanning electron microscopy*. Veterinary Parasitology, 2000. **92**(4): p. 287-294.
19. Adanir, R. and F. Tasci, *Prevalence of helminth eggs in raw vegetables consumed in Burdur, Turkey*. Food Control, 2013. **31**(2): p. 482-484.
20. Klapac, T. and A. Borecka, *Contamination of vegetables, fruits and soil with geohelminths eggs on organic farms in Poland*. Annals of agricultural and environmental medicine, 2012. **19**(3).
21. Choi, D., et al., *Toxocariasis and ingestion of raw cow liver in patients with eosinophilia*. The Korean Journal of Parasitology, 2008. **46**(3): p. 139.
22. Hoffmeister, B., et al., *Cerebral toxocariasis after consumption of raw duck liver*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2007. **76**(3): p. 600-602.

23. Noh, Y., et al., *Meningitis by Toxocara canis after ingestion of raw ostrich liver*. Journal of Korean medical science, 2012. **27**(9): p. 1105-1108.
24. Stürchler, D., N. Weiss, and M. Gassner, *Transmission of toxocariasis*. Journal of Infectious Diseases, 1990. **162**(2).
25. Taira, K., et al., *Zoonotic risk of Toxocara canis infection through consumption of pig or poultry viscera*. Veterinary Parasitology, 2004. **121**(1-2): p. 115-124.
26. Keegan, J.D. and C. Holland, *A comparison of Toxocara canis embryonation under controlled conditions in soil and hair*. Journal of helminthology, 2013. **87**(1): p. 78-84.
27. Parsons, J.C., *Ascarid infections of cats and dogs*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 1987. **17**(6): p. 1307-1339.
28. Strube, C., L. Heuer, and E. Janecek, *Toxocara spp. infections in paratenic hosts*. Veterinary parasitology, 2013. **193**(4): p. 375-389.
29. Chappuis, F., et al., *Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?* Nature reviews microbiology, 2007. **5**(11): p. 873-882.
30. Alvar, J., et al., *Canine leishmaniasis*. Advances in parasitology, 2004. **57**(3): p. 1-88.
31. Ordeix, L., et al., *Histological and parasitological distinctive findings in clinically-lesioned and normal-looking skin of dogs with different clinical stages of leishmaniosis*. Parasites & vectors, 2017. **10**(1): p. 1-8.
32. Baneth, G., et al., *Canine leishmaniosis—new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one*. Trends in parasitology, 2008. **24**(7): p. 324-330.
33. Solano-Gallego, L., et al., *Prevalence of Leishmania infantum infection in dogs living in an area of canine leishmaniasis endemicity using PCR on several tissues and serology*. Journal of clinical microbiology, 2001. **39**(2): p. 560-563.
34. Molina, R., et al., *Infectivity of dogs naturally infected with Leishmania infantum to colonized Phlebotomus perniciosus*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1994. **88**(4): p. 491-493.

35. Borja, L.S., et al., *Parasite load in the blood and skin of dogs naturally infected by Leishmania infantum is correlated with their capacity to infect sand fly vectors*. Veterinary Parasitology, 2016. **229**: p. 110-117.
36. Rocha, M.F., et al., *Dogs with divergent serology for visceral leishmaniasis as sources of Leishmania infection for Lutzomyia longipalpis phlebotomine sand flies—an observational study in an endemic area in Brazil*. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2020. **14**(2): p. e0008079.
37. Moreno, J. and J. Alvar, *Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model*. Trends in parasitology, 2002. **18**(9): p. 399-405.
38. Marcondes, M. and M.J. Day, *Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America*. Research in veterinary science, 2019. **123**: p. 261-272.
39. Miranda, S., et al., *Characterization of sex, age, and breed for a population of canine leishmaniosis diseased dogs*. Research in veterinary science, 2008. **85**(1): p. 35-38.
40. Meléndez-Lazo, A., et al., *Clinicopathological findings in sick dogs naturally infected with Leishmania infantum: Comparison of five different clinical classification systems*. Research in Veterinary Science, 2018. **117**: p. 18-27.
41. Thompson, R.A. and A.J. Lymbery, *Echinococcus and hydatid disease*. 1995: Cab International.
42. Thompson, R., A. Lymbery, and C. Constantine, *Variation in Echinococcus: towards a taxonomic revision of the genus*. Advances in parasitology, 1995. **35**: p. 145-175.
43. Thompson, R.A. and C.E. Allsopp, *Hydatidosis: veterinary perspectives and annotated bibliography*. 1988: CAB international.
44. Eckert, J., et al., *WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern*. 2001: World Organisation for Animal Health.
45. Diker, A., R. Tinar, and B. Senlik, *Infectivity of Echinococcus granulosus protoscolices under different conditions of temperature and humidity*. Journal of helminthology, 2008. **82**(4): p. 297-300.

46. Singh, B.B., et al., *Molecular epidemiology of Echinococcosis from food producing animals in north India*. Veterinary Parasitology, 2012. **186**(3-4): p. 503-506.
47. Dhaliwal, B. and P.D. Juyal, *Nematode Zoonoses*, in *Parasitic Zoonoses*. 2013, Springer. p. 83-122.
48. Schmidt, G. and L. Roberts, *Foundations of parasitology*. Foundations of parasitology. 3rd edition., 1985.
49. Robertson, I.D. and R. Thompson, *Enteric parasitic zoonoses of domesticated dogs and cats*. Microbes and Infection, 2002. **4**(8): p. 867-873.
50. Craig, P. and A. Ito, *Intestinal cestodes*. Current opinion in infectious diseases, 2007. **20**(5): p. 524-532.
51. Chappell, C., J. Enos, and H. Penn, *Dipylidium caninum, an under-recognized infection in infants and children*. Pediatric Infectious Disease Journal, 1990. **9**(10): p. 745-747.
52. Marx, M.B., *Parasites, pets, and people*. Primary Care: Clinics in Office Practice, 1991. **18**(1): p. 153-165.
53. Dantas-Torres, F., *Canine vector-borne diseases in Brazil*. Parasites & Vectors, 2008. **1**(1): p. 1-17.
54. Tsumura, N., et al., *Dipylidium caninum infection in an infant*. Kansenshogaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases, 2007. **81**(4): p. 456-458.
55. Molina, C.P., J. Ogburn, and P. Adegboyega, *Infection by Dipylidium caninum in an infant*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2003. **127**(3): p. e157-e159.
56. Jiraanankul, V., et al., *Incidence and risk factors of hookworm infection in a rural community of central Thailand*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2011. **84**(4): p. 594.
57. Otranto, D., et al., *Zoonotic parasites of sheltered and stray dogs in the era of the global economic and political crisis*. Trends in parasitology, 2017. **33**(10): p. 813-825.
58. Little, S.E., et al., *Prevalence of intestinal parasites in pet dogs in the United States*. Veterinary parasitology, 2009. **166**(1-2): p. 144-152.

59. Bowman, D.D., et al., *Hookworms of dogs and cats as agents of cutaneous larva migrans*. Trends in parasitology, 2010. **26**(4): p. 162-167.
60. Hawdon, J., et al., *Observations on the feeding behaviour of parasitic third-stage hookworm larvae*. Parasitology, 1993. **106**(2): p. 163-169.
61. Sowemimo, O. and S. Asaolu, *The daily egg production of Ancylostoma caninum and the distribution of the worm along the digestive tract of the dog*. Journal of Parasitology, 2008. **3**(3): p. 92-97.
62. Shoop, W., *Vertical transmission of helminths: Hypobiosisan amphiparatenesis*. Parasitology Today, 1991. **7**(2): p. 51-54.
63. Hotez, P., J. Hawdon, and G. Schad, *Hookworm larval infectivity, arrest and amphiparatenesis: the Caenorhabditis elegans Daf-c paradigm*. Parasitology Today, 1993. **9**(1): p. 23-26.
64. Lee, K.T., M. Little, and P. Beaver, *Intracellular (muscle-fiber) habitat of Ancylostoma caninum in some mammalian hosts*. The Journal of Parasitology, 1975: p. 589-598.
65. Burke, T.M. and E.L. Roberson, *Prenatal and lactational transmission of Toxocara canis and Ancylostoma caninum: experimental infection of the bitch before pregnancy*. International journal for parasitology, 1985. **15**(1): p. 71-75.
66. Stoye, M., *Untersuchungen über die Möglichkeit pränataler und galaktogener Infektionen mit Ancylostoma caninum Ercolani 1859 (Ancylostomidae) beim Hund 1*. Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B, 1973. **20**(1): p. 1-39.
67. Hochedez, P. and E. Caumes, *Hookworm-related cutaneous larva migrans*. Journal of travel medicine, 2007. **14**(5): p. 326-333.
68. Caumes, E., F. Ly, and F. Bricaire, *Cutaneous larva migrans with folliculitis: report of seven cases and review of the literature*. British Journal of Dermatology, 2002. **146**(2): p. 314-316.
69. Beaver, P.C., *The Record of Ancylostoma, braziliense as an Intestinal Parasite of Man in North America*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1956. **5**(4): p. 737-8.
70. Lucchina, L. and M. Wilson, *Cysticercosis and other helminthic infections*. Dermatology in general medicine, Freedberg IM, Eisen AZ,



Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds.). p87-100, McGraw-Hill, New York, USA, 1999.

## **BÖLÜM 8**

### **SIĞIRLARDA NEOSPOROSİS**

Doç. Dr. Neriman MOR<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye  
nery.man@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3674-8120



## GİRİŞ

Neosporosis, etiolojisinde *Neospora caninum* ve *Neospora hughesi*'in yer aldığı tüm dünyada özellikle de köpek ve sığırlarda yaygın olarak karşılaşılan paraziter bir hastalıktır. Literatürde ilk bilgi Norveç'te 1984 yılında ensefalitisli ve myozitisli köpeklerde *Toxoplasma* özelliklerine yakın bir parazit olarak kayda geçmiştir. İmmunolojik özellikleri üzerine 1948–1987 yılları arasında yapılan detaylı çalışmalar sonucunda etkenin yapısını *T. gondii* ile ayrıcalıklar gösterdiği ortaya konulmuştur. Ardından doku kültürü çalışmaları ile 1988'de tamamen izole edilen bu cins ve türe *N. caninum* olarak adlandırılmıştır (Dubey ve ark., 2017).

### A. Morfoloji

Üç değişik enfektif formu olan *Neospora caninum* heteroksen zorunlu hücre içi parazittir. Arakonaklarda trofozoit (takizoit, endozoit) ve doku kistleri (bradizoit, kistozoit) yer alırken ookist (sporozoit) formu son konakta lokalize olur. Takizoit form yaygın olarak beyin, omurilik, plasenta ve fötüs'da yerleşim gösterse de farklı organ ve dokulardan da izolasyonu yapılmıştır. Bu form konak olarak kullandığı hücrenin sitoplazmasında endodiyogenik biçimde hızlıca çoğalarak yaklaşık 3-7 x 1-5 µm boyutlarında oval, yarım ay veya küresel biçiminde şekillenebilir. Birçok farklı hücrede karşılaşıldığı bildirilse de makrofajlar, polimorf çekirdekli lökositler ve sinir hücrelerine daha spesifik olduğu vurgulanmıştır (Dubey ve ark., 2002).

Doku kistlerinin şekilleri çoğunlukla oval ya da yuvarlak olup, çapları 107 µm'ye kadar ulaşabilmektedir. Arakonaklarda yaygın olarak MSS ve farklı sinirsel dokulara, nadir olarak da göz kasında yerleşim göstermektedir. İki tabaka duvara sahip doku kistinin kalınlığı 4 µm'dir. Bu özellikleri ile kist içerisinde hemen hemen 50-200 sayıda yavaş çoğalan ve 7-8 x 2 µm ebatlarında hilal şeklide bradizoitleri olan *Toxoplasma gondii*'den ayrışmaktadır (Dubey, 2003). *Neospora caninum* bradizoitleri, mikropora sahip olmadığı için coccidia protozoonların bradizoitlerine göre farklılık göstermektedir (Jardine, 1996); 2 haftaya yakın bir süre 4 °C'de yaşamlarını sürdürebilirlerken -20 °C sıcaklıkta 24 saat içinde ölürlere. Doku kistleri canlı organizmada bir yıl süreye ile yaşamlarını devam ettirebilirler (Dubey ve ark., 2002)

Köpeklerde fekal yolla atılan sporlanmamış ookistlerin 11,7 x 11,3 µm büyüklüğe ulaşabildikleri, yuvarlak ve küre benzeri yapıda olabildikleri

gözlemlenmiştir. *Neospora caninum* ookistleri konak dışında bir günde sporlanırlar. Her ookistde sporogoni döneminin ardından iki sporokist, her sporokistte de yarım ay yapısında dört adet sporozoit oluşur (Dubey ve ark., 2002).

## B. Yaşam Biyolojisi

Daha önce *Neospora caninum* ile ilgili yapılan çalışmalar da evcil köpekler (*Canis familiaris*) ve koyotalar'ın kesin konakçı olduğu bildirilirken (*C. latrans*), sonradan yapılan çalışmalar ile kurtlar (*C. lupus*) ve dingolar'ın da (*C. lupus dingo*) kesin konakçı olduğu rapor edilmiştir (Dubey ve ark, 2007; Dubey ve ark, 2017). Köpekler başta olmak üzere özellikle sığır, keçi, koyun ve at gibi evcil hayvanlar ile çeşitli geyik türlerinin arakonakçı olduğu bildirilmiştir (Dubey ve Schares, 2011). Yapılan klinik çalışmalar sonucunda kırmızı tilki, çakal, rakun, deve, domuz, manda ve kedigillerde *N. caninum*'a karşı antikor oluştuğu saptanırken (Donahoe ve ark, 2015; Nazari ve ark., 2023), deneysel çalışmalar ile fare ve gerbil gibi kemirgenlerin yanısıra tilki, domuz ve maymunları da enfekte edebilecekleri gözlemlenmiştir (Dubey, 2003).

Apicomplexa şubesinde yer alan *N. caninum*'un biyolojik gelişmeleri protozoonlar ile paralellik göstermektedir (Dubey, 2003). Doku kisti içindeki enfektif form bradizoitler, ookist içindeki enfektif form ise sporozoitlerdir. Köpekler dâhil olmak üzere arakonak olarak enfeksiyondan etkilenen diğer canlıların tümünde intrasellüler olarak gelişen iki eşeysiz evre takizoitler ve bradizoitler olarak adlandırılır. Sonkonak köpeklerin incebağırsak epitel hücrelerinde seksüel gelişim ile oluşan ookistler gaita ile atılırlar. Günümüzde hem köpek bağırsağında ookist oluşum öncesi entero-epitelial gelişimi (Dubey ve ark., 2002; Dubey ve ark., 2006), hem de *N. caninum*'un biyolojik gelişimi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Ookistlerin atılma periyodu, doğada yaşamını ne kadar sürdürdüğü tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamadığı gibi (Dubey, 2003; Haddad ve ark., 2005) kedilerin de *N. caninum* açısından elverişli şartlara sahip bir sonkonak olup olmadığı da belirsizliğini korumaktadır (Wouda, 2000). Parazitin ookistleri morfolojik bakımdan kedi gaitasındaki *T. gondii* ve *Hammondia hammondi* ookistlerine ve köpek gaitasındaki *H. heydorni* ookistlerine yakın özellikler taşımaktadır (Lindsay ve ark., 1999; Dubey ve ark., 2002, Mehlhorn ve ark., 2000).

Arakonaklar enfektif formda sporlanmış ookistleri kontamine gıda ve su ile alındıktan sonra sporozoitler bağırsakta serbest hale geçerek ilk önce bağırsak mukozasına ardından mezenterial lenf yumrularına ve son olarak da hematojen ya da lenf yoluyla diğer organlara ulaşırlar (Georgieva ve ark., 2006). Son derece kısa sürede endodiyogenik yolla ikiye bölünürler ve çok sayıda takizoit formunun oluşmasını sağlarlar. Bu akut enfektif dönemde bulaş şekillenen hücrelerin parçalanması sonucunda takizoitler farklı hücrelere girerek bradizoit (=kistozoit) formuna farklılaşırlar. Bu aşamada endodiyogenik yolla ve daha uzun bir zaman diliminde çoğalma neticesinde doku kistleri oluşur. Bu kistler ile genellikle arakonağın beyin, spinal cord ve retina gibi sinirsel dokularında (Lindsay ve ark., 1999; Wouda 2000), nadiren de kalp, iskelet kasları, karaciğer, plasenta ve böbrek dokularında karşılaşıldığı ifade edilmiştir (Barr ve ark., 1999; Wouda ve ark., 1997).

## C. Klinik ve Patolojik Bulgular

### C.1. Klinik Bulgular

*N. caninum* hem etçi hem de sütçü sığır ırklarında, yavru atmalara ve konjenital enfeksiyonlara sebebiyet vermektedir. Neospora gebe sığırlarda 3. aydan sonraki her zaman diliminde aborta yol açabilse de 5. ve 7. aylar arasındaki dönem en yaygın abort görülen dönemdir. Üçüncü aya kadar olan gebelik döneminde fötusun enfekte olması durumunda uterusu rezorbe, mumifiye, otoliz olabileceği veya ölü doğumların gerçekleşebileceği bildirilmektedir. Buzağılarda klinik semptomların eşlik ettiği erken doğumlar ile karşılaşılabılırken semptom göstermeyen ancak kronik olarak *N. caninum* enfeksiyonunun taşıyıcısı buzağuların varlığı da bildirilmektedir (Anderson 2000, Dubey 2003, Dubey ve ark., 2006).

Yetişkin sığırlarda gebelik yoksa klinik belirti ortaya çıkmayabileceği, ancak iki aylıktan küçük buzağılarda klinik semptomların oluşabileceği bildirilmiştir (Dubey 2003). İneklerde karşılaşılan tek klinik semptom aborttur. Abort gerçekleşmiş fötuslardaki lezyonların saptanması sadece histolojik incelemeler ile mümkündür. Olgularda etkenin yaklaşık olarak %85'in üzeri bir oranda merkezi sinir sisteminde lokalize olduğu kalp ve iskelet kası ile karaciğer ve böbreklerde ise görülme oranının çok düşük olduğu ifade edilmiştir (Reichel 2000). Enfekte buzağuların sistematik klinik muayenesi ile ön ve arka ekstremitelerde ayrı ayrı ya da her ikisinde birden fleksural

deformite varlığı, ataksi, bilinç kaybı, pateller reflekte azalma, yürüyüş ya da duruş sırasında denge kaybı gibi nörolojik bozukluklarının yanı sıra, ayrıca düşük doğum ağırlığı, gözlerde ekzoftalmus veya asimetrik duruş bozukluğu saptanabilir. Neosporosis kaynaklı hidrocephalus ve medullar kanal daralması gibi kongenital anomaliler ile de karşılaşılabilir (Dubey 2003; Dubey ve ark., 2006; Moore 2005).

Neospora caninum antikoruna sahip ve seropozitif olarak tanımlanan ineklerde, seronegatif olanlara abortlar ile daha yüksek oranda karşılaştığı vurgulanmıştır (Hall ve ark., 2005). Bunun yanı sıra seropozitif ineklerden elde edilen enfekte yavruların hemen hemen %95'inin klinik olarak sağlıklı olduğu gözlemlenmiştir. İneklerde yaş, laktasyon sayısı ve abort öksüsünün bulunup bulunmadığı doğumsal enfeksiyon oranını üzerine etkili değildir (Dubey 2003).

## C.2. Patolojik Bulgular

Patolojik muayene sırasında saptan bulgular kesin tanıya ulaşılması açısından son derece yararlıdır. Neosporosis'den kaynaklan patolojik bulguları ile annelerde çok fazla karşılaşılmazken aborte fötüs ve neonatal zayıf doğmuş buzağlarda daha belirgin bulgular gözlemlenir (Dubey ve ark., 1990). Enfekte fötüsler genellikle otolize uğradığı ve mumifiye fötüs haline dönüştüğü için makro-patolojik lezyonların saptanması nadirdir. Lezyonlar genellikle kalp, iskelet kası ve beyin dokusunda tespit edilir. Fötüsdeki kalp ve iskelet kaslarında soluk beyaz renkte odaklar, beyin dokusunda ise oldukça küçük soluk koyu renkli grimsi odaklar gözlemlenebilir. Renk değişikliği göstermeyen fokal alanlar ile plasental kotiledonlarında karşılaşılabilir (Dubey ve ark., 2006). Aborte fötüslerde karşılaşılan mikroskopik lezyonların büyük bir kısmı beyin, medulla spinalis ve kalpte lokalize olur. Ayrıca karaciğer, akciğer ve böbreklerde de patolojik bulgular şekillenebilir. Kalbin hacim olarak büyümesi ve karkasta ödem varlığı diğer bulgular arasındadır (Al-Shaeli ve ark., 2020; Reichel, 2000). Histopatolojik incelemelerde aborte olmuş fötüslerde multifokal nonsupuratif ensefalitis, meningitis ve myokarditis varlığı saptanır. Söz konusu lezyonlar sığır neosporosisinde patognomiktir. Yapılan çalışmalarda myozitis, hepatitis, plasentitisin yanı sıra farklı organlarda bozukluklar şekillenebileceği de rapor edilmiştir (Dubey ve ark., 1990; Moore, 2005).

Otoliz varlığına bağlı olarak son derece ciddi olan myokardiyal lezyonlar maskelenmektedir. Miyokarda karşılaşılan spesifik lezyonlar, minimal nekrozisle mononükleer hücrelerin fokal infiltrasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Karaciğerde karşılaşılan bozukluklar, hepatosellüler nekrozun yanı sıra intrasinusoidal fibrin ve trombinin farklı odak ve mononükleer hücrelerin periportal infiltrasyonu sonucu şekillenir. Epidemik abortlarda periportal hepatitis ve multifokal hepatosellüler nekrozisin endemik abortlara göre daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (Dubey ve ark, 1990, Wouda ve ark, 1997).

#### **D. Konakta İmmün Yanıt**

Konak türlerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, *N. caninum* taşıyıcılarında inokülasyon sonrası 2. haftada parazite tepki olarak IgG antikorlarının şekillenmeye başladığını ve 3. hafta serum içinde maksimum seviyede titre oluştuğunu göstermiştir (Dubey ve ark., 1996). Hayvan materyali olarak ineklerin kullanıldığı humoral immün yanıtın araştırıldığı farklı çalışmalarda, karışık yanıtı farklı az sayıda olgunun ya da birisinin baskın olduğu olgularda hem IgG1 hem de IgG2'nin oluşturulduğu saptanmıştır (Andrianarivo ve ark., 2001).

Hayvanlar gebe kalmadan *N. caninum* ile enfekte olurlarsa abort ya da konjenital enfeksiyonlara karşı humoral bağışıklık şekillenebilir (Innes ve ark., 2001). Farklı *N. caninum* antikorları ile seropozitif belirlenen sığır fötüslerinde abort gözlemlenmemesi bu duruma örnek olarak verilebilir.

*Neospora caninum*, hücre içi bir parazit sınıfında yer aldığından için konakların kendini koruması ekseriyetle hücresel immünite aracılığı gerçekleşmektedir. Gerek doğal gerekse deneysel yollarla takizoit veya ookistlere maruz bırakılmış sığırların son derece kuvvetli antijen spesifik IFN- $\gamma$  üretimine ve hücre proliferasyonuna sahip olduğu belirlenmiştir (Andrianarivo ve ark., 2001). Enfeksiyon şekillendikten hemen sonra *N. caninum*'un yüksek oranda IFN- $\gamma$  ve IL-12'yi provoke etme yeteneğine sahip olduğu, ayrıca *N. caninum*'la enfekte konaklarda sınırlı da olsa IL-12 ve IFN- $\gamma$  aracılı T hücre immün yanıtını (Th-1 sitokinleri) tetiklediği ifade edilmiştir (Almeria ve ark., 2017, Fereig ve ark., 2022). Gebe olmayan ve gebe enfekte ineklerin kıyaslandığı bir çalışmada Th-1 ve Th-2 gibi lenfosit alt populasyonlarında yükselişler olduğu saptanmıştır (Cantón ve ark., 2014;



Almeria ve ark., 2017). T lenfosit seviyesindeki bu artışın enfekte fötuslarda da gözlemlendiği rapor edilmiştir (Cantón ve ark., 2014).

## **E. Epidemiyoloji**

### **E.1. Bulaşma Yolları**

*Neospora caninum*'da bulaşın nasıl gerçekleştiği ile ilgili çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Sığırlarda bulaşma postnatal veya konjenital olarak gerçekleşebilir. Sığırlarda postnatal dönemde bulaşma son konaklardan gaita ile atılan ve dış ortamda sporlanan ookistlerle kontamine olmuş besin maddelerinin ve suyun oral yolla alınması sonrasında gerçekleşir (Marugan-Hernandez, 2017). Gebe ineklerde ise transplental (vertikal) bulaş olabilmekte ya da abort şekillenebilmektedir. Bu exogenous transplental bulaşma olarak adlandırılmaktadır. Enfekte fötuslar canlı doğduklarında buzağılar puberteye ulaşana kadar enfeksiyonu latent olarak taşırlar. Gebe kaldıklarında enfeksiyonu yavrularına aktarabilirler ki bu da endogenous transplental bulaşma olarak adlandırılır. Bu yolla *N. caninum* sonraki nesillere aktarılabilir (Donahoe ve ark., 2015; Al-Shaeli ve ark., 2020). Abort problemi olan sürülerde vertikal bulaşmanın yaş ilerledikçe azaldığı bildirilmiştir (Dijkstra ve ark, 2002).

*Neospora caninum*'un laktojenik yolla bulaşabileceği görüşü, takizoitlerle enfekte kolostrum alan yeni doğmuş buzağılarda deneysel olarak ispatlansa da (Dijkstra ve ark, 2002); doğal yolla bulaşmanın gerçekleştiğine dair bir veri ile karşılaşılmamıştır. Sığır sürülerinde enfekte hayvanlardan enfekte olmayanlara *N. caninum*'un horizontal olarak bulaşması olasıdır; fakat bulaşmanın doğal yolla olduğuna dair bir kayıt bulunmamaktadır (Davison ve ark, 2001).

### **E.2. Prevalans**

Günümüzde dünyanın farklı lokasyonlarında sığır neosporosisinin seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma vardır ve konu üzerine araştırmalar sürdürülmektedir. *Neospora caninum*'a Avustralya, Yeni Zelanda, İsrail, Hollanda, Kore, Japonya ve ABD gibi farklı kıtalardaki ülkelerde rastlanmaktadır (Dubey 2003; Dubey ve Schares, 2011). Sığır abortlarının en önemli nedenleri arasında yer alan *N. caninum*'un seroprevalansının araştırıldığı son 30 yıl içindeki çalışmalara bakıldığında, ülkeler ve bölgelere

göre farklılık gösterdiği gibi etçil ve sütçü sığır ırkları arasında da farklılıklar gözlemlenmiştir. Bununla birlikte çalışma planı, incelenecek olan örneklerin büyüklüğü, çiftlik veya işletme yönetim farklılıkları, kullanılan serolojik testin tipi ve hastalığın belirlenmesinde kullanılan cut-off seviyesine göre de değişiklik gösterebileceği de bildirilmiştir (Dubey ve ark., 2007; Dubey ve Schares, 2011; Reichel ve ark., 2020).

Hastalığın serolojik tanısı amacıyla en yaygın olarak kullanılan yöntemler ELISA ve IFAT'tır (Dubey ve ark., 2007). Sığırlarda ELISA ile gerçekleştirilen analiz sonuçlarına göre, Neospora'nın seropozitiflik oranları İran'da %3,8–76,2, (Gharekhani ve ark., 2020), Çin'de %12,2 (Wei ve ark., 2022), Güney İtalya'da %21,1 (Manca ve ark., 2022), Portekiz'de %17,2 (Waap ve ark., 2022), Almanya'da %4,1, İspanya'da %15,8 ve Hollanda'da %13,3 (Bartels ve ark., 2006) iken, ineklerde anti-*N. caninum* antikorlarının IFAT yöntemiyle araştırılmasıyla Brezilya'da %30,69 (Favero ve ark., 2017), Japonya'da %5,7 (Koiwai ve ark., 2006), Arjantin'de %39,86 (Moore ve ark., 2002) ve Kuzey Yunanistan'da %21,03 (Lefkaditis ve ark., 2020) oranında olduğu belirlenmiştir.

Türkiye sığırlarda neosporosis'in sınırlı sayıda araştırıldığı ülkelerden biridir. Bu bulgular ışığında *N. caninum* seroprevalansı en düşük %2 (Akça ve ark., 2005) bulunurken en yüksek oran olarak da %35,07 (Pişkin ve Ütük, 2009) olarak kayıtlara geçmiştir. Ülkemizde *N. caninum*'un yaygınlığının araştırıldığı retrospektif bir çalışmada iç Anadolu bölgesinde oran %5,10 – 32,72 olarak bulunurken (Bıyıklıoğlu ve ark., 2001), Trakya'da %8,02 (Bıyıklıoğlu ve ark., 2005), Doğu Anadolu'nun bazı illerinden Elazığ'da %15, Muş'ta %4,86, Bingöl'de %4,69 ve Malatya'da %4 (Aktaş ve ark., 2005), Çorum'da %2 (Kula ve Gökpınar, 2021), Kars'ta %2-7,2 (Akça ve ark., 2005; Mor ve Akça, 2010). ve İç Anadolu bölgesinden sekiz ilde ise genel olarak %13,96 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir (Vural ve ark., 2006). Pişkin ve Ütük (2009), Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsüne gönderilen ölü doğum ve abort yapmış toplam 134 inek serumunda gerçekleştirdikleri çalışmada, %35,07 oranında *N. caninum*'a ait antikor varlığı tespit etmiştir.

### E.3. Ekonomik Önemi

Dünya'nın çeşitli yerlerindeki sığırlarda *N. caninum*'a bağlı abort olgularının %12'den %42'ye kadar farklılık gösterdiği ifade edilmiştir (Dubey

ve ark, 2017). Direkt kayıpların ve fötüs ölümlerinin de hesaplanmasıyla yılda bir milyar Amerikan dolarına eş değer ekonomik kaybın oluşabileceği bildirilmiştir. Enfekte hayvanlarda aborta bağlı ekonomik kayıpların haricinde, süt verimi, et verimi ve büyüme oranlarındaki düşüş, hasta hayvanların sağaltım harcamaları ile abort yapmış ineklerin yerine sürüye dahil edilen yeni damızlıkların yetiştirme masrafları gibi parametreler de ekonomik kayıpların nedenleri arasında yer almaktadır (Reichel ve ark, 2013).

Neosporosis'in Avustralya süt sığırcılığında yılda 85 milyon, et sığırcılığında ise 25 milyon Avustralya doları kayba neden olduğu bildirilirken, Yeni Zelanda'da ise süt endüstrisinde bu oranın yıllık 17,8 milyon Yeni Zelanda doları düzeyinde olduğu vurgulanmıştır (Reichel, 2000). Amerika'nın Kaliforniya eyaletinde *N. caninum* antikoru taşıyan ineklerde günde yaklaşık 1 kg'lık süt kaybının olduğu saptanmıştır (Thurmond ve Hietala 1997). Teksas eyaletinde ise et sığırcılığı endüstrisinde yıllık 15-24 milyon Amerikan doları ekonomik kayıp şekillendiği ortaya konmuştur (Haddad ve ark, 2005). Kaliforniya 'daki farklı bir çalışma, sığır yetiştiriciliği alanında yaklaşık olarak yıllık 35 milyon dolarlık bir ekonomik kayıp oranını gözler önüne sermiştir (Dubey ve ark, 2017).

## F. Tanı

*Neospora caninum* ile enfekte olan hastaların tanısı klinik muayene bulguları ve patolojik bulgulardan yararlanılarak yapılır. Neosporiosis'de var olan klinik semptomlar birçok farklı hastalıkta da gözlemlendiği için kesin tanının sadece bu bulgulara göre konması neredeyse imkansızdır. Abort, MSS bozuklukları ve encephalomyelitis her ne kadar neosporiosis varlığını düşündürse de kesin tanı için immunohistokimyasal yöntemlere (IHC), transmission elektron mikroskopi yöntemine, serolojik testlere ve moleküler biyolojik incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır (Dubey ve Schares, 2006; Dubey ve ark., 2017; Sinnott ve ark, 2017).

## G. Tedavi

Günümüzde neosporosisin sağaltımı amacıyla geliştirilmiş etkili yöntem bulunmamaktadır. Toxoplasmosis sağaltımında kullanılan ajanların bu protozoer enfeksiyonun sağaltımında da kullanılması önerilmektedir. Ancak, etkileri sadece takizoitler üzerinedir. Neosporanın sağaltımı amacıyla yapılan

in vitro bir çalışmada; 0,05 µg/ml lasalosid sodyum, 0,05 µg/ml monensin sodyum, 0,01 µg/ml prithrexim, 0,05 µg/ml pirimetamin ve 5,0 µg/ml trimetoprim'in sığırlarda monosit hücre kültüründen köken alan hücre içi *N. caninum* takizoitlerinin gelişmesini önlediği belirlenmiştir. Ek olarak 10,0 µg/ml amprolium hidroklorid, 200 µg/ml sulfametaksazol ile sağaltılan kültürler ile kontrol grupları kıyaslandığında önemli bir fark bulunmamıştır (Lindsay ve Dubey, 1989). Neosporosis'in sağaltımı amacıyla immunsupressif fareler üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmada sulfadiazine ve amprolium etkilerini araştırılmış. Takizoit inokulasyonu gerçekleştikten 7 gün sonra uygulanan bu iki ajanın neosporosis sağaltımında etki etmediği sonucuna varılmıştır. İnokulasyon sonrası 3. günde suya karıştırılarak uygulanan 1 µg/ml veya 5 µg/ml amprolium'un ise semptomları arttırdığı görülmüştür. İnokulasyondan 3 gün sonra verilen 1 µg/ml sulfadiazine'nin klinik semptomlar ile mortalite üzerine etkisi ise 3 gün süreyle suyla sulfadiazine eklenerek araştırılmış; sonuç olarak enfeksiyona karşı %90 oranında koruma sağladığı gözlemlenmiştir (Lindsay ve Dubey, 1990). Günümüzde ineklerde fötusun parazit ile enfekte olmasının önüne geçebilecek bir ajan geliştirilemediği için konu ile ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir (Sánchez-Sánchez ve ark., 2018).

## H. Korunma ve Kontrol

*Neospora caninum*'un araştırıldığı çalışmalar sonucunda sonkonağın belirlenmesi ile korunma yöntemleri de değiştirilmiş ve geliştirilmiştir. Enfeksiyonun etkili bir sağaltım yöntemi geliştirilemediği için korunma yöntemlerinin geliştirilmesi son derece önem kazanmıştır. Bu amaçla son konakçı evcil köpekler ve yabani karnivorların dışkısının, gıda maddelerini ve su kaynaklarını kontamine etmesinin önüne geçilmelidir. Yine bu hayvanların plasenta, abortlu fötüs ve ölü doğmuş buzağuları yemesi engellenmelidir. Doğal enfeksiyonların koyun, keçi ve geyiklerde de olduğu bilindiğinden köpeklere bu hayvanların çiş etlerinin yedirilmesi önlenmelidir (Reichel, 2020).

Hastalıktan arı çiftliklere hayvan girişi yapılabaksa mutlaka yeni hayvanların teste tabi tutulmaları gerekmektedir. Ayrıca, *N. caninum* enfeksiyonunu engellemenin diğer bir yolu da seropozitif ineklerin seçilerek sürü dışına çıkartılmasıdır (McAllister, 2016). Köpeklerin hayvan yem depolarına ve otlaklara girişi yasaklanmalı ve köpek dışkısı ile karşılaşılırsa

ortamdan uzaklaştırılması elzemdir. Kuru yemler (kuru ot, saman, kepek, küspe, yonca, mısır ya da fiğ-arpa silajı vb) *N. caninum*'un son konağı olan köpekler için iyi bir av seçeneğı oluşturan rodentler için elverişli yaşam alanlarıdır. Rodentlerin bölgeden uzak tutulması için gerekli tedbirler alınacak olursa köpeklerin de depolardan uzak tutulması sağlanacak ve kontaminasyon riski azaltılacaktır (Haddad ve ark., 2005).

## I. Aşı

*Neospora caninum*'a karşı etkili bir aşının fetal kayıpların önüne geçmeli ve vertikal bulaşmayı engelleyecek özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu amaçla, Andrianarivo ve ark. (2000), aşılama amacıyla ineklere gebeliğın 35. ve 63. gününde POLYGENTM adjuvanlı ölü *N. caninum* takizoitlerini vermişlerdir. İkinci aşılamaadan 4 hafta sonra, canlı *N. caninum* takizoitleri İV/İM yolla uygulanmıştır. Bu işlemlerin ardından, sığırlarda spesifik humoral ve hücresele immun yanıt gelişmiştir. Bunun yanı sıra ineklerin gebelik süreçlerinde antikor yanıtta artış saptanırken, hücresele immun cevapta yükselme belirlenememiştir. Bu veriler ışığında gebe ineklerde aşılamanın fetal enfeksiyonların önüne geçemediğı ve koruyucu olmadığı sonucuna varılmıştır (Horcajo ve ark., 2016).

Dünyada sığır neosporosisi için üretilen NeoGuard™ intervet adlı ilk aşı Amerika 'da ticari olarak elde edildi ve 2001 yılı sonunda ABD Tarım Bakanlığı tarafından onay verilmiştir (Reichel, 2000). Sağlıklı gebe ineklerde kullanılan aşının ilk dozu gebeliğın ilk üç ayında deri altı yolla uygulandıktan sonra ikinci doz 3-4 hafta sonra uygulandı. Hayvanlara daha sonraki her gebelik döneminde aşı uygulaması tekrar yapıldı. Gerçekleştirilen bu aşı uygulaması ile enfekte ineklerde abort ihtimalinin minimum düzeyde tutulduğı ve buzağuların ise konjenital enfeksiyondan koruduğı ortaya konmuştur. Romero ve ark. (2004), bu ticari aşı ile Kostarika 'daki bir çiftlikte 876 hayvana aşı uyguladılar. Aşı yapılan hayvanlarda abort olasılığının %50 oranında düştüğü saptandı.

Yu ve ark. (2021), BALB/c farelerinde *N. caninum* takizoitlerine karşı yoğun granül proteinleri 1 (GRA1), GRA4, GRA9, GRA14, GRA17 ve GRA23'ü kodlayan genlere sahip DNA aşılarının oluşturduğı koruyucu bağışıklığı araştırmışlardır. Bağışıklık tepkileri, serum antikor düzeylerinin saptanması, lenfosit proliferasyonunun ölçülmesi ve sitokinlerin salgılanması yoluyla değerlendirilmiştir. Sonuçlar, tüm DNA aşılarının, daha yüksek

seviyelerde IgG ve IgG2a antikorları ve ayrıca artan Th1 tipi IFN- $\gamma$  salgılanması ile dikkat çekici ölçüde spesifik humoral ve hücrel tepkileri tetikleyebileceğini göstermiştir .

**KAYNAKLAR**

- Akca, A., Gokce, H., Guy, C., McGarry, J., & Williams, D. J. J. R. i. v. s. (2005). Prevalence of antibodies to *Neospora caninum* in local and imported cattle breeds in the Kars province of Turkey. *78*(2), 123-126.
- Aktas, M., Saki, C., Altay, K., Simsek, S., Utuk, A., Koroglu, E., & Dumanli, N. J. T. P. D. (2005). Doğu Anadolu bölgesinin bazı illerinde bulunan sığırlarda *Neospora caninum*'un araştırılması. *29*, 22-25.
- Almeria, S., Serrano-Perez, B., & Lopez-Gatius, F. (2017). Immune response in bovine neosporosis: Protection or contribution to the pathogenesis of abortion. *Microb Pathog*, *109*, 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.05.042>
- Al-Shaeli, S. J. J., Ethaeb, A. M., Gharban, H. A. J. (2020). Molecular and histopathological identification of ovine neosporosis (*Neospora caninum*) in aborted ewes in Iraq. *Vet. World*, *13*, 597-603. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.597-603>
- Anderson, M. L., Andrianarivo, A. G., & Conrad, P. A. (2000). Neosporosis in cattle. *Anim Reprod Sci*, *60-61*, 417-431. [https://doi.org/10.1016/s0378-4320\(00\)00117-2](https://doi.org/10.1016/s0378-4320(00)00117-2)
- Andrianarivo, A. G., Barr, B. C., Anderson, M. L., Rowe, J. D., Packham, A. E., Sverlow, K. W., & Conrad, P. A. (2001). Immune responses in pregnant cattle and bovine fetuses following experimental infection with *Neospora caninum*. *Parasitol Res*, *87*(10), 817-825. <https://doi.org/10.1007/s004360100442>
- Andrianarivo, A. G., Rowe, J. D., Barr, B. C., Anderson, M. L., Packham, A. E., Sverlow, K. W., . . . Conrad, P. A. (2000). A POLYGEN-adjuvanted killed *Neospora caninum* tachyzoite preparation failed to prevent foetal infection in pregnant cattle following i.v./i.m. experimental tachyzoite challenge. *Int J Parasitol*, *30*(9), 985-990. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(00\)00088-6](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00088-6)
- Barr, B. C., Anderson, M. L., Blanchard, P. C., Daft, B. M., Kinde, H., & Conrad, P. A. (1990). Bovine fetal encephalitis and myocarditis associated with protozoal infections. *Vet Pathol*, *27*(5), 354-361. <https://doi.org/10.1177/030098589002700508>

- Bartels, C. J., Arnaiz-Seco, J. I., Ruiz-Santa-Quitera, A., Bjorkman, C., Frossling, J., von Blumroder, D., . . . Ortega-Mora, L. M. (2006). Supranational comparison of *Neospora caninum* seroprevalences in cattle in Germany, The Netherlands, Spain and Sweden. *Vet Parasitol*, 137(1-2), 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.12.016>
- Bıyıkoğlu, G., Aksoy, E., Bozkır, M., Küçükayan, U., Ertürk, A. (2001). İç Anadolu bölgesi sığırlarında *Neospora caninum*'un varlığının araştırılması. XI. Ulusal Parazitol. Kong., 24-28 Eylül, Elazığ,
- Bıyıkoğlu, G., Öncel, T., Bağcı, Ö. (2005). Serological survey of *Neospora caninum* infection in dairy cattle herds in Thrace, Turkey. *Indian Vet. J.* 82, 345.
- Cantón, G. J., Katzer, F., Maley, S. W., Bartley, P. M., Benavides-Silvan J., Palarea-Albaladejo J.,...& Chianini, F. (2014). Inflammatory infiltration into placentas of *Neospora caninum* challenged cattle correlates with clinical outcome of pregnancy. *Vet. Res.* 45(11). <https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-11>
- Davison, H. C., Guy, C. S., McGarry, J. W., Guy, F., Williams, D. J., Kelly, D. F., & Trees, A. J. (2001). Experimental studies on the transmission of *Neospora caninum* between cattle. *Res Vet Sci*, 70(2), 163-168. <https://doi.org/10.1053/rvsc.2001.0457>
- Dijkstra, T., Barkema, H. W., Eysker, M., Hesselink, J. W., & Wouda, W. (2002). Natural transmission routes of *Neospora caninum* between farm dogs and cattle. *Vet Parasitol*, 105(2), 99-104. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(02\)00010-9](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(02)00010-9)
- Donahoe, S. L., Lindsay, S. A., Krockenberger, M., Phalen, D., & Slapeta, J. (2015). A review of neosporosis and pathologic findings of *Neospora caninum* infection in wildlife. *Int J Parasitol Parasites Wildl*, 4(2), 216-238. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2015.04.002>
- Dubey, J. P. (2003). Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. *Korean J Parasitol*, 41(1), 1-16. <https://doi.org/10.3347/kjp.2003.41.1.1>
- Dubey, J. P., Buxton, D., & Wouda, W. (2006). Pathogenesis of bovine neosporosis. *J Comp Pathol*, 134(4), 267-289. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.11.004>
- Dubey, J. P., Hartley, W. J., & Lindsay, D. S. (1990). Congenital *Neospora caninum* infection in a calf with spinal cord anomaly. *J Am Vet Med*



- Assoc, 197(8), 1043-1044.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2243037>
- Dubey, J., Hemphill, A., Calero-Bernal, R., & Schares, G. (2017). *Neosporosis in animals*. Boca Raton: CRC
- Dubey, J.P., Lindsay, D.S., Adams, D.S., Gay, J.M., Baszler, T.V., Blagburn, B.L., Thulliez, P. (1996). Serologic responses of cattle and other animals infected with *Neospora caninum*. *Am. J. Vet. Res.* 57: 329–336,
- Dubey, J. P., & Schares, G. (2006). Diagnosis of bovine neosporosis. *Vet Parasitol*, 140(1-2), 1-34. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.03.035>
- Dubey, J. P., & Schares, G. (2011). Neosporosis in animals—The last five years. *Vet Parasitol*, 180(1-2), 90-108. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.031>
- Dubey, J. P., Schares, G., & Ortega-Mora, L. M. (2007). Epidemiology and control of neosporosis and *Neospora caninum*. *Clin Microbiol Rev*, 20(2), 323-367. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-06>
- Favero, J. F., Da Silva, A. S., Campigotto, G., Machado, G., Daniel de Barros, L., Garcia, J. L., . . . Stefani, L. M. (2017). Risk factors for *Neospora caninum* infection in dairy cattle and their possible cause-effect relation for disease. *Microb Pathog*, 110, 202-207. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.06.042>
- Fereig, R. M., Omar, M. A., & Alsayeqh, A. F. (2022). Exploiting the Macrophage Production of IL-12 in Improvement of Vaccine Development against *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* Infections. *Vaccines (Basel)*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/vaccines10122082>
- Georgieva, D. A., Prelezov, P. N., & Koinarski, V. Ts. (2006). *Neospora caninum* and neosporosis in animals- a review. *Bulg. J. Vet. Med*, 9(1), 1-26.
- Gharekhani, J., Yakhchali, M., & Berahmat, R. (2020). *Neospora caninum* infection in Iran (2004–2020): A review. *J Parasit Dis* 44, 671-686.
- Haddad, J.P.A., Ian R. Dohoo, I.R., VanLeewen, J.A. (2005). A review of *Neospora caninum* in dairy and beef cattle — a Canadian perspective. *Can. Vet. J.* 46(3): 230–243.

- Hall, C. A., Reichel, M. P., & Ellis, J. T. (2005). Neospora abortions in dairy cattle: diagnosis, mode of transmission and control. *Vet Parasitol*, *128*(3-4), 231-241. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.12.012>
- Horcajo, P., Regidor, C. J., Aguado, M. A., Hemphill, A., & Ortega Mora, L. M. (2016). Vaccines for bovine neosporosis: Current status and key aspects for development. *Parasite Immunol.* *38*,709–723. <https://doi.org/10.1111/pim.12342>
- Innes, E. A., Wright, S. E., Maley, S., Rae, A., Schock, A., Kirvar, E., . . . Buxton, D. (2001). Protection against vertical transmission in bovine neosporosis. *Int J Parasitol*, *31*(13), 1523-1534. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(01\)00284-3](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00284-3)
- Jardine, J. E. (1996). The ultrastructure of bradyzoites and tissue cysts of *Neospora caninum* in dogs: absence of distinguishing morphological features between parasites of canine and bovine origin. *Vet Parasitol*, *62*(3-4), 231-240. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(95\)00869-1](https://doi.org/10.1016/0304-4017(95)00869-1)
- Koiwai, M., Hamaoka, T., Haritani, M., Shimizu, S., Zeniya, Y., Eto, M., . . . Yamane, I. (2006). Nationwide seroprevalence of *Neospora caninum* among dairy cattle in Japan. *Vet Parasitol*, *135*(2), 175-179. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.08.014>
- Kula, D., & Gökpinar, S. (2021). Seroprevalence of *Neospora caninum* and *Besnoitia besnoiti* in Cattle in Oğuzlar Region. *Türkiye Parazitoloj Derg.* *45*(2):108-112. English. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.7075>
- Lefkaditis, M., Mpairamoglou, R., Sossidou, A., Spanoudis, K., & Tsakiroglou, M. (2020). *Neospora caninum*, A potential cause of reproductive failure in dairy cows from Northern Greece. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*, *19*, 100365. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2019.100365>
- Lindsay, D. S., & Dubey, J. P. (1989). Immunohistochemical diagnosis of *Neospora caninum* in tissue sections. *Am J Vet Res*, *50*(11), 1981-1983. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2694869>
- Lindsay, D. S., & Dubey, J. P. (1990). Effects of sulfadiazine and amprolium on *Neospora caninum* (Protozoa: Apicomplexa) infections in mice. *J Parasitol*, *76*(2), 177-179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2319416>

- Lindsay, D. S., Upton, S. J., & Dubey, J. P. (1999). A structural study of the *Neospora caninum* oocyst. *Int J Parasitol*, 29(10), 1521-1523. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(99\)00121-6](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(99)00121-6)
- Manca, R., Ciccarese, G., Scaltrito, D., & Chirizzi, D. (2022). Detection of Anti-*Neospora caninum* Antibodies on Dairy Cattle Farms in Southern Italy. *Vet Sci*, 9(2):87. <https://doi.org/10.3390/vetsci9020087>.
- Marugan-Hernandez, V. (2017). *Neospora caninum* and Bovine Neosporosis: Current Vaccine Research. *J Comp Pathol*, 157(2-3), 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.08.001>
- McAllister, M. M. (2016). Diagnosis and Control of Bovine Neosporosis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 32(2), 443-63. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2016.01.012>.
- Mehlhorn, H., & Heydorn, A. O. (2000). *Neospora caninum*: is it really different from *Hammondia heydorni* or is it a strain of *Toxoplasma gondii*? An opinion. *Parasitol Res*, 86(2), 169-178. <https://doi.org/10.1007/s004360050028>
- Moore, D. P. (2005). Neosporosis in South America. *Vet Parasitol*, 127(2), 87-97. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.10.001>
- Moore, D. P., Campero, C. M., Odeon, A. C., Posso, M. A., Cano, D., Leunda, M. R., . . . Spath, E. (2002). Seroepidemiology of beef and dairy herds and fetal study of *Neospora caninum* in Argentina. *Vet Parasitol*, 107(4), 303-316. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(02\)00129-2](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(02)00129-2)
- Mor, N., & Akça A. (2012). Kars Yöresinde Sığır ve Köpeklerde *Neospora caninum* Üzerine Epidemiyolojik Araştırmalar: Gruplararası Çalışma. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18 (1): A193-A199, <https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.6181>
- Nazari, N., Khodayari, M. T., Hamzavi, Y., Raeghi, S., Karamati, S. A., Falahi, S., . . . Sajedi, M. T. (2023). Systematic Review and Meta-analysis of Role of Felids as Intermediate Hosts in the Life Cycle of *Neospora caninum* Based on Serological Data. *Acta Parasitol*, 68(1), 266-276. <https://doi.org/10.1007/s11686-023-00661-6>
- Piskin, C., & Ütük, A. E. (2009). Prevalence of *Neospora caninum* in cows with stillbirth and abortion. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 20, 23-26.

- Reichel, M. P. (2000). Neospora caninum infections in Australia and New Zealand. *Aust Vet J* 78(4), 258-261. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2000.tb11751.x>
- Reichel, M. P., Alejandra Ayanegui-Alcerreca, M., Gondim, L. F., & Ellis, J. T. (2013). What is the global economic impact of Neospora caninum in cattle - the billion dollar question. *Int J Parasitol*, 43(2), 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.10.022>
- Reichel, M. P., Wahl, L. C., & Ellis, J. T. (2020). Research into Neospora caninum-What Have We Learnt in the Last Thirty Years? *Pathogens*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/pathogens9060505>
- Romero, J. J., Perez, E., & Frankena, K. (2004). Effect of a killed whole Neospora caninum tachyzoite vaccine on the crude abortion rate of Costa Rican dairy cows under field conditions. *Vet Parasitol*, 123(3-4), 149-159. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.06.016>
- Sánchez-Sánchez, R., Vázquez, P., Ferre, I., & Ortega-Mora LM. (2018). Treatment of Toxoplasmosis and Neosporosis in Farm Ruminants: State of Knowledge and Future Trends. *Curr Top Med Chem*. 18(15):1304-1323. <https://doi.org/10.2174/1568026618666181002113617>.
- Schares, G., Peters, M., Wurm, R., Barwald, A., & Conraths, F. J. (1998). The efficiency of vertical transmission of Neospora caninum in dairy cattle analysed by serological techniques. *Vet Parasitol*, 80(2), 87-98. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(98\)00195-2](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(98)00195-2)
- Sinnott, F. A., Monte, L. G., Collares, T. F., Silveira, R. M., & Borsuk, S. (2017). Review on the immunological and molecular diagnosis of neosporosis (years 2011-2016). *Vet Parasitol*, 239, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.04.008>
- Thurmond, M. C., & Hietala, S. K. (1997). Effect of Neospora caninum infection on milk production in first-lactation dairy cows. *J Am Vet Med Assoc*, 210(5), 672-674. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054999>
- Vural, G., Aksoy, E., Bozkir, M., Kuçukayan, U., & Erturk, A. J. V. a. (2006). Seroprevalence of Neospora caninum in dairy cattle herds in Central Anatolia, Turkey. 76(4), 343-349.
- Wap, H., Bärwald, A., Nunes, T., & Schares, G. (2022). Seroprevalence and Risk Factors for Toxoplasma gondii and Neospora caninum in Cattle in

- Portugal. *Animals (Basel)*. 12(16):2080. <https://doi.org/10.3390/ani12162080>.
- Wei, X. Y., An, Q., Xue, N. Y., Chen, Y., Chen, Y. Y., Zhang, Y., . . . Wang, C. R. (2022). Seroprevalence and risk factors of *Neospora caninum* infection in cattle in China from 2011 to 2020: A systematic review and meta-analysis. *Prev Vet Med*, 203, 105620. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105620>
- Wouda, W. (2000). Diagnosis and epidemiology of bovine neosporosis: a review. *Vet Q*, 22(2), 71-74. <https://doi.org/10.1080/01652176.2000.9695028>
- Wouda, W., Moen, A. R., Visser, I. J., & van Knapen, F. (1997). Bovine fetal neosporosis: a comparison of epizootic and sporadic abortion cases and different age classes with regard to lesion severity and immunohistochemical identification of organisms in brain, heart, and liver. *J Vet Diagn Invest*, 9(2), 180-185. <https://doi.org/10.1177/104063879700900212>
- Yu, G., Liang, W., Yang, Q., Wang, J., Wang, Y., Zhang, T., . . . Dong, J. (2021). Immune Protective Evaluation Elicited by DNA Vaccination With *Neospora caninum* Dense Granules Proteins in Mice. *Front Vet Sci*, 8, 638067. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.638067>
- Zhai, M., & Shang, Q. (2007). [Research advance of environmental cadmium exposure on human health damage]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 36(2), 255-257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17555113>

## BÖLÜM 9

### SOKAK HAYVANLARI SORUNU VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Polat İPEK<sup>12</sup>

---

<sup>12</sup> Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Dişabakır Türkiye  
polat.ipek@dicle.edu.tr ORCID: 0000-0003-1756-9757



## GİRİŞ

Sokağı yalnızca iki yanında evler olan, üzerinde ulaşımın sağlandığı bir yoldan ziyade; içinde sosyal temas, iletişim, sosyal etkileşim ve karşılıklı ilişkiyi barındıran tüm canlılar için sosyal karşılaşma mekânı olarak tanımlayabiliriz [1].

Sokak Hayvanları ise sokaklarda doğmuş, büyümüş ve yaşayan ya da daha önceki sahipleri tarafından sokaklara atılmış, sahipsiz hayvanlar olarak tanımlanmaktadır [2-5].

Kent yaşamını insan türüyle birlikte paylaşan ve kent kültürünün önemli bir paydaşı olan sokak hayvanları; Hayvanların Korunmasına Dair Uygulama Yönetmeliği madde 4/1-ff bendinde; “barınacak yeri olmayan veya sahibinin ya da koruyucusunun ev ve arazisinin sınırları dışında bulunan ve herhangi bir sahip veya koruyucunun kontrolü ya da doğrudan denetimi altında bulunmayan evcil hayvanlar” olarak tanımlanmıştır [1, 6-8].

Sokakları yaşama mekânı olarak kullanan bu canlılar, ekseriyetle park alanlarında, site bahçelerinde ve çöp konteynerlerinin bulunduğu alanlarda beslenmekte ve sokaklarda yaşanan değişim ile birlikte yardıma muhtaç bir hale gelmektedirler. Hızla gelen değişimler ile sokak, insanlar ve sokak hayvanları arasındaki iyimser etkileşim de olumsuz bir duruma sürüklenmektedir [1, 8].

## Tarihsel Süreçte Sokak Hayvanları ve Mevcut Durum

İnsanlarla hayvanlar arası ilişki, ilk çağlara kadar uzanmaktadır. İnsanlar, tarih öncesi çağlarda, yerleşik hayata geçişleri sırasında, çeşitli türlerden hayvanları yararlanmak amacı ile evcilleştirmiş ve bu hayvanların refahı ile ilgili ihtiyaçlarını karşılamışlardır [9, 10].

18. yüzyılda başlamış olan Sanayi Devrimi’nden sonra daha iyi yaşam koşullarına ve çalışma olanaklarına erişmek için kırsaldan kentlere göç te hızlanmıştır. Ayrıca doğal afetler ve savaşlar da göçü hızlandırmıştır. Göç eden insanlar, göç sırasında sahip oldukları çiftlik hayvanlarını satmış, köpek ve kedi gibi ticari değeri olmayan hayvanlarını ise terk edip sahipsiz bırakmışlardır [9].

Dünya tarihinin ilerleyen yıllarında uygarlığın gelişmesi sırasında insan nüfusunun artmasına paralel insanoğlu yerleşim alanlarını genişletmeye başlamıştır. Yerleşim alanlarının genişletilmesi durumundan doğada serbest olarak yaşayan *sahipsiz hayvanların* bir diğer ifade ile **sokak hayvanlarının**



birçoğu etkilenmiş ve su, yemek ve barınma gibi ihtiyaçlarını karşılayamaz olmuşlardır [6, 11].

İnsan yaşamının her alanında önemli bir yere sahip olan hayvanlar, bir yandan, ekolojik dengenin kurucu unsurlarını meydana getirirken, diğer taraftan da verdikleri sevgi ve şefkat duyguları nedeniyle insanoğlunun geçmişten beri en yakın dostları olmuşlardır [10].

Öte yandan insanlar bu hayvanlarla kurdukları ilişki kalıplarına göre onları belirli kategorilere ayırmışlardır. Güvercinler, sincaplar, kuşlar sempatik olarak nitelendirilmekteyken; fareler, hamamböcekleri ve köpekler nefret edilen kategorilerde yer almaktadır. Bu nedenle kimi çevreler kedi, köpek, fare vb. gibi hayvanları kentte istenmeyen canlılar olarak ilan etmişlerdir [5, 8]. Eski çağlarda insanın doğayla mücadelesinde yırtıcı hayvanlarla yüzleşmesi ve hayatta kalma içgüdüğü zoofobiyi bir noktaya kadar anlamlı kılsa da günümüzde kent merkezinde yaşayan kedi, köpek gibi sokak hayvanları ile yırtıcı hayvanları aynı kategoride değerlendirmek doğru olmayacaktır. Üstelik bu kişiler söz konusu canlıların kent ortamından uzaklaşması halinde gerçekte ne olacağına dair net bir fikre de sahip değildir. Örneğin bazı tarihçilere göre veba salgının ortadan kalkmasına neden olan asıl unsur Norveç fareleridir. Norveç farelerinin kent alanlarına gelmesiyle birlikte veba mikrobunu taşıyan bir diğer fare grubu olan siyah farelerin yaşam alanları daralmış, siyah fareler belirli bir sınır içinde yaşamak zorunda kalmıştır. Diğer taraftan hayvanları kent merkezinde istemeyen kişiler sık sık bu canlıların sağlıkla ilgili sorunlara neden olabileceğini iddia etmektedir [8].

İnsanlar tarafından yaşam alanları gasp edilen sokak hayvanlarının sayıları her geçen gün artış göstermektedir [5, 9]. Türkiye'de sokaklarda yaşayan hayvan sayısının yaklaşık 8 milyon olduğu tahmin edilmekle birlikte [12], her gün onlarca sokak hayvanı farklı nedenlerle insanlar tarafından öldürülmektedir. Bu durumun en önemli sebeplerinden biri; insanların, sokak hayvanlarının varlığını kendilerine ve çevreye bir tehdit olarak görmeleridir [5].

Kentlerde başıboş dolaşan kedi ve köpekler ülkemizde de dünya genelinde olduğu gibi sahipsiz sokak hayvanı olarak değerlendirilmektedir [13, 14]. Şehirlerde ve kırsal alanlarda dolaşan sokak hayvanları, Amerika gibi gelişmiş ülkelerde bile birçok olumsuz etkiye sahiptir. Milyonlarca serbest dolaşan hayvan finansal kayıplara, insan ve diğer hayvanlarda sağlık sorunlarına ve hatta ölümlere yol açmaktadır [4, 15].

Günümüz Türkiye'sinde de sokak hayvanlarının sayısı, kontrol dışı üremeleri, sahipli hayvanların terkedilmesi, sahipli hayvanların yavrularının çevreye bırakılması gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak artmaya devam etmekte ve buna paralel olarak yaşadıkları sorunlar da büyümektedir. Doğal ortamda yaşama becerisini kaybetmiş olan bu canlılar yerleşim yerlerinde veya etrafında çok zor şartlarda yaşamaya çalışmaktadırlar. Barınacak uygun yerlere sahip olmamaları, beslenememeleri, yaşamakta oldukları sağlık sorunları, insanlar tarafından kötü muamele veya itlafa maruz kalmaları sokak hayvanlarının yaşamakta oldukları bazı sorunlardır. İnsanların sokak hayvanlarını sahiplenme konusunda duyarsız kalmaları ve onlara karşı sorumsuz davranmaları sokak hayvanlarının yaşamlarını zorlaştırmaktadır. Bu sorunların aşılabilmesi için özellikle büyükşehir belediyeleri tarafından ciddi önlemler alınmalıdır [5, 9, 13, 14].

Ayrıca insan sağlığı büyük ölçüde hayvan sağlığı ile ilişkili olduğu için gerek onların sağlığı ve gerekse toplum sağlığı ve rahatlığı için kontrol altında tutulmalıdırlar [5].

### **Hak Kavramı ve Temel Haklar**

Günümüz toplumunda çoğunlukla insan dışı varlıklar göz ardı edilerek yaşanılmaktadır. İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'nin " her insan" diyerek başlaması, bildirmede övünülen bir taraf oluşturur iken, " yalnızca insanlar" biçiminde düşünülmesi ise bildirgenin en zayıf noktasını oluşturmaktadır. Son zamanlarda giderek gelişmekte olan ve hukuksal düzenlemelerde de yerini almaya başlayan hayvan hakları hareketinin çıkma nedeni; hayvanların çekmekte olduğu acılara karşı oluşan duyarlılıktır. Yirminci yüzyılda Batı'da başlatılan bu hareket; insanlar ile hayvanlar arasındaki ilişkilerin ahlaki bir zeminde hukuk sistemi içinde yerini almasını amaçlamaktadır. İnsan hakları kavramı gibi hayvan hakları kavramının da, mantıksal muhakemesi yapıldığı takdirde, geçerliliği kabul edilebilecektir. Burada beklenen, hayvanlarla insanlara eşit haklar verilmesinden ziyade çağdaş ahlak kuramlarında kabul gören, her canlının ihtiyaçlarına eşitlik ilkesi çerçevesinde saygı gösterilmesi olgusudur [2, 9].

### 3.a. Yaşam Hakkı

Yeryüzünde yaşayan tüm varlıkların yaşama hakkı ölçülemez bir evrensel hakktır. Yaşayan hiçbir canlı, yaşama hakkına başka bir canlıdan daha fazla sahip değildir. Bu bağlamda; hayvanları öldürerek onların yaşam haklarını ellerinden almak hiç kimsenin hakkı değildir. Sokak hayvanlarını, özellikle de şehir yaşamına uyum sağlamış köpekleri zehirleyerek itlaf etmek son derece zalimce bir o kadarda etkisiz yöntemdir. Sokak hayvanlarının itlafını savunanlar; güvenlik meselesini, zoonoz hastalıkları, gürültüyü ve çevre kirliliğini gerekçe göstermektedir. Ancak sokak hayvanlarının da yaşama hakkı olduğu unutulmadan bakım ve sağlık masrafları için bütçe ve hatta şehirlerde belirli merkezlerde barınmaları için bir yer ayarlanması sorunun çözümüne yönelik olarak çok daha etkili ve duyarlı bir yol olacaktır [1, 2].

### 3.b. Barınma Hakkı

Barınma hakkı, yaşam hakkını destekleyici bir unsurdur. Yaşamak için barınma zorunluluğunun varlığı inkâr edilemez bir gerçektir. Yaşamakta olduğumuz şehirleri fiziksel olarak basitçe tanımlamak gerekirse; çeşitli yapılar, yollar, tasarlanmış veya atıl arazilerden oluşur. İnsanlar temel barınma yerleri olan evleri haricindeki diğer alanlarda *-hukuksal olarak olmasa da-* ahlaki değerler açısından diğer canlı türlerle eşit haklara sahiptirler. Yani insanlar evlerinin dışında bulunan sokak gibi alanlarda orada yaşayan hayvanlardan daha fazla hakka sahip değildirlere. [1, 2].

### Dünya ve Türkiye’de Hayvan Hakları

Hayvan hakları ile ilgili uluslararası düzeyde ilk ve en önemli metin, 15.10.1978’de Paris’teki “Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü” (UNESCO) Merkezi’nde ilan edilen “Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi”dir [1, 2, 16].

Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi; “Yaşayan bütün canlıların eşit yaşama hakkına sahip olduğunun, hiçbir hayvana zalimce davranılmayacağını ve insanoğlu tarafından hayvanlara saygı gösterilmesinin, bir insanın diğerine gösterdiği saygıdan ayrı tutulamayacağını” altını çizerek hayvan haklarıyla ilgili temel ilkeleri ortaya koymaktadır [1, 2, 14].

Avrupa Birliği’nde sokak hayvanları ile ilgili topluluk düzeyinde bir düzenleme bulunmamaktadır. Sokak hayvanları ile ilgili yasal düzenlemeler

ülkeden ülkeye değişiklik göstermekte ve her ülke kendi koşullarına uygun önlemleri almaktadır [3].

Ancak 125 no'lu "Ev Hayvanlarının Korunmasına Dair Avrupa Sözleşmesi" ne 16 AB Üye Devleti taraf olmuştur [2, 10].

Türkiye ise söz konusu bu milletlerarası sözleşmeyi, 18.11.1999 tarihinde imzalamış olup "Ev Hayvanlarının Korunmasına Dair Avrupa Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun" ise 22.07.2003 tarihinde Resmi Gazete' de yayımlanıp yürürlüğe girmiştir [2, 10, 17].

Bu sözleşme; sokak hayvanlarına karşı bir takım sorumluluklar doğurmuş olup anlaşmanın ilk maddesinde Sokak Hayvanı; "Evi olmayan veya sahibinin veya bakıcısının evinin sınırları dışında bulunan ve herhangi bir sahibin ya da bakıcının kontrolü veya doğrudan denetimi altında bulunmayan ev hayvanı" olarak tanımlanmıştır. [2, 10].

Ülkemizde daha sonra hayvan refahını sağlamak ve hayvanların her türlü mağduriyetlerinin önlenmesi amacıyla 2004 yılında 5199 sayılı "Hayvanları Koruma Kanunu" yürürlüğe girmiştir. Bu kanunun ardından 2006 yılında ise "Hayvanların Korunmasına Dair Uygulama Yönetmeliği" çıkarılmıştır. Çıkarılmış olan 5199 sayılı kanunun *antroposentrik* bakış açısı tarzında hazırlandığı hemen ilk bakışta göze çarpmaktadır. [2, 9, 18]

İnsan-merkezci düşünce sistemini tanımlayan *antroposentrizm* kısaca insan dışındaki dünyanın, insanın çıkarları doğrultusunda hareket etmesi ve bu ölçüde değer kazanması anlamına gelmektedir. Bu düşünceyi savunan insanların sokak hayvanlarına karşı da ben-merkezli düşünmesinin temelinde yatan neden; diğer canlıların yaşam koşulları hakkında yeterli bilgiye sahip olmamaları ve insanın kendisini efendi, dış çevreyi de malı gibi görmesidir. Dolayısıyla bu anlayış insan dışındaki varlıkların etik kapsamında değerlendirilemeyeceği gibi yanlış bir düşünceyi de beraberinde getirmektedir [8].

"Hayvanları Koruma Kanunu" ve uygulama yönetmeliği uyarınca; "Sahipsiz yada muhtaç hayvanların toplatılıp kayıt altına alınması, aşılanması, kısırlaştırılması, gerekli tıbbi müdahalelerinin yapılması ve alındığı yere geri bırakılması belediyelere bırakılmıştır. Ancak var olan düzenlemeler sahipsiz hayvanların refahını sağlamadığı gibi insanlar ve diğer canlıların yaşadığı sorunları çözmekte yetersiz kalmaktadır [1-3, 5, 9, 18, 19].

Türk tarihinin farklı dönemlerinde de, hayvanların korunmasına ilişkin bazı düzenlemelere veya fermanlara rastlamak mümkündür. Ancak, bu düzenlemelerin içerikleri incelendiğinde bu metinlerin hiçbirisinde sokak hayvanlarına ilişkin bir hükmün bulunmadığı görülmektedir [17].

### **5199 Sayılı Kanuna Yönelik Eleştiriler**

5199 sayılı “Hayvanları Koruma Kanunu” hukuki yapısı bakımından hayvanları korumaya karşı yetersiz kaldığından güncel ihtiyaçlara cevap verememekte ve çeşitli yönlerden eleştirilmektedir.

Sivil toplum örgütleri tarafından yapılmakta olan en büyük eleştirilerden biri 5199 sayılı kanunun **“Kabahatler Kanunu”** kapsamında değerlendirilmesidir. Ne yazık ki bu çerçevede hayvanlara kötü muamele etmek, vücut bütünlüğünü bozacak fiillerde bulunmak, işkence etmek suç değil, kabahattir. Hayvanlara yönelik bu haksız fiillerin **“Kabahatler Kanunu”** kapsamında değerlendirilmesi ile bu haksız fiilleri gerçekleştiren kişi veya kurumlar caydırıcı olmayan miktarlardaki para cezalarıyla mesuliyetten kurtulmaktadırlar [1, 20].

***Avrupa Birliği ülkelerinde hayvan haklarının ve hayvan refahı ilkelerinin ihlal edilmesi halinde önemli yaptırımlar yasal düzenlemelerde yer almıştır.***

İngiltere’de Ceza Kanunu’nun 62. maddesinde yasal olmayan şekilde gerçekleştirilen hayvan öldürmeleri “hayvan cinayetleri” başlığı altında yer almıştır [14].

Fransa’da ise sahipli ya da sahipsiz bir hayvanın vücut bütünlüğüne veya hayatına kast edecek davranışlarda bulunan kişilere 450 Avro para cezası verilmektedir. Bu tür bir suç eğer planlı olarak işlenmişse veya daha önceden de bir kez daha işlenmiş ise para cezası 3000 Avroya çıkmaktadır. Hayvanlara işkence yapılması gibi zalimce işlenen suçlarda ise 30.000 Avro para cezası yanında iki yıl hapis cezası uygulanmaktadır [14].

5199 sayılı Kanuna yönelik ikinci bir eleştiri de ismine yöneltilmektedir. Bu Kanunun isminin **“Hayvanları Koruma Kanunu”** yerine **“Hayvan Hakları Kanunu”** olarak değiştirilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Zira kanun bu isimle hayvanları insanların koruması altında olan canlılar olarak görüldüğü sonucunu ortaya çıkarılabilmekte ve hak kavramını sekteye uğratmaktadır [20].

Aynı zamanda, yasa hayvanları sahipli veya sokak hayvanı olarak ayırmayıp genel çerçeveden bakmalıdır. Sahipli bir hayvanı öldüren kişi “Türk Ceza Kanununun 151. Maddesi” kapsamında ceza alırken, sahihsiz sokak hayvanlarını öldüren kişiler az miktardaki idari para cezası almaktadır. Sokak hayvanına eziyet edip veya onu öldürüp en kötü ihtimalle az miktarda idari para cezası ile kurtulacağını veya ceza almayacağını bilen bir kişiye karşı bu cezanın caydırıcılığı olmamaktadır [20].

Kanuna yönelik üçüncü bir eleştiri ise; Sokak hayvanlarının artmasının nedenleri arasında görülen hayvan ticaretinin yeterince kısıtlanmamış olması ve petshoplar gibi yerlerden hayvan satışlarına yeterli sınırlandırılmalar getirilememiş olmasıdır. Şu an için 5199 sayılı Kanun bu kapsamında hayvan ticaretiyle ilgili hükümlere uyulmadığı zaman kişilere yalnızca 1.000 Türk Lirası idari para cezası verilmektedir. Sokak hayvanlarının sayılarını tespit etmeyi ve sorunlarının çözülmesini zorlaştırmakta olan bu tip durumlara daha caydırıcı cezalar verilmesi yerinde olacaktır [20].

## Sağlık

Hayvan sağlığı doğrudan insan sağlığını ilgilendirmekte ve hayvanlardan insanlara geçen hastalıklar zoonoz hastalıklar olarak adlandırılmaktadır [14].

Sokak hayvanları dünyanın birçok ülkesinde viral, bakteriyel, riketsiyal, paraziter ve fungal hastalıklar gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olurlar [15, 21, 22]. Toplum kaynaklı enfeksiyonların %60'ını zoonotik enfeksiyonlar oluşturmaktadır [14]. 2008 yılında yapılan bir çalışmada, insanları enfekte edebilen 1415 hastalık patojeninin 374'ünün köpekler ve kediler tarafından taşınabildiği bildirilmiştir. Bu 374 zoonoz türü arasında en ölümcül olan iki tanesi toksoplazmoz ve kuduz hastalığıdır [13, 15, 23-28].

Kuduz hastalığı; zoonozlar arasında en yaygın görülen hastalık olmakla birlikte Türkiye kuduz riski açısından, Afrika ve Asya ülkeleri ile birlikte yüksek risk kategorisinde bulunmaktadır [18, 21]. Ayrıca Türkiye, kuduz hastalığı açısından ana vektörün tilki yerine evcil köpeğin olduğu tek Avrupa ülkesidir. Türkiye'de vakaların %70'inden fazlası köpeklerde ve geri kalanının ise kediler ile geviş getirenlerde görüldüğü göz önüne alındığında, sokak hayvanlarının sayısının kontrol edilmesine yardımcı olabilecek çalışmaların önemi daha iyi anlaşılmaktadır [21]. **Dünya üzerinde** sokaklarda yaşayan

hayvan sayısının **900 milyon olduğu** [4, 9, 23], Türkiye'de ise bu sayının yaklaşık 8 milyon olduğu tahmin edilmektedir [12].

Zoonoz hastalıklarla mücadelede aşılama en temel stratejidir [15, 21]. Tıp ve veteriner fakültelerinde koruyucu hekimliğin önemi öğretilirken sahada bu durum unutulmakta ve hekimlerin enerjilerinin çoğunluğu tedaviye harcanmaktadır. Oysa koruyucu hekimlik hem ucuz ve hem de kolay olmalıdır. Üç beş lira olan bir aşının sağladığı korumayı sağlayamadığımız takdirde milyonları harcamak zorunda kalmaktayız [14].

Sokak hayvanlarının nüfusunun kontrol altına alınması da sorunun çözümüne katkıda bulunabilir. Zira sokak hayvanları popülasyonunun büyüklüğünün tahminleri, popülasyonu en etkin şekilde kontrol altına almak, hastalık kontrol programlarını planlayıp izlemek veya gerekli olan eyleme yönelik ekonomik ihtiyacı değerlendirmek için herhangi bir müdahaleden önce gereklidir. Ancak sokak hayvanları popülasyonunun tahmini, bu hayvanların kayıt altına alınması ve ruhsatlandırılmasının zorunlu olmadığı ülkelerde kolay değildir. Bu yüzden yetkili mercilerin zoonotik hastalıkları kontrol altına almak, gelecekte yapılacak herhangi bir müdahalenin başarısını değerlendirmek veya sağlık sorunlarını iyileştirmek için sokak hayvanları sayıları hakkında temel bilgileri sağlaması yararlı olabilir [15, 21].

### 6.a. Isırmalar Saldırmalar

Köpekler her ne kadar insanların en iyi hayvan dostları olarak tanımlanıyor olsa da sahihsiz köpekler gerek Avrupa'nın gerekse ülkemizin temel sorunlarından biri olup, **dünya üzerindeki köpek sayısının 900 milyon olduğu** ve bunun  $\frac{3}{4}$ 'ünün de **sahipsiz olduğu** tahmin edilmektedir [4, 9, 23].

Türkiye'de özellikle sahihsiz sokak köpeklerinin sayısı hızlı bir şekilde artmaktadır. Sokak köpekleri saldırıp ısırma nedeniyle doğrudan ya da dolaylı şekilde ölüme, yaralanmalara, kuduz gibi çeşitli enfeksiyonlara, güvenlik sorunlarına veya trafik kazalarına neden olmaktadır [6, 18].

Diğer taraftan sahihsiz köpekler, sokaklarda insanlardan ve araçlardan kaynaklı tehlike arz eden ağır şartlar altında hayatta kalma mücadelesi verirken önemli sorunlar yaşamaktadır [18].

Yapılan araştırmaların sonucunda; "96 memeli hayvan, 78 kuş, 22 sürüngen ve 3 amfibi türünün sahihsiz köpeklerin müdahalelerinden etkilenerek nesli tükenmiş veya neslinin tükenme tehdidi ortaya çıkmıştır. Bu veriler,

sahipsiz köpeklerin kentsel veya kırsal yaşam alanlarında çeşitli sorunlara sebep olmalarının yanında, yaban hayatı içinde tehdit olduğunu göstermektedir [18].

“CDC” (*Centers of Disease Control and Prevention*) verileri; insanlarda köpek ısırma vakalarını en çok yaşayan yaş grubunun 0-4 yaş arası olduğunu göstermektedir. Her yıl köpek ısırığına maruz kalan 100 kişiden 67’si enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybetmektedir [6, 18]. Ayrıca sokak hayvanları saldırıları nedeniyle, bu hayvanların bulunduğu bölgelerde insanlar rahat bir şekilde dolaşamamaktadır. Kamu düzeninin ve güvenliğinin sağlanması yönündeki faaliyetler kapsamında yer alan bu sorunun çözümü için kolluk makamlarının yerel yönetimlerle sahipsiz sokak köpekleri sorunları noktasında işbirliği yapması uygun olacaktır. Bu kapsamda 2020 yılında getirilmiş olan hayvan polisi uygulaması isabetli bir adım olmuştur. [18].

Aslında evcil hayvan olan köpeklerin *agresifleşmeye* başlamasının, en önemli nedenleri; sahipsiz hale gelmeleri sonucu, sokakta yaşamaya çalışma, yeme içme kaynaklarına ulaşabilmede karşılaştıkları sorunlar ve rakiplerinin karşısında hayatta kalabilme içgüdüleridir [6, 19]. Bir başka ifade ile bu hayvanlar zamanla saldırganlık kazanır. Sokak kedilerinin ise, yalnızca yemek ve çiftleşme ihtiyaçları durumunda agresif davranışlar gösterdiği görülmekte olup bunun sonucu insan sağlığı açısından ciddi sorunlara yol açmamaktadır [6].

## **Hayvanlara Karşı Yapılan Kötü Davranışlar ve Şiddet İçin Eğitim**

Dünya’da sokak hayvanları ile ilgili önemli toplumsal sorunlardan biri de hayvanlara yönelik kötü muamele ve şiddettir. Özellikle sokak hayvanlarının yüksek oranda görüldüğü Türkiye’de, hayvanlara karşı yapılan şiddetin yasal bir çerçevede caydırıcı bir karşılık bulması amacıyla birçok sivil toplum kuruluşu çalışmalarına devam etmektedir [2].

Kanun düzenleyiciler tarafından bu davranışları önlemeye yönelik caydırıcı düzenlemelere gidilmesi büyük öneme sahip olmakla birlikte alınacak tedbirlerin başında özellikle küçük yaşlardan itibaren *eğitim* gelmektedir. Sokak hayvanlarının insanlar ile eşit haklara sahip olduğu bilincinin eğitim programları ile desteklenerek özellikle çocuk yaşlardan itibaren insanlara anlatılması gerekmektedir [1, 2, 29]. İngiltere’de hayvan sahiplerinin eğitimi,



kısırlaştırma ve kayıt sistemindeki teşvikler ve kolaylıklardan dolayı sahihsiz hayvan sayısı gittikçe azalmaktadır [14].

Toplumda sokak hayvanları konusunda sosyal duyarlılığın üzerinde durarak, sosyal duyarlılık geliştirmek çocukların gelişimi açısından da önemli bir unsurdur. Zira çocuklarla hayvanların ilişkilerini ele alan araştırmalar hayvanlarla olan etkileşimlerin; çocuklar üzerinde gerek sosyal ve gerekse duygusal açıdan olumlu etkiler yarattığını, çocuklarda sorumluluk duygusunun geliştiğini, çevreye karşı duyarlılığın arttığını, empati yapma yeteneğinin geliştiğini göstermektedir. Nitekim yurtdışındaki birçok okul öncesi eğitim veren kurumda hayvanlar okulun bir üyesi olmuştur [29].

Toplumsal farkındalık oluşturmanın önemini araştırıldığı bir çalışmada; ortaokul öğrencilerine izletilen “Empati” adlı belgeselin çocuklarda sokak hayvanlarına karşı farkındalığı arttırdığını ortaya koymuştur [30].

Okullarda hayvan haklarının öğretmenler nezdinde bilinçli bir şekilde tartışılmasının hayvan hakları konusunda sağlam bir temel oluşturduğunu göstermektedir. Bazı araştırmacılar, çocuk yaşlarda hayvan sahibi olma ile ileri yaşlarda hayvanlara yönelik olumlu davranışlar arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir [3].

### **Kimliklendirmede Mevcut Durum**

Sokak hayvanlarına ilişkin mevzuatın uygulanması sırasında bazı sorunlar yaşanmaktadır. Mevzuat gereği sokak hayvanlarının tanımlanıp kayıt altına alınması zorunludur. Ancak bu durumun ulusal düzeyde tam olarak gerçekleştirmediği görülmektedir [9].

Almanya’da hayvan refahı yasalarıyla, kayıt ve kimliklendirme zorunlu bir şekilde uygulandığından özellikle sahihsiz köpek yok denecek kadar azdır ve sahihsiz hayvanlar öldürülememektedir [14].

Slovenya’da ise köpeklere ilk kuduz aşısı yapılırken mikroçip uygulaması yapılmakta, sokaklarda yakalanan sahihsiz köpekler 8 gün içerisinde çiplenip aşısı yapılmakta ve 30 gün içinde kısırlaştırılmaktadır. Sokakta bulunan hayvanların sahipleri bulununca hayvana yapılmış olan tüm masrafları ödemek zorundadır. Bu nedenle Slovenya’da sahihsiz hayvan sorunu yok denecek kadar azdır [14].

İsveç'te ise barınaklar tamamen sivil toplum kuruluşlarının elindedir. Ülkede güçlü kayıt sistemi olduğu için sahipsiz köpek kavramı yoktur. Köpeklerin 4 aylık olunca kimliklendirilmeleri ve kayıt edilmeleri zorunludur. Hayvan sahibi değişikliklerinin 1 ay içerisinde yetkililere bildirilmesi zorunludur. Hayvan kayıtları kontrolünde polis ve hayvan koruma müfettişleri birlikte çalıştıkları için sokakta bulunan hayvanın kısa süre içerisinde sahibine ulaşılabilir. Yine Belçika, Danimarka, Hollanda gibi ülkelerde de yasalar ciddi şekilde uygulandığı için sahipsiz hayvan sorunu yok denilebilecek seviyededir [14].

Hayvanların kimliklendirme ve kayıt altına alma işlemlerinde "Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı"nın yanı sıra, serbest veteriner hekim, avcı dernekleri, hayvan sahibi, sivil toplum kuruluşları, yerel yönetimler ve Özel İdarelere bu konu ile ilgili yetki verilmelidir [14]. Eğer gerekiyorsa, evcil hayvan sahiplenmek izne veya ruhsatla olmalı, sahip edinilen hayvanlar mutlaka mikroçip veya dövme ile kimliklendirilerek sahibinin üzerine kayıt edilmelidir [6].

Mikroçipli kayıt sistemi; özellikle köpek nüfusu kontrolünde çok büyük bir öneme sahiptir. Böylece sahipleri hayvanlarını kolayca terk edemez ve bulunan hayvanlar hemen sahibine teslim edilebilir. Kayıttan elde edilecek olan ücretler, sokak hayvanlarının kısırlaştırma işlemlerinde finans kaynağı olarak kullanılabilir. Ayrıca çip bilgilerinin takip edilmesi ile aşı ve kısırlaştırılma durumu da izlenebilir [18].

### **Yakala-Öldür ve Yakala-Kısırlaştır-Bırak (Trap-Neuter-Return / TNR)**

Sokak hayvanlarının güçlü üretkenliği, mevcut milyonlarca sokak hayvanın ana nedenlerindedir. Dişi bir kedi bir seferde ortalama 5 yavru doğurur. Kediler 4 ila 7 aylıkken ilk yavrusunu doğurabilir ve herhangi bir insan müdahalesi olmadan, sahipsiz bir sokak kedisi ve yavruları 12 yılda dünyaya 38000 yeni yavru kedi getirebilir [15]. Öte yandan verimli bir çift köpek ve yavruları, optimal koşullarda, altı yıl boyunca 67.000'e kadar yavru verebilir [7].

Türkiye’de sokaklarda yaşayan sahipsiz köpek sayısının 10 milyon olduğu ve kısırlaştırmaya önem verilmediği takdirde bu sayının on yıl içerisinde 60 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [18]. Sahipsiz sokak köpeği sayısının kontrol dışı aşırı düzeyde artması sahipsiz köpek saldırılarının, ölüm ve yaralanma oranlarının da katlanarak artmasına, güvenlik sorunlarının oluşmasına neden olacaktır [18].

TNR programında özetle yakalanıp kısırlaştırılan ve tıbbi olarak tedavi edilen hayvan buldukları dış mekânlara geri bırakılırlar. TNR birçok ülkede yaygın olarak uygulanarak ve etkili olduğu kanıtlanmıştır [15]. Ancak bu metodun etkinliği, sokak köpeği sayısı az olan ülkelerde daha fazladır [6].

Yakala-kısırlaştır-bırak politikasından önce **yakala-öldür** olarak bilinen geleneksel önlem ilk ve kesin çözüm olarak görülmekteydi [6, 15]. Bu yöntem hala bazı bölgelerde kullanılmaktadır. Ancak öldürülüp boş bırakılan habitat er ya da geç, boş, barınak ve yiyecek gibi kaynaklardan yararlanmak için komşu bölgelerden hareket eden türlerin diğer üyelerini çeker. Orijinal popülasyonu öldürmek veya ortadan kaldırmak, yakınlarda yaşayan diğer hayvanları kaçınılmaz olarak çekecek bir “**vakum etkisi**” yaratır. Böylelikle kediler veya köpekler öldürülürülerek habitattan çıkarıldığında, diğer bölgelerdeki hayvanlar gelip burayı dolduracak ve **yakala-öldür** yöntemini sonuçsuz bırakacaktır. Buna karşılık, TNR önlemleri, kısırlaştırılmış hayvanların kendi bölgelerinde kalmalarına izin veren daha iyi bir çözüm sunarak, diğer sokak hayvanlarının bir kez daha dolmasını engelleyen doğurgan olmayan bir popülasyonu korur [15].

Düşük gelir düzeyine sahip ya da çok sayıda ev hayvanına sahip olan kişilere hayvanlarını kısırlaştırma konusunda destekler veren ülkelerde bulunmaktadır. İtalya’da sahipsiz hayvanların bakımını devlet yapmakta ve kısırlaştırma çalışmaları yoğun şekilde sürmektedir [31].

### **Artan Sokak Hayvanlarının Sahiplendirilme Sorunu**

Sokak hayvanları sorununun çözülebilmesi için öncelikli olarak hayvan sahiplenme sorunu çözülmelidir. Bu sebeple Belediyeler tarafından sokak hayvanlarının sahiplenilmesine yönelik teşvik edici eylemlerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Örneğin; Belediyelerin web sayfasında paylaşım yapılarak hayvan sahiplendirilmesi sayıyı artırılabilir. Yine sokak hayvanlarının bakım beslemelerine yönelik yardımda bulunmak isteyenler

sosyal ortamlarda bir araya getirilerek yardımlarının alınması isabetli olacaktır [5].

Yapılan araştırmalar hayvan sahiplenmek isteyenlerin %50'sinin hayvanlarını petshoplardan aldığını, %29'unun sokaktan, %10'unun hayvan barınaklarından, %5'inin veteriner kliniklerinden, geri kalanların ise online satış yapan sitelerden sahiplendiklerini ortaya çıkarmıştır. Sokaktan hayvan sahiplenmeyi özendirmek için yerel yönetimler teşvik primi desteği uygulamaya konulmalıdır [14].

### **Hayvan Barınaklarının Analizi**

Türkiye'de yardıma muhtaç, sahihsiz veya sahipleri tarafından terk edilmiş hayvanların barındırılıp rehabilite edilmesi için hizmet veren kurumlar; hayvan rehabilitasyon merkezi, geçici hayvan bakımevi yada hayvan barınağı olarak adlandırılmaktadır [3, 19].

Türkiye'de yerel yönetimler tarafından bu amaçla kurulmuş olan 254 hayvan bakımevi bulunmakla beraber bu bakımevlerinin toplam hayvan kapasitesi 92.000' dir. Barınaklara gelen hayvan sayısı gün geçtikçe artmakla, kapasite sokak hayvanlarının sağlık, bakım, aşılama, kısırlaştırma ve rehabilite etme sorunlarını çözmede yetersiz kalmaktadır [3, 14, 18, 19]. Ayrıca petshoplardan alınan hayvanların, % 65'i sokağa atılarak sahihsiz bırakılmakta, daha sonra bu hayvanların kontrolsüz üremesi ile sokaklar ve barınaklar hızla dolmaktadır [30].

Günümüz koşullarında hala hayvan bakım evlerine sahip olmayan il ve ilçelerin bulunmasının yanı sıra bakım evlerine sahip olan pek çok yerleşim yerinde hayvanlara yeterli ve uygun olanaklar sağlanamamaktadır. Bunun birinci sebebi yerel yönetimlerin sokak hayvanlarını değersiz görüyor olması, ikinci sebebi ise belediyelerin düşük bütçeye sahip olmasıdır [5]. Ayrıca bakımevine veya sokağa bırakılan hayvanların %88'nin alışma dönemlerinin uzun sürerek psikolojilerinin bozulduğu tespit edilmiştir [19].

***Barınaklarla ilgili sorunların çözümüne yönelik olarak "5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu"nu caydırıcı cezalar eklenerek revize edilmesini, hayvanlar için yapılacak olan barınakların hayvan refahı standartlarına uygun olarak yapılmasını, petshoplarda kedi-köpek satılmasının yasaklanarak***

barınaklardan hayvan sahiplenilmesinin teşvik edilmesini ve son olarak kurumlar arası yetki karmaşasının önlenmesi önerilerini sıralayabiliriz [19].

Doğru barınak tasarımı için öncelikle içinde yaşayacak hayvanların refahı göz önünde bulundurulmalıdır. Barınakta her tür için uygun besin ve su sağlanmalı; hayvanların tipik davranışlarını sergileyebilecekleri bir ortam oluşturulmalı; diğer hayvanlarla iletişimlerine izin verilmeli ve hayvanların acı ve ıstırap çekmelerini önleyecek şekilde düzenlenmelidir [3].

Her barınak, diğer barınaklarla işbirliği yaparak ve uygun maliyetli programlar kullanarak, serbest dolaşan köpek ve kedi popülasyonunu ve her barınaktaki fazlalığı etkili bir şekilde azaltabilir. Ancak barınaklar arasında başarılı bir koordinasyon, bölgesel ve ulusal bir organizasyonun oluşturulmasını gerektirir ve bölgesel yönetimin bunu gerçekleştirmesi beklenebilir [15].

### **Sokak Hayvanlarına Yönelik Yaşam Alanlarının Oluşturulması**

Güney Kalifornia Üniversitesi Profesörü ve aynı zamanda “Sürdürülebilir Şehirler Projesi” yöneticisi olan *Jenifer Wolch*, şehirlerin bazı alanlarının mimari tasarımlar yoluyla doğal habitat alanlarına dönüştüğünü betimlerken, “metropolis (metropol)” sözcüğü yerine bu sözcükle kafiyeli olan zoopolis sözcüğünü kullanmıştır [2].

Zoopolis akımında hayvanları şehir merkezlerine geri çağırmaktan bahsedilerek sokak hayvanlarının yaşayabileceği yeşil alanların artırılması gerektiği savunulur. Bu akım hayvanları şehirlerden uzaklaştırmadan, doğal ve yeşil alanlarda birlikte yaşamayı hedeflemektedir. Kentlerin tasarımında etkin rolü olan meslek kuruluşlarının bu sorunu basit planlamalarla halledilebileceği düşünülmektedir. Yaban hayatının neredeyse yok olduğu metropollerde, sokak hayvanlarını kendi yaşam alanlarında koruyarak yapılacak olan tasarımların ileriki yıllarda artacağına ümitle bakılmaktadır [2].

Türkiye şu an için *zoopolis* akımına çok uzak olsa da şehirlerden henüz uzaklaşmamış olan sokak hayvanlarımıza sahip çıkmak her vatandaşın sorumluluğundadır [2].

Zoopolis akımında da belirtildiği gibi doğadan uzaklaşmış olan tasarım ve kent planlamalarından kaçınmak gerekmektedir. Şehirlerde insanlarla

birlikte yaşamaya alışmış olan sokak hayvanları için gerekli planlamalar yapıлып onlar için kent içerisinde belli yaşam alanları oluşturulmalıdır [2].

Bu konuda Türkiye’de bazı örnekler gerçekleştirilmiştir. Sokak hayvanları için bazı hayvan sever belediyeler tarafından çeşitli evler yapılmaktadır. Ancak bunlar sınırlı sayıda kaldığında herhangi bir başarıya ulaşamamaktadır. Hayvanların beslenmeleri için, hayvan severler tarafından her gün düzenli bir şekilde buralara mamalar bırakılmaktadır. Özellikle kışın, soğuk günlerde bu barınaklar hayvanları korumaktadır [2].

Sokak kedileri ve köpeklerinin popülasyonları, diğer popülasyonlar gibi, yiyecek, su ve barınak gibi kaynakların mevcudiyetine bağlıdır [21]. Beslenme ve barınma ihtiyaçlarını belirli noktalardan karşılayacak olan sokak hayvanları aynı zamanda bu bölgelerde toplanmış olacaktır [2].

### **Epidemiyologların Rolarinin Genişletilmesi**

Bir disiplin olarak epidemiyolojinin, sokak hayvanlarının araştırılmasına büyük katkısı vardır. Bu bakımdan epidemiyologların özellikle serbest dolaşımda bulunan sahipsiz köpek ve kedi çalışmalarındaki rollerinin genişletilmesi önemlidir. İnsanların, kedi ve köpeklerle bir arada yaşadığı süreyi göz önüne aldığımızda serbest dolaşımdaki köpekler ve kedilerle ilgili çalışmaların ve kapsamının çok kısıtlı olduğu yargısına ulaşılmaktadır.

Günümüzde köpekler dünyanın pek çok yerinde kuduz hastalığı bakımından birincil tür olmasaydı, serbest dolaşan köpekler hakkında çok az şey bilinirdi. Bundan bağımsız olarak serbest dolaşımdaki köpek ve kedi popülasyonlarının izlenmesi de, oldukça yetersizdir. Disiplinler arası ekipler geliştirmek, belirli türdeki araştırmalar için kritik öneme sahiptir ve epidemiyologlar bu ekipleri oluşturmak ve kolaylaştırmak için oldukça niteliklidir [4].

### **Sonuç**

Türkiye’de sokak hayvanları sorununun pek çok nedeni bulunmaktadır. Sonuç olarak, bu nedenlerin çözümü adına;

1. Ülkemizdeki yürürlükte olan mevzuat güncellenerek cezalar arttırılmalı ve yasalar başarıyla uygulanmalı,

2. Hayvanların kimliklendirme ve kayıt altına alma işlemlerinde serbest veteriner hekim, avcı dernekleri, sivil toplum örgütleri ve yerel yönetimlere de yetki verilmeli [14].
3. Hayvan kayıt etme zorunluluğu daha sıkı şekilde denetlenmeli,
4. Sahiplenmiş olduğu hayvanı terk eden kişilere caydırıcı cezalar verilmeli,
5. Sokak hayvanları davranışları ve beden dili konusunda topluma sürekli olarak eğitim verilmeli,
6. Eğitim süreci okul öncesinden başlatılmalı
7. Yakala-kısırlaştır-bırak çalışmalarına öncelik verilmeli
8. Sahipli hayvanların da kısırlaştırılması sübvansede edilmeli,
9. Hayvan üretimi ve ticaretine kısıtlama getirilmeli.
10. Sokak hayvanlarının yaşam kalitelerinin bozulmasına yol açacak kasıtlı davranışlar suç sayılarak yüksek cezalar uygulanmalı,
11. Sokaktan hayvan sahiplenmeyi özendirme amacıyla ilgili kurumlarca teşvik primi gibi uygulamalar ortaya konulmalı [14].
12. Paraziter, viral ve bakteriyel hastalıklarla mücadelenin olmazsa olmazı olan aşılama çalışmalarına daha fazla önem verilmeli.
13. Yerleşim merkezlerinde, sokak hayvanları için besleme noktaları oluşturularak, bu noktaların düzenli aralıklarla temizlik ve dezenfeksiyonu sağlanmalı [5].
14. Sokak hayvanlarının sorunlarının çözülmesine yönelik politika ve yasalara temel oluşturabilecek bilgilerin elde edilmesi için yeni çalışmalar teşvik edilmeli [9]
15. Yerel yönetimler sokak hayvanlarının sorunlarına yönelik; Üniversiteler, sivil toplum kuruluşları, kamu kurum ve kuruluş temsilcileri gibi dış paydaşlarla daha koordineli bir çalışma içine girerek sık sık bir araya gelmeli [5, 20].
16. Hayvan hakları ve refahı ile ilgili hukuki düzenlemelerin **antroposentrik** yapısı **biyosentrik** biçime dönüştürülmelidir [9].

## KAYNAKLAR

1. Tiftik C, Dilsiz A, and Türel A. (2015). *Esenler Ve Sokak Hayvanları: Sokak Hayvanlarının Kent Kültüründeki Yeri*. Herkes İçin Dost Kentler. p. 191.
2. Ürgüplü G. (2014). *Derin Ekoloji Bağlamında Kentte Sokak Hayvanlarıyla Birlikte Yaşamak Olgusunun İncelenmesi*. Doktora Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
3. Yığıt A, Aslim G, and Hilal C. (2020). *Evaluation on Shelter Medicine and Stray Animal Shelters in Turkey*. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. **26**(1).
4. Slater MR. (2001). *The Role of Veterinary Epidemiology in the Study of Free-Roaming Dogs and Cats*. Prev Vet Med. **48**(4): p. 273-86.
5. Yılmaz V and Nacar K. *Sahipsiz Hayvanlara Yönelik Van Büyükşehir Belediyesi'nin Kentteki Faaliyetlerinin Değerlendirilmesi*. Uluslararası Yönetim Akademisi Dergisi. **3**(2): p. 270-282.
6. Aydoğdu M and Meral O. (2019). *Sahİpsİz Köpeklerİn Popülasyonunun Kontrol Altına Alınması Ve Buna İlişkİn Hukukİ Altyapının Oluşturulması*. Dokuz Eylül Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi. **21**(2): p. 2129-2159.
7. Katica M, Gradasevic N, Hadzimusic N, et al. (2017). *Widespread of Stray Dogs: Methods for Solving the Problem in Certain Regions of Bosnia and Herzegovina*. Int J Res Granthaalayah. **5**(6): p. 414-422.
8. Güler Ş. 9. *Bölüm Modern Şehirlerin Sessiz Vârisleri: Sokak Hayvanlarına Yönelik İletişim Kalipleri*.
9. Tamzok H, Mustafa K, and Çobanoğlu N. (2017). *Hukuki Ve Etik Boyutlarıyla Sokak Hayvanları*. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. **4**(1).



10. Akbulut O and Çobanoğlu N. (2020). *Türk Hukukunda Hayvanların Korunmasına İlişkin Yasal Mevzuat Ve Bu Mevzuata Göre Hayvanların Hukukî Durumları*. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. (36): p. 1-37.
11. Meral M, Saritaş AA, Meral A, and Abdullah G. *Sokak Hayvanları İçin Nesnelere İnternet Tabanlı Akıllı Besleme Makinesi*. International Journal of 3D Printing Technologies and Digital Industry. **6**(1): p. 23-30.
12. Özentürk U. (2020). *The Past, Present and the Future of the Stray Animals in Turkey*. Better Science for Better Animal Welfare. p. 19.
13. Voslárva E and Passantino A. (2012). *Stray Dog and Cat Laws and Enforcement in Czech Republic and in Italy*. Annali dell'Istituto superiore di sanità. **48**: p. 97-104.
14. Bilgili A. (2021). *Sahipsiz Hayvanların Şehir, Çevre Ve Halk Sağlığı, Hayvan Sağlığı Ve Hayvan Refahi Yönünden Kontrolünde Bakanlıklar Arası İşbirliğinde Karşılaşılan Aksaklıklar Ve Çözüm Önerileri*. ICONTECH INTERNATIONAL JOURNAL. **5**(4): p. 33-43.
15. Feiyang L. (2020). *Multi-Source Review on Domestic Stray-Animal Problems*.
16. Başağaç Gül RT. (2012). *Hayvan Haklarının Düşünsel Evrimi Ve Günümüzde Olması Gerekli Durum*. Türkiye Biyoetik Derneği. p. 128-130.
17. Özen A. (2012). *T.C. Mevzuatında Sokak Hayvanlarına Yönelik Yapılanma*. Türkiye Biyoetik Derneği. p. 131-138.
18. Kirişik F and Öztürk K. (2021). *Şiddet Haberlerinden Hayvan Haklarına, Sahipsiz Köpek Sorunu*. Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. (69): p. 360-388.
19. Demir P and Aysun K. (2019). *Geçici Hayvan Barınaklarının Genel Durumları Ve Sorunlarına İlişkin Bir Değerlendirme: Ege Bölgesi*

- Örneği. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*. **4**(1): p. 29-33.
20. Demirci K. (2017). *Hayvan Hakları Kapsamında Kentsel Alanlarda Sokak Köpekleri Olgusu İzmir–Nevşehir Illeri Örnekleri*. Doktora Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. İzmir.
  21. Özen D, Böhning D, and Gürcan İS. (2016). *Estimation of Stray Dog and Cat Populations in Metropolitan Ankara, Turkey*. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. **40**(1): p. 7-12.
  22. Szwabe K and Błaszczowska J. (2017). *Stray Dogs and Cats as Potential Sources of Soil Contamination with Zoonotic Parasites*. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. **24**(1).
  23. Tekelioğlu BK, Yüceer HB, Bünyamin A, et al. (2021). *Osmaniye İlinde Sahipsiz Köpeklerin Rehabilitasyonu Ve Viral Enfeksiyon Profilaksisi*. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. (32): p. 956-966.
  24. Kváč M, Hofmannová L, Ortega Y, et al. (2017). *Stray Cats Are More Frequently Infected with Zoonotic Protists Than Pet Cats*. *Folia Parasitol (Praha)*. **64**: p. 034.
  25. Ünlü H and Eren H. (2007). *Aydın Yöresi Sokak Köpeklerinde Dışkı Bakısına Göre Saptanan Mide Bağırsak Helmintleri*. *T Parazitoloj Derg*. **31**(1): p. 46-5.
  26. Fu Y, Huang Y, Abuzeid AMI, et al. (2019). *Prevalence and Potential Zoonotic Risk of Hookworms from Stray Dogs and Cats in Guangdong, China*. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*. **17**: p. 100316.
  27. Öter K, Bilgin Z, Tınar R, and Tüzer E. (2011). *Tapeworm Infections in Stray Dogs and Cats in İstanbul, Turkey*. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. **17**: p. 595-9.
  28. Otranto D, Dantas-Torres F, Mihalca AD, et al. (2017). *Zoonotic Parasites of Sheltered and Stray Dogs in the Era of the Global Economic and Political Crisis*. *Trends Parasitol*. **33**(10): p. 813-825.

29. Arikan A, Bakir Y, and Özden M. (2019). *Çocuklarda Sosyal Duyarlılığın Geliştirilmesi: 'Sokak Hayvanlarının Yardımcıları' projesi*. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. (52): p. 463-490.
30. Dokuzlar BK and Uçar TF. (2018). *Bir Sosyal Farkındalık Projesi Bağlamında Grafik Tasarım Uygulamaları*. Art-e Sanat Dergisi. **11**(21): p. 66-89.
31. Bauer A, Beck A, Stella J, and Croney C. (2016). *Overpopulation or Too Many Unwanted Pets? Perspective on Concepts and Management Approaches*.

## **BÖLÜM 10**

### **YIRTICI KUŞLARDA GÖRÜLEN EKTOPARAZİT TÜRLERİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

Dr. Ayşe EKİNCİ YILDIZ<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> Dicle Yaban Hayvanı Kurtarma ve Rehabilitasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Diyarbakır, TürkiyeE-mail; ekinci-aysee@hotmail.comORCID NO: 000-0003-4590-  
8218



## GİRİŞ

Yırtıcı kuşlar, Accipitriformes, Falconiformes ve Strigiformes sınıfındaki şahinler, doğanlar, kartallar, atmacalar, akbabalar ve baykuşları içeren genel bir terimdir. Hızlı uçan, aerodinamik kuşlardır ve avlarını uçarak avlamak üzere adapte olmuşlardır. Kanatları ve kuyrukları nispeten uzun ve üçgen şeklindedir, bu da onlara büyük bir çeviklik ve hız sağlar. Bu kuşlar etobur oldukları için gagaları ve ayakları hayvanları yakalamak ve avlamak için uyarlanmıştır. Kancalı pençeleri, bir gagaları ve büyük yiyecek yığınlarını kavramak için belirgin papillalarla dolu bir dil ve ağız boşluğuna sahiptirler (Barbon ve ark 2020; Ford, 2010). Avladıkları türler, memelilerden omurgasızlara kadar değişkenlik gösterir (Jones ve ark, 2020).

Paraziter enfeksiyonların çoğu, sağlıklı yırtıcı kuşlarda çok az zarara neden olur veya hiç zarar vermez, ancak hayvanat bahçelerinde tutsak olarak bulunan, hastalık veya yaralanma nedeniyle strese giren yırtıcı kuşlar için önemli bir sorun haline gelebilir. Çünkü bu kuşların sağlıklı bir şekilde gelişmesi ve üremesi, çeşitli ektoparazitler (bit, pire, akarlar, uyuz, keneler ve sinekler) nedeniyle olumsuz etkilenmektedir (Doyle ve ark, 2004 ). Ayrıca zayıflık, bulaşıcı hastalıklar, zehirlenmeler ve kuşun bağışıklık sistemini zayıflatan durumlarda paraziter hastalığın ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmektedir (Krone ve ark,2002). Zoonoz hastalıklardan da sorumlu olabilen ektoparazitler, insan ve hayvan konakçıların sağlığı ve refahı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, parazit türlerini doğru bir şekilde tanımak, teşhis etmek ve kontrol altında tutmak önem arz etmektedir (Agbede, 2021; Smith, 1996).

Yırtıcı kuşlar bit, pire, akarlar, uyuz, keneler ve sinekler olmak üzere çok çeşitli ektoparazitleri barındırabilir (Morishita ve ark,2001; Schmaschke ve ark, 2003 ). Keneler, akarlar, sinekler, mallofajlar ve pireler genellikle konakçıların derisinde veya tüylerinde bulunur. Bu nedenle ektoparazitler tüylerde hasara, tüy kaybına, yoğun kaşıntıya, halsizliğe, huzursuzluğa ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir (Dik ve ark,2021; Gherardi,2021; Riad, 2022). Daha ciddi vakalarda kuşlar için ölümcül olabilecekleri de belirtilmiştir (Philips,2000). Yırtıcı kuşların ektoparazitlerinin çoğu kuştan kuşa ve bazı durumlarda bir ara konakçı olan hipobosid sineği yoluyla bulaşır. Çoğunun bacak uçlarında, konaklarının kıl ve tüyelerine tutunmalarını sağlayan tarsal pençeler bulunur. Ektoparazitlerin şekli ve büyüklüğü de değişkendir; bazıları

mikroskobikken (akarlar),bazıları (keneler ve bitler) değildirler. Ayrıca ektoparazitlerin neden olduğu bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve yaralar da ortaya çıkabilir ve birçok ektoparazit çeşitli hastalıklar için vektör olarak rol oynayabilir (Philips, 2007). Ektoparazitler, konakçıları üzerindeki yaşamlarını ve varlıklarını geliştirmek için morfolojik ve fizyolojik adaptasyonlar gösterirler (Gherardi ve ark,2021; Krone ve ark,2002).

Yırtıcı kuşların en yaygın ektoparazitleri Tablo.1'de gösterilmiştir. Eski Mallophaga takımı adını Phthiraptera olarak değiştirilmiştir.

**Tablo.1** Ektoparazitlerin yaygın ve bilimsel isimleri (Krone ve ark,2002)

Yaygın isimleri	Bilimsel isimleri
Keneler ve akarlar	Acarina
Pireler	Siphonaptera
Sinekler	Diptera (Pupipara)
Çiğneme biti veya mallophaga	Phthiraptera (Amblycera and Ischnocera)

## 1.EKTOPARAZİTLER

Yırtıcı kuşların tüm ektoparazitleri Arthropoda filumuna, Arachnida (keneler ve akarlar) ve Insecta (pireler, sinekler, hipobosidler, çiğneme bitleri) sınıflarına aittir.

### 1.1.BİTLER

Bitler (Phthiraptera), Anoplura, Amblycera, Ishnocera ve Rhynchophthirina olmak üzere dört alt takıma ayrılır. Anoplura emici bitler olarak, Amblycera, Ishnocera ve Rhynchophthirina takımındaki bitler ise çiğneyici ya da ısırıcı bitler oldukları bildirilmiştir (Durdan,2019; Hatem ve ark, 2021; İnci ve ark 2010).

#### 1.1.1.Çiğneyici Bitler

Eskiden Mallophaga olarak adlandırılan Phthiraptera takımından çiğneme bitleri, yırtıcı kuşlarda görülen yaygın ektoparazitlerdir. Tüm yaşam döngülerini kuş üzerinde geçirirler. Yumurtalar tüylere yapışmıştır. İlk nimfleri yetişkin olmadan önce üç tüy dökümü geçirir. Bitler; yırtıcı kuşlarda çoğunluğu kuşa özgüdür (De Oliveira ve ark, 2010). Çiğneme bitleri (Ischnocera,

Amblycera) tüy ve deri döküntüleri ve tüylerle beslenirler, konak dışında uzun süre hayatta kalamazlar ve kan emmezler. Tüylerde hasara ve tahrişe neden olabilirler. Genellikle doğrudan temas yoluyla ve daha seyrek olarak da bit sinekleri tarafından bulaştırılır (Gherardi ve ark, 2021). Bitler ve yumurtalar, kuşların bacaklarında, kanatlar ve boyun çevresindeki deriye yakın tüylerde görülebilir. *Craspedorrhynchus* ve *Aegypocetus* esas olarak kafa tüylerinde bulunurken, *Laemobothrion* ve *Colpocephalum* gövde ve kanatlarda, *Degeeriella* ve *Falcolipeurus* kuşların kanatlarında yaşadıkları bildirilmiştir (Krone ve ark,2002). Tüylerin altında kolayca kaybolabildikleri için onları tespit etmek zordur (Ombugadu ve ark,2019). Bu bitler, tüylerin kalitesini bozdukları, tüylerde küçük delikler oluşturarak termoregülasyon kapasitesini azalttıkları ve tüy kırılmasını artırdıkları için hem tutsak hem de vahşi yırtıcı kuşlar için zararlı oldukları bildirilmektedir (Girişgin ve ark,2013; González-Acuña ve ark,2013; Sajid ve ark,2017).

## 1.2.AKARLAR

Akarlar, Arachnida sınıfı, Acari alt sınıfındaki eklembacaklılardır. Akarlar, örümcek ailesinin üyeleridir. Yaklaşık 0,5 µm uzunluğundadırlar. Tüm yaşam döngülerini bir kuş üzerinde geçirebilirler. Vücut teması kurdukça kuştan kuşa yayılırlar. Falconiforms ile ilişkili 21 ve baykuşlarla ilişkili 17 akar ailesi olduğu bildirilmiştir. Akarlar kuşların tüylerin gövdelerinde, deri ve deri altı dokularında yaşarlar ve kan, doku sıvısı, deri ve tüy lipidleri ve artıkları, keratin ile beslenirler (Philips 2000). Yaşam döngüleri boyunca tüy kalemlerinden geçerken tüye zarar verirler. Ayrıca deri lezyonlarında ikincil enfeksiyonlarla birlikte ödem, hiperkeratoz ve tüy kaybına neden olabilirler. Tüy akarları en çok kanat tüylerinde bol miktarda bulunur. Yumurtadan çıkan larva, yetişkin olmak için iki kez deri değiştirir (Krone ve ark,2002).

### 1.2.1.Keneler

Yırtıcı kuşlar, özellikle de göç eden türler, Ixodes, Amblyomma ve Hyalomma cinsi kenelerin yaşam döngüsünde ve dağılımında rol oynar ve kene kaynaklı hastalıkların epidemiyolojisinde önemli oldukları bildirilmektedir (Smith ve ark, 1996; Krone ve ark,2002). Ixodidae ailesinde,yaklaşık 682 tür bulunduğu bildirilmiştir (Bekir ve ark,2015). Kuşlar, *Anaplasma spp*, *Borrelia spp* ve *Rickettsia spp*. ile enfekte keneleri taşıy ve göçmen kuşlar kıtalar



arasında yaptıkları göç hareketleri ile kene kaynaklı patojenlerin yayılmasına neden olur (Ogrzewalska ve ark,2016). Yırtıcı kuşların göz kapakları ve gaga dipleri kenelerin olağan beslenme bölgeleridir. Keneler, kuşlarda genellikle başta olmak üzere kolayca görülür, ancak ilk takıldıklarında çok küçük olabilirler. Küçük bir yırtıcı kuş üzerinde beslenen yetişkin keneler anemiye, halsizliğe, büyümede gerilemeye ve kilo kaybına neden olabileceği bildirilmektedir (Ombugadu ve ark 2019; Krone ve ark 2002). Yılın herhangi bir zamanında görülebmesine rağmen, çoğu vaka ağustos ve eylül aylarında ortaya çıkar (Kubiak ve ark,2011).

### 1.2.2. Pireler

Pireler, hem falconiform hem de strigiform kuşlarının yuvalarında çok sayıda bulunur (Ombugadu ve ark 2019).

### 1.2.3. Sinekler (Diptera)

Yırtıcı kuşlarda ektoparazit olarak görülen sinekler arasında ısırıcı tatarcıklar, kara sinekler, bit sinekleri, myiasis sinekleri ve sivrisinekler bulunur.

#### 1.2.3.1. Isırıcı tatarcıklar (Ceratopogonidae)

Isıran tatarcıklar, Ceratopogonidae familyasındaki küçük kan emici sineklerdir. Yetişkin sinekler hayatlarının tamamını veya çoğunu kuşların tüyleri arasında geçirirler (Mullen ve ark,2019). Kan protozoonları *Haemoproteus* ve *Leucocytozoon*'un vektörleri oldukları bildirilmiştir (Ombugadu ve ark,2019)

#### 1.2.3.2. Kara sinekler (Simuliidae)

*Lucilia* ve *Calliphora spp.* sineklerinin yumurta ve larvaları sıklıkla nekrotik ve canlı dokularla beslenerek hasara ve hatta ölüme neden olurlar. Larvalar tamamen büyüdüklerinde düşerler. Kendilerini gevşek toprağa veya molozlara gömerler ve yetişkinler yumurtadan çıkmadan önce bir pupa aşamasından geçerler. Bu tür sinekler, yırtıcı kuşların hasarlı dokularına yumurtalarını bırakırlar ve sıcaklığa bağlı olarak 8-24 saat içinde larvalar yumurtadan çıkar (Krone ve ark,2002). Karasinekler, kuşlarda *Leucocytozoon*'un ana vektörleridir ve ayrıca *Trypanosoma*'nın bulaşmasında

rol oynadıkları bildirilmiştir. Yırtıcı kuşların sırt ve omuz bölgelerinde beslenme eğilimindedir (Adler ve ark,2004).

### **1.2.3.3.Bit Sinekleri (Hippoboscidae)**

Hippoboscidae (Diptera: Hippoboscoidea) familyasına ait sinekler, kuşları enfeste eden ve zorunlu bir parazitik ilişki kuran ektoparazitlerdir. Yırtıcı kuşlar, Hippoboscid sineklerine karşı oldukça hassastır. Bu sineklerin dişileri yumurtlamaz, içlerinde larva üretirler; larvalar gelişimlerini tamamladığında, larvaları kuşların tüyleri arasına bırakırlar. Bazı türler, bakteri, helmintler ve protozoa (*Haemoproteus* ve *Trypanosoma*) gibi etiyolojik ajanların vektörleri veya konakçıları olarak rol oynadıkları bildirilmektedir (Barino ve ark,2021; Moreira ve ark, 2019; Ombugadu ve ark,2019). Falconiformes familyasına ait kuşlarda, *Ornithoetona erythrocephala*, *Ornithophila gestroi*, *Ornithomya avicularia*, *Ornithomya kloropus*, *Icosta nigra*, *Phthona leptoptera* *Phthona modesta*, *Phthona nigrita* ve *Pseudolynchia canariensis* gibi çeşitli hippoboscid sinek türleri kaydedilmiştir (Krone ve ark,2002; Barino ve ark,2021).Bununla birlikte, diğer yırtıcı kuş takımları için bu parazitik ilişki hakkında çok az bilgi mevcut olduğu bildirilmiştir (Barino ve ark,2021).

### **1.2.3.4.Myiasis Sinekleri (Calliphoridae, Muscidae)**

Dipteran sineklerin kuşlarda travmaya bağlı oluşan yaraların üzerine bıraktıkları larvaların dokulara girmesi ve orda nekrotik dokular ve kanla beslenerek myiasise neden olduğu bildirilmiştir (Philips, 2007)

### **1.2.3.5.Sivrisinekler (Culicidae)**

Dişi sivrisinekler kan emdikten sonra suda yüzen bitki örtüsünün altındaki ıslak yüzeylere veya ıslak ağaç yuvalarının duvarlarına yumurta bırakırlar. Larva serbest yaşar ve bir pupaya dönüşmeden önce dört tüy dökme aşamasından geçer. Sivrisinekler kuşlara ensefalomiyelit virüsleri, batı nil virüsü ve poxvirus olmak üzere birçok virüs bulaştırabileceği bildirilmiştir. Sivrisinekler, enfekte kuşlarla beslendikten sonra veya enfekte kuşlarla doğrudan temas ettikten sonra bir ay veya daha uzun bir süre virüsü barındırabilir ve sağlıklı kuşlara bulaştırabilir. (Ombugadu ve ark,2019; Krone ve ark 2002).

**Tablo 2.** Yırtıcı kuşlarda görülen ektoparazit türleri

Bit	Akar	Pire	Kene	Sinek	Kaynak
<i>Laemobothrion maximum</i> <i>Craspedorrhynchus platystomus</i> <i>Degeeriella fulva</i> <i>Colpocephalum Nanum</i> <i>C. platystomus</i> <i>L. maximum</i> <i>Colpocephalum milvi</i> <i>Strigiphilus barbatus</i> <i>Comatomenapon elongatum</i> <i>Colpocephalum zebra</i>					<b>İnci ve ark (2010)</b>
<i>Ciconiphilus quadripustulatus</i> <i>Colpocephalum eucarenum</i> <i>Colpocephalum heterosoma</i> <i>Colpocephalum nanum</i> <i>Colpocephalum zebra</i> <i>Kurodaia fulvofasciata</i> <i>Laemobothrion maximum</i> <i>Laemobothrion tinnunculi</i> <i>Meromenopon meropis</i> <i>Piagetiella titan</i>	<i>Ornithonyssus bursa</i>		<i>Haemaphysalis parva</i> <i>Hyalomma spp.</i> <i>Ixodes frontalis</i> <i>Ixodes spp</i>	<i>Calliphora vicina</i> <i>Calliphora spp.</i> <i>Lucilia sericata</i> <i>Lucilia spp.</i> <i>Pseudolynxia canariensis</i>	<b>Dik ve ark (2021)</b>

<i>Trinoton femoratum</i> <i>Anaticola phoenicopteri</i> <i>Ardeicola ciconiae</i> <i>Craspedorrhynchus platystomus</i> <i>Cuculiphilus fasciatus</i> <i>Degeeriella fulva</i> <i>Degeeriella rufa</i> <i>Meropoecus meropis</i> <i>Neophilopterus incompletus</i> <i>Pectinopygus forficulatus</i> <i>Upipicola upupa</i>					
<i>Degeeriella fulva</i> <i>Colpocephalum turbinatum</i> <i>Craspedorrhynchus platystomus</i> <i>Nosopon lucidum</i> <i>Laemobothrion tinnununculi</i> <i>Kurodaia subpachygaster</i> <i>Strigiphilus cursitans</i> <i>C. apivorus</i> <i>N. clayae</i>	<i>Kramerella lunulata</i> <i>Kramerella lyra</i> <i>Kramerella sp,</i> <i>Glaucalgae attenuatus</i> <i>Hieracolicus nişi</i> <i>Hieracolicus sp</i> <i>Neotrombicula autumnalis</i>	<i>Echidnophaga gallinacea</i>		<i>Ornithomya avicularia</i>	<b>Gherardi ve ark (2021)</b>
<i>Degeeriella fulva</i> <i>Craspedorrhynchus sp</i>	<i>Kramerella sp</i>				<b>De Oliveira ve</b>

<i>Strigiphilus aiteni</i>					ark (2011)
<i>Craspedorrhynchus platystomus</i>					Hatem ve ark (2021)
<i>Degeeriella fulva</i>					
<i>Degeeriella fusca</i>					
<i>Degeeriella rufa</i>					
<i>Laemobothrion maximum</i>					
			<i>Rhipicephalus turanicus</i>		Bekir ve ark (2015)

### Tedavi Yöntemleri

Yırtıcı kuşlardan iç ve dış parazitlerin uzaklaştırılması için çeşitli antihelmintikler ve insektisitler bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu kimyasalların yırtıcı kuşlarda kullanımı ve etkinliği konusunda çok az özel araştırma yürütüldüğü için (yani, dozaj bilgisi yırtıcı olmayan türlerden ve hatta bazen kuş olmayan türlerden tahmin edilmektedir), kullanımları düşünülürken her zaman dikkatli olunmalıdır. Her hayvanda olduğu gibi, tedaviye başlamadan önce yırtıcı kuşun fiziksel durumu ve sağlığı dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, hasta, zayıflamış veya stresli bir kuşun yanı sıra yavru yırtıcı kuşları tedavi ederken son derece dikkatli olunmalıdır. Bir bit, akar veya kene istilası, carbaryl %5, malathion %5 veya pyrethrin %0,5-2.0'lik ilaçlar toz olarak kuşların tüylerinin arasına serpmeye tarzında kullanılabilir. Tedavi 10–14 gün sonra tekrarlanmalıdır. Bu ilaçların, güvenli ve kullanımlarının kolay olduğu bildirilmiştir (Atkinmson ve ark,2009; Smith, 1996).

Bir bölgede bir kene yapışması vakası meydana geldiğinde, aynı bölgedeki diğer tüm kuşlar aynı anda risk altında olacaktır ve daha fazla ısırma önlemek için topikal olarak fipronil ile tedavi edilmelidir (Kubiak ve ark,2011).

Miyazis olgularında, yaraların tercihen sabun veya kuaterner amonyum dezenfektan içeren ılık su ile yıkanarak temizlenmelidir. Mümkün olduğu kadar

manuel olarak çok larva çıkarılmalıdır. Larvalara pyrethrin bazlı bir ürün püskürtülebilir. Larvalar vücut deliklerinden girip iç organlarla besleniyorsa ötanazi düşünülmelidir.

## KAYNAKÇA

- Adler, P. H., Currie, D. C., Wood, D. M., Idema, R. M., & Zettler, L. W. (2004). *The black flies (simuliidae) of North America* (p. 941). New York City, New York: Comstock Pub. Associates.
- Agbede, R. I., & Mohammed, B. R. (2020). First incidence of ectoparasites in Abuja Zoological Parks, Abuja, Nigeria. *Annals of Parasitology*, 66(4).
- Atkinson, C. T., Thomas, N. J., & Hunter, D. B. (Eds.). (2009). *Parasitic diseases of wild birds*. John Wiley & Sons.
- Barino, G. T. M., Dias, R. J. P., & Graciolli, G. (2021). Hippoboscid flies (Diptera: Hippoboscidae) on birds of prey in the Atlantic Forest, Minas Gerais, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 30.
- Barbon, A. R., & Kubiak, M. (2020). Birds of Prey. *Handbook of Exotic Pet Medicine*, 189-218.
- Bekir, O. Ğ. U. Z., DEĞER, S., ÖZDAL, N., BİÇEK, K., KILINÇ, Ö. O., & ASLAN, L. (2015). The first case of *Rhipicephalus turanicus* from red hawk (*Buteo rufinus*) in Van. *Van Veterinary Journal*, 26(1), 39-41.
- De Oliveira, J.B.; Santos, T.; Vaughan, C.; Santiago, H. External parasites of raptors (Falconiformes and Strigiformes): Identification in an ex situ population from Mexico. *Revista de Biología Tropical* 2010, 59, 1257–1264.
- Dik, B., & Kandir, E. H. (2021). Ectoparasites in some wild birds (Aves) in Turkey. *Progress in Nutrition*, 23(2), e2021261.
- Durden, L. A. (2019). Lice (Phthiraptera). In *Medical and veterinary entomology* (pp. 79-106). Academic Press.
- Doyle, Ú., Halloran, J. and Smiddy, P. (2004). Records of the feather lice (Mallophaga) *Phlopterus cinclii* (Denny) and *Myrsidea franciscoloi* (Conci), two species new to Ireland. *Irish Naturalists Journal*, 27: 440.
- Ford, S. (2010). Raptor gastroenterology. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 19(2), 140-150.
- Gherardi, R., D'Agostino, C., & Perrucci, S. (2021). Lice, Flies, Mites, and Ticks on Raptors (Accipitriformes, Falconiformes and Strigiformes) in Rescue Centers in Central Italy. *Parasitologia*, 1(2), 61-68.

- Girisgin, A. O., Dik, B., & Girisgin, O. (2013). Chewing lice (Phthiraptera) species of wild birds in northwestern Turkey with a new host record. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 2, 217-221.
- González-Acuña, D., Ardiles, K., Barrientos, C., González, P., Moreno, L., & Cicchino, A. (2008). Lice of Chilean diurnal raptors. *Journal of Raptor Research*, 42(4), 281-286.
- Hatem, A., Abou Turab, M., Abdul-Zahra, H. K., & Muhammad, M. (2021). A survey of chewing lice of some raptors in southern Iraq, with remarks on prevalence and occurrence. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 35(2), 239-244.
- İnci, A., Dik, B., Kibar, M., Yıldırım, A., & Düzlü, Ö. (2010). Chewing lice (Phthiraptera) species on wild birds in Cappadocia region, Turkey. *Turkiye Parazitoloj Derg*, 34(4), 174-178.
- Jones, M. P., & Chitty, J. (2020). Raptors. *Exotic animal laboratory diagnosis*, 437-482.
- Krone, O., & Cooper, J. E. (2002). Parasitic diseases. *Birds of prey: health & disease*, 105-120.
- Kubiak, M., & Forbes, N. (2011). Veterinary care of raptors: 1. Common conditions. *In Practice*, 33(1), 28-32.
- Morishita, T. Y., Mertins, J. W., Baker, D. G., Monahan, C. M., & Brooks, D. L. (2001). Occurrence and species of lice on free-living and captive raptors in California. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 15(4), 288-292
- Moreira, R. F., Farezin, L. D. C., Souza, U. A., Silva, B. Z. D., Amorim, D. B., Giroto-Soares, A., ... & Soares, J. F. (2019). Pupipara (Diptera, Hippoboscidae) in wild birds attended at a rehabilitation center in southern Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 28, 330-332.
- Mullen, G. R., & Durden, L. A. (Eds.). (2009). *Medical and veterinary entomology*. Academic press.
- Mullen, G. R., & Murphree, C. S. (2019). Biting midges (Ceratopogonidae). In *Medical and veterinary entomology* (pp. 213-236). Academic Press.



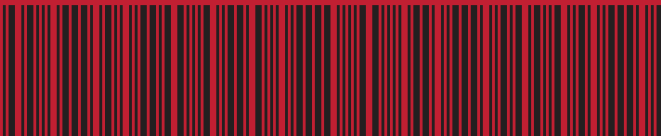
- Ombugadu, A., Echor, B., Jibril, A., Angbalaga, G., Lapang, M., & Micah, E. (2018). Impact of parasites in captive birds: a review. *Curr Res Environ Biodivers*, 2019(04), 1-12.
- Ogrzewalska, M., & Pinter, A. (2016). Ticks (Acari: Ixodidae) as ectoparasites of Brazilian wild birds and their association with rickettsial diseases.
- Philips, J. R. (2000). A review and checklist of the parasitic mites. *Journal of Raptor Research*, 34(3), 210-231.
- PHILIPS, J. R. (2007). B. Ectoparasites. *Raptor*, 311.
- Riad, S. A. (2022). Ectoparasites Associated with Migratory Birds, Eastern Desert, Red Sea, Egypt. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, B. Zoology*, 14(2), 19-33.
- Sajid, M., & Ehsan, N. (2017). Insect ectoparasites on wild migratory birds: A. *Animal Science Journal*, 8(1), 01-08.
- Smith, S. A. (1996, April). Parasites of birds of prey: their diagnosis and treatment. In *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* (Vol. 5, No. 2, pp. 97-105). WB Saunders.
- Schmaschke, R., Schse, M., Eulenberger, K., and Schon (2003). Quill mites little known parasites of Birds. *Vesh. Er .Erkrgr. Zootière.*,41: 127-133.







**IKSAD**  
Publishing House



**ISBN: 978-625-367-192-1**