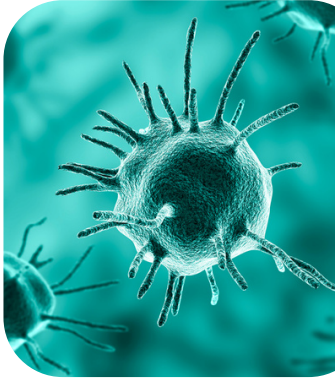




SAĞLIK PERSPEKTİFLERİ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE MULTİDİSİPLİNER STRATEJİLER



EDİTOR
DOÇ. DR. KIVANÇ İRAK

SAĞLIK PERSPEKTİFLERİ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE MULTİDİSİPLİNER STRATEJİLER

EDİTÖR

Doç. Dr. Kıvanç İRAK

YAZARLAR

Prof. Dr. Gürkan UÇAR

Prof. Dr. Muhammed ATAMANALP

Prof. Dr. Tuncay TUFAN

Doç. Dr. Burçak ASLAN ÇELİK

Doç. Dr. Erdinç TÜRK

Doç. Dr. Duygu DURNA ÇORUM

Doç. Dr. Kıvanç İRAK

Doç. Dr. Mine KÖKTÜRK

Doç. Dr. Orhan ÇORUM

Doç. Dr. Özgür Yaşar ÇELİK

Doç. Dr. Yalçın YAMAN

Dr. Öğr. Üyesi Cahit ÖZCAN

Dr. Öğr. Üyesi Devran COŞKUN

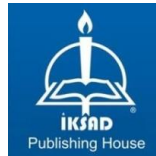
Dr. Hülya GİRGİN

Öğr. Gör. Şerafettin KARTAL

Vet. Hek. Tayfun KESKİN

Doktora Öğrencisi Tuğçe KARAAHMETLİ

Yüksek Lisans Öğrencisi Gülersu TAŞ



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)

TÜRKİYE 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: 978-625-367-612-4

Cover Design: Dicle ÖZAVCI

December / 2023

Ankara / Türkiye

Size= 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....1

BÖLÜM 1

**SUCUL CANLILARDA İKİ GÜNCELTEHLİKE
MİKROPLASTİKLER VE KÜRESEL İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ**

Doç. Dr. Mine KÖKTÜRK

Prof. Dr. Muhammed ATAMANALP.....3

BÖLÜM 2

**SUCUK, SALAM, SOSİS VE PASTIRMALARDA SALMONELLA
SPP. VE LİSTERİA MONOCYTOGENES VARLIĞI İLE
KİMYASAL KRİTERLERİNİN BELİRLENMESİ**

Vet. Hek. Tayfun KESKİN

Prof. Dr. Gürkan UÇAR.....37

BÖLÜM 3

**ÇİFTLİK HAYVANLARINDA ENFEKSİYÖZ HASTALIKLARA
KARŞI GENETİK DİRENÇLİ YETİŞTİRİCİLİK:
PARATÜBERKÜLOZİS (JOHNE'S DİSEASE)**

Doç. Dr. Yalçın YAMAN.....91

BÖLÜM 4

**DİNAMİK TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZININ
HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ**

Doç. Dr. Kıvanç İRAK

Prof. Dr. Tuncay TUFAN.....119

BÖLÜM 5

**ANTİDEPRESAN İLAÇLAR VE CİNSEL İŞLEV ÜZERİNE YAN
ETKİLERİ**

Doktora Öğrencisi Tuğçe KARAAHMETLİ

Doç. Dr. Erdiñç TÜRK.....139

BÖLÜM 6

ABC (ATP-BINDING CASSETTE) TAŞIYICI PROTEİNLERİ

Öğr. Gör. Şerafettin KARTAL

Doç. Dr. Orhan ÇORUM.....157

BÖLÜM 7

ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Yüksek Lisans Öğrencisi Gülersu TAŞ

Doç. Dr. Erdinç TÜRK.....197

BÖLÜM 8

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Dr. Öğr. Üyesi Devran COŞKUN

Doç. Dr. Duygu DURNA ÇORUM.....217

BÖLÜM 9

FLOROKİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN VETERİNER SAHADA KULLANIM ALANLARI, İSTENMEYEN ETKİLERİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Devran COŞKUN.....239

BÖLÜM 10

TÜRKİYE'DE SIĞIRLARDA *Fasciola hepatica* YAYGINLIĞI

Doç. Dr. Burçak ASLAN ÇELİK

Doç. Dr. Özgür Yaşar ÇELİK.....257

BÖLÜM 11

BAZI HAYVAN TÜRLERİNDE MELATONİN HORMONUNUN ÜREME AKTİVİTESİNE ETKİLERİ

Dr. Hülya GİRGİN.....275

BÖLÜM 12

GEÇİŞ DÖNEMİ SÜT İNEKLERİNİN BESLENMESİ: YAĞLI İNEK SENDROMU VE KOLİNİN ÖNEMİ

Prof. Dr. Tuncay TUFAN

Doç. Dr. Kıvanç İRAK ,

Dr. Öğr. Üyesi Cahit ÖZCAN.....289

ÖNSÖZ

İnsan hayatının en değerli hazinelerinden olan sağlık, birçok faktörün karmaşıklığına işaret ederken, aynı zamanda bireylerin ve toplumların refahının temelini oluşturur. Sağlık, günümüzde giderek karmaşık ve çok yönlü bir konu haline gelmiştir. Bu karmaşıklık, çeşitli disiplinlerin bir araya gelmesini ve bütüncül bir bakış açısının benimsenmesini gerektirmektedir. **"SAĞLIK PERSPEKTİFLERİ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE MULTİDİSİPLİNER STRATEJİLER"** adlı bu kitap, sağlıkla ilgili konuları ele alırken farklı disiplinlerin birleşiminden doğan zenginliği vurgulamakta, sağlıklı bir bütün olarak ele alarak farklı alanlardan gelen bilgi ve perspektifleri birleştirme amacını taşımaktadır.

Yazarlar, sağlık sorunlarına çözüm bulmada tek bir disiplinin sınırlarını aşmanın, daha etkili ve sürdürülebilir olduğunu belirtmekte, bu nedenle farklı multidisiplinleri içeren geniş bir yelpazede konuları kapsayarak, okuyuculara sağlık konusunda kapsamlı bir bakış sunmaktadır.

Bu kitap, sağlık alanında ilerlemek isteyenler, bilgi paylaşımına önem verenler ve toplum sağlığını güçlendirmeye katkıda bulunmak isteyenler için bir rehber niteliği taşımaktadır. Ayrıca, multidisipliner yaklaşımın sağlık alanındaki potansiyelini keşfetmek ve bu alanda çeşitli uzmanlıkların birleşiminden doğan sinerjiyi anlamak isteyen herkes için ilham verici bir kaynaktır.

Bu kitabın hazırlanma aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Seyithan SEYDOŞOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Doç. Dr. Kıvanç İRAK

Editör

BÖLÜM 1

SUCUL CANLILARDA İKİ GÜNCELTEHLİKE MİKROPLASTİKLER VE KÜRESEL İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ

Doç. Dr. Mine KÖKTÜRK¹, Prof. Dr. Muhammed ATAMANALP²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10453941>

¹Iğdır Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Organik Tarım İşletmeciliği Bölümü, Iğdır, Türkiye. mine.kokturk@igdir.edu.tr. ORCID ID: 0000-0003-4722-256X

²Atatürk Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Bölümü, Erzurum, Türkiye. mataman@atauni.edu.tr. ORCID ID:0000-0002-2038-3921

GİRİŞ

Küresel plastik üretiminde yılda yaklaşık 400 milyon ton plastik üretilip kullandığımızı ve üretimin 2050 yılına kadar iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (Lim, 2021). Dünyada üretilen tahmini 6300 milyon tona yakın plastiğin yaklaşık %79'u çöp toplama alanlarında ve sucul ekosistemlerde biriktiği bildirilmiştir (Geyer et al., 2017). Mikroplastikler (MP'ler), su ortamlarında plastiklerden güneş ışığı, dalgalar ve sudaki organizmalar ile fiziksel ve kimyasal reaksiyonlar yoluyla parçalanan küçük, katı ve suda çözünmeyen parçacıklar olan sentetik polimerik matris bileşenleridir (Frias and Nash, 2019). Mikroplastikler, hava, su ve toprak dahil olmak üzere gezegendeki neredeyse tüm ortamlara nüfuz etmiş ve hayvanlarda doğrudan veya dolaylı toksisiteye neden olabileceğine dair artan kanıtlar belirlenmiştir (Chang et al., 2022). Mikroplastikler 5 mm'den küçük parçacıklar olarak tanımlanır ve son yıllarda özellikle sucul ortamlarda çevresel bir tehdit olarak ortaya çıkmıştır (Koelmans et al., 2022; Lim, 2021). Mikroplastiklerin etkileri karmaşıktır ve plastiğin kökenine, türüne, boyutuna, çevrede kalma süresine ve çevresel etkenlere bağlıdır (Al Marshoudi et al., 2023). Mikroplastiklerin varlığı dünya çapında 728 balık türünde belirlenmiştir (Hossain and Olden, 2022). Laboratuvar çalışmaları, mikroplastiklere maruz kalan balıklarda büyüme, bağışıklık, üreme, hayatta kalma, metabolizma ve diğer toksisite tepkilerinin (oksidatif stres, apoptozis and DNA hasarı) etkilenebileceğini göstermiştir (Yang et al., 2020; Cormier et al., 2022; Atamanalp et al., 2023).

Dünya'da Covid-19 olarak bilinen koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) salgının yayılmasını engellemek için önleyici olarak yüz maskelerinin küresel olarak benimsenmesi, maskeden kaynaklanan atıkların güvenli yönetimini külfetli hale getirdiği belirtilmiştir (Xiang et al., 2020; Jimoh et al., 2023). Bu yüz maskeleri, polipropilenden ve kolaylıkla mikroplastiklere dönüşen diğer plastik katkı maddelerinden yapıldığı bilinmektedir (Lu, 2021). Yapılan bir çalışmada tahmini olarak dünya çapında her ay 129 milyar yüz maskesinin

kullanıldığı kaydedilmiştir (Xu et al., 2021). Bu mikroplastiklerin su ortamında kirleticileri emerek veya patojen mikroorganizmaları tutarak mercan resiflerine ve diğer sucul ekosistem canlılarına taşınmasına vesile olabilir (Harrison et al., 2011; Amelia et al., 2021). Yüz maskeleri ve tek kullanımlık tıbbi atıkların zaten halihazırda var olan mikroplastik kirliliğine nasıl bir etkisi olduğu hakkında ise sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Jimoh et al., 2023).

Mikroplastiklerin sucul ortamlardaki tehdidine bir diğer önemli problem olan küresel iklim değişikliği de eklenmiş bulunmaktadır. Küresel iklim değişikliği, su kaynaklarından mühendislikten, ekolojiye, fiziki coğrafyadan jeolojiye kadar geniş bir disiplin alanını kapsayan çok disiplinli bir araştırma konusu haline gelmiş ve dünyanın her bölgesini ilgilendiren küresel konulardan biri olmuştur (Cui et al., 2019; Wang et al., 2020). Küresel yüzey sıcaklığı 2001-2020 yılları arasındaki artışı 1850-1900 yılları ile karşılaştırıldığında 0,99 °C daha yüksek olduğu belirlenmiş olup bu durumun 2030–2052 yılları arasında 1,5 °C' ye ulaşabileceği düşünülmektedir (Masson-Delmotte et al., 2018; IPCC, 2021). Sıcaklık değerlerindeki artışlar, sucul canlıların detoksifikasyon mekanizmalarında ve genel metabolizmalarında değişimlere neden olarak canlıların yaşam özelliklerini etkileyebilir ve kirletici maddelere karşı hassasiyetlerini arttırabilir (Réale et al., 2010; Goulet et al., 2017; Réalis-Doyelle et al., 2023). Kirleticilerin toksisite gücünün, su sıcaklığının yükselmesinin ardından arttığı bulunmuştur (Gaunt and Barker, 2000) Kronik termal stres, sucul türlerdeki kirleticilerin toksisitesini şiddetlendirdiği görülmüştür (Slotsbo et al., 2009). Sıcaklık yükselmesi üzerine gökkuşağı alabalığı dokularında toksikolojik olarak aktif poliklorlu bifenillerin metabolitlerinin arttığını tanımlamışlardır (Buckman et al., 2007).

MP'ler, küçük boyutları nedeniyle gıda olarak yanlış tanımlanarak sucul organizmalar tarafından üketilerek gıda zincirine girebilir ve biyo-büyütme yoluyla gıda zincirinin yukarısındaki yırtıcı hayvanlar üzerinde kümülatif etkilere yol açabilir (Au et al., 2017). Böylece MP'ler zooplankton,

yumuşakçalar, kabuklular, balıkların tüm yaşam evreleri, suda yaşayan diğer canlılar ve sucul kuşları etkileyebilir (Amélineau et al., 2016; Pannetier et al., 2020; Huang et al., 2021; Lima et al., 2023). Özellikle balıklar su ekosistemlerini temsil eden en büyük gruplar olduklarından, MP toksisitesini değerlendirmek için en önemli biyobelirteçler olarak kabul edilirler (Jambeck et al., 2015).

Mikroplastik tüketimi, mekanik yaralanma dahil olmak üzere fiziksel ve kimyasal toksik etkilere sahiptir (Wright and Kelly, 2017). MP'lerin sindirim sisteminde tüketilmesi ve birikmesi, suda yaşayan organizmalarda fiziksel bloklara ve enflamatuar reaksiyonlara neden olur. Sindirim sisteminde mikroplastiklerin oluşturduğu tıkanıklıklar, bağırsak perforasyonu ve ülseratif lezyonlar gibi iç hasara ve mide yırtılmasına/deformasyona yol açarak ölümlere neden olabilir (Law, 2017). Bunun yanında üreme/büyümede azalma, oksidatif hasar, metabolik bozukluklar, hücresel lezyonlar, endokrin bozulma, azalmış bağışıklık, nörotransmisyon bozukluğu ve genotoksisite ile potansiyel olarak ölüme yol açar (Ding et al.,2018; Cormier et al., 2022; Zhang et al., 2022; Xiong et al., 2022; Lin et al., 2023).

Bu kitap bölümünde mikroplastiklerin ve sıcaklık değişimlerinin sucul canlılar üzerine etkileri, canlılardaki fizyolojik ve biyokimyasal süreçleri nasıl etkiledikleri güncel çalışmaların sonuçları dikkate alınarak açıklanmaya çalışılacaktır.

1. MİKROPLASTİKLERİN SUCUL CANLILARDAKİ ETKİLERİ

1.1. Oksidatif stres

Balık vücuduna geçen MP'ler dolaşım sistemine girer ve kan fizyolojisini değiştirerek hematolojik özellikleri etkiler (Kim et al., 2021). Mikroplastikler, organik kirletici maddeler [örneğin, poliklorlu bifeniller (PCB'ler), organoklorlu pestisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar)] ve

metaller gibi kirleticileri su ortamında hareket ederken yüzeylerine adsorbe edilebilir (Koelmans et al., 2016). Sindirim sisteminden geçişleri sırasında MP' ler, tehlikeli ayrışma yan ürünleri üretebilir veya kan dolaşımına taşınırsa daha sonra metabolize edilmesi gereken emilmiş kirleticileri serbest bırakabilir (Ding et al., 2020). Bu durumlar MP' lerin sucul canlılarda toksik etkilerini başlatmaktadır. Balık hücrelerinde MP toksisitesi, redoks dengesinin bozulması, hücresel bileşenlerin zarar görmesi ve aşırı reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi dahil olmak üzere temel olarak oksidatif stresten kaynaklanır (Trestrail et al., 2020). Oksidatif stres, antioksidan ve oksidatif hasar belirteçlerinin değişmesine eşlik eder ve MP' ler balıklarda oksidatif performansa yanıt veren değişiklikleri tetikler (Abarghouei et al., 2021; Huang et al., 2023). MP' lerin stresör olarak neden olduğu balıkların oksidatif tepkisi de birçok çalışmada belirlenmiştir (Bhagat et al., 2022; Atamanalp et al., 2022; Köktürk et al., 2023). Sucul canlılarda MP' lerin neden olduğu oksidatif stresten sonra, reaktif oksijen türleri (ROT) artar ve ROT'un toksik etkileriyle başa çıkmak için balıklardaki antioksidan savunma sistemleri ve detoksifikasyon mekanizmaları aktivitelerini artırır (Lu et al., 2018; Qiao et al., 2019). Canlılar ROT' u ortadan kaldırmak için enzimatik (süperoksit dismutaz: SOD) ve enzimatik olmayan (endojen glutatyon /eksojen antioksidanlar gibi) antioksidan savunma sistemini harekete geçir (Huang et al., 2023). Antioksidan savunmalar arasında sırasıyla süperoksit anyonunu (O_2^-) hidrojen perokside (H_2O_2) ve H_2O_2 ' yi H_2O ve O_2 ' ye dönüştürmekten sorumlu olan süperoksit dismutaz (SOD) veya katalaz (CAT) gibi enzimler bulunur (Sureta et al., 2006). Ayrıca MP'lerin karaciğer detoksifikasyonunda iki enzimi, CYP1A1 (sıklıkla etoksiresorufin-O-deetilaz (EROD) aktivitesi olarak ölçülür) ve glutatyon-S-transferaz (GST), MP'leri daha hidrofilik hale dönüştürmedeki rolleri nedeniyle potansiyel biyobelirteçleri olarak yaygın şekilde kullanılır (Choi et al., 2018). Antioksidan savunma sisteminin kapasitenin yetersiz olması durumunda malondialdehit (MDA) üretimi gibi oksidatif hasar meydana

gelebilir (Ding et al., 2018). ROT'leri etkili bir şekilde uzaklaştırılmazsa, hücresel bileşenlerle reaksiyona girebilir ve lipidlerde, proteinlerde ve DNA' da oksidatif hasara neden olabilir (Sureda et al., 2006).

Akdeniz'de Balear Adaları'ndaki yırtıcı pelajik balıkların (*Seriola dumerili*) gastrointestinal kanallarında ortalama $12,2 \pm 1,3$ MP/balık oranında MP tespit edilmiş, yüksek MP yükü olan balıkların karaciğer dokularında antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz ve katalaz) ve faz II detoksifikasyon enzimi glutatyon-S-transferaz daha artmış aktiviteler belirlenmiştir (Solomando et al., 2022). Tatlı su balıklarından *Cyprinus carpio* türü 7 gün süreyle diyet ve su yolu ile PP (polipropilen) mikroplastiklere maruz kaldığında balıkların oksidatif stres indeksleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA ve GSH (glutatyon) düzeylerinin arttığı, buna bağlı olarak TPC (toplam protein içeriği) ve CAT (katalaz) düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir (Yedier et al., 2023). Kontrollü koşullar altında 45 gün boyunca polietilen mikroplastiklere (MPs-PE) diyet yolu ile maruz kalan *Oncorhynchus mykiss* türünde oksidatif stres takibi için hedeflenen tüm dokularda (beyin, solungaç, karaciğer, ve kas) GSH düzeylerinde ve antioksidan enzim aktivitelerinde inhibisyonlar belirlenirken, MDA ve ROT seviyelerinde artışlar olmuştur (Atamanalp et al., 2023).

Asetilkolinesteraz (AChE), kolinerjik nöronların postsinaptik zarındaki nörotransmitter asetilkolinin hidrolizini katalize eder ve nörotoksisitenin bir belirteci olarak kullanılmaktadır (Roda et al., 2020). Sucul canlılarda yapılan çalışmaların çoğu, mikroplastiklerin tek başına veya kirleticilerle birlikte maruz kalındığında AChE aktivitesinin inhibisyonunu bildirmiştir (Chen et al., 2023). Endoplazmik retikulum, Golgi aparatı ve hücre zarı gibi hücre bileşenlerindeki oksidatif hasar da AChE'nin sentezini ve salgılanmasını bozabilir (Gupta et al., 2015; Barboza et al., 2018). Bu durumda mikroplastiklere maruz kalmanın neden olduğu antioksidan savunma bozukluğunun oksidatif hasara neden olduğu açıktır (Xiang et al., 2022).

1.2. Apoptosis

Oksidasyon ve anti-oksidasyon arasındaki in-vivo dengenin kaybı, apoptozu indüklemeye anahtar faktör olan oksidatif strese neden olur. Programlanmış hücre ölümü olarak da adlandırılan apoptoz, belirli ölüm sinyali yollarıyla düzenlenen ve hücre homeostazını korumak veya hücrel strese ve patolojik uyarılara karşı bir savunma mekanizması olarak ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir (AnvariFar et al., 2018). Apoptozu tetikleyen iki yoldan biri içsel veya mitokondriyal yol olan mitokondriden hücre ölüm sinyallerini içeren diğeri ise dışsal yol veya zar ötesi reseptör aracılı etkileşimler tarafından aktive edilen ölüm reseptörü yolu olarak belirtilen yollardır (AnvariFar et al., 2018). Bu içsel ve dışsal yollar başlatıcı kaspazların (kaspaz-8 ve kaspaz-9) ve uygulayıcı kaspaz-3'ün değişimi ile değerlendirilir (Luzio et al., 2013; Santos et al., 2022). MP'lere maruz kalan zebra balıklarının beyinlerinde apoptozla ilişkili genlerin ekspresyonunda (Casp8, Casp9 ve Casp3) artışın olduğu belirlenmiştir (Santos et al., 2022). Bu sonuçlar, MP'lerin zebra balığı beyininde hem içsel hem de dışsal yollarla apoptozu indüklediğini göstermektedir. *Tegillarca granosa* türü midyeler 14 gün boyunca polistiren mikroplastiklere maruz kaldığında hemositlerdeki kaspaz-3 aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (Shi et al., 2020). Zebra balığı embriyoları 30 gün boyunca 500 µg/L MP maruz bırakıldı ve hücrel apoptoz, TUNEL boyama analizi ile incelendiğinde birkaç kaspazın (Casp-3, Casp-8 ve Casp-9) aktivitesi tespit edilmiştir (Chen et al., 2022).

Polietilen mikroplastiklerin akuatik organizmalarda nükleer faktör-κB (NF-κB) yolundaki bazı belirteçlerin ve apoptoz biyobelirteçlerinin (p53, kaspaz-3, kaspaz-9 ve Bax) ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Cao et al., 2023). Bu durum mikroplastiklerin oksidatif strese neden olarak, NF-κB yolu tarafından apoptozun tetiklenebileceği ortaya konulmuştur. Başka önemli bir hücrel yolak olan p53 sinyal yolu, hücre döngüsü, yaşlanma, hücre sağkalımı ve apoptoz ile ilişkili çeşitli hücrel yanıtları düzenlendiği bilinmektedir (Yu

et al., 2018; Li et al., 2018). Mikroplastiklere maruz kalma suçul oragnizmalarda ROS aracılı p53 apoptotik kaskad aktivasyonu meydana gelmiştir (Qiang and Cheng, 2021; Umamaheswari et al., 2021).

1.2. Enflamasyon

Balıklar bağışıklık sisteminin temel bileşenleri ve sabit bir iç ortamın sürdürülmesi için gerekli olan çeşitli sitokinler içerir (Jin et al., 2018). Balıklarda, enflamatuar sinyal aktivasyonu, etkili biyobelirteçler olarak kullanılabilen proinflamatuar sitokinlerin yukarı regülasyonu ile tetiklenir (Reyes-López et al., 2018; Singh et al., 2004). Tatlı su balıklarında 60 gün diyetle ilave edilen PVC (polivinil klorür) mikroplastik gruplarında karaciğerdeki IL-1 β , IL-6 ve gcC3'ün ifadeleri önemli ölçüde yukarı regüle edilmiştir (Liu et al., 2023b). Diyet veya suya mikroplastik maruziyeti ile bağırsak iltihabını artırmadaki etkisi birkaç balık türünde araştırılmıştır (Jin et al., 2018; Luo et al., 2021; Qiao et al., 2019). Zebra balıklarında polistiren mikroplastiklere maruz kalma, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ve IL-10 gibi enflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu artırma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Luo et al., 2021).

Balıklarda uzun süreli MP maruziyeti bağırsakta enflamatuar bir tepkiye neden olabilir. Bu durum da bağırsaktaki mikrobiyal bileşimin dengesizliği ve hasarı nedeniyle metabolik bozukluklara ve hastalıklara yol açabilir (Kang et al., 2021). Yetişkin zebra balığı 14 gün boyunca farklı boyutlarda ve konsantrasyonlarda polistiren mikroplastiklere maruz kaldığında zebra balığının bağırsağında *Flavobacterium* türü bakterilerde artış olduğu ve iltihaplanmaya neden olduğu belirlenmiştir (Jin et al., 2018). *Flavobacterium* yaygın bir patojen olarak kabul edilir ve birkaç farklı balık türünde hastalığa neden olabilir (Ponpukdee et al., 2021).

Hücre zarlarının yapısal bileşenleri olarak gliserofosfolipidler önemli bir rol oynar. Fosforilkolin gibi gliserofosfolipid metabolizmasında yer alan diferansiyel metabolit tespit edilmiştir. Fosforilkolin 'nin, bazı kronik

enflamatuar hastalıklarda etiyolojik bir faktör olan araziidonik asit adı verilen proinflamatuar bir yağ asidi salgılayabildiğini bilinmektedir (Kabarowski, 2009; Teng et al., 2021). Polistiren mikroplastiklerine yüksek konsantrasyonlarına 21 gün boyunca maruz kalan kafadanbacaklılar içinde önemli bir ekonomik tür olan *Amphioctopus fangsiao*' de fosforilkolin seviyelerindeki artış ile enflamatuar tepkisi oluşmuştur (Zheng et al., 2022).

2. KÜRESEL İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN SUCUL CANLILARDAKİ ETKİLERİ

Küresel iklim değişimi ve insan nüfusu artışı ile meydana gelen kirlilik, sucul yaşam alanlarının bozulması ve doğal kaynakların aşırı kullanımı, biyoçeşitliliği azaltmakta, tür dağılımını değiştirmekte ve egzotik istilacı türlerin oluşturduğu riskleri artırmaktadır (Hesselschwerdt and Wantzen, 2018; Talukder et al., 2022; Liu et al., 2023a).

Avrupa su sisteminde artan sıcaklık eğilimleri, tatlı su omurgasız topluluklarında çok yönlü etkilere neden olabilir (Floury et al., 2013). İstilacı türler, son yıllarda su ekosistemlerinin en büyük tehditlerinden biri olarak tanımlanmıştır (Costa et al., 2021). New Hampshire gölünün sağlığı için en büyük tehdidi oluşturan akuatik istilacı türlerden bazıları arasında değişken milföy (*Myriophyllum heterophyllum*) ve Avrasya su milföyü (*Myriophyllum spicatum*), zebra midyeleri (*Dreissena polymorpha*), Asya istiridyeleri (*Corbicula fluminea*), fanwort (*Cabomba caroliniana*) ve göl sistemi bütünlüğünü bozan dikenli naiad (*Najas marina*) bulunmaktadır (Zhu and Georgian, 2014; Velie et al., 2023). Sucul sistemlerde kirlilik nedeniyle yerli toplulukların zayıflaması, farklı istilacı türlerin karşılıklı sübvansiyonları ile 'istilacı erime' ve yerli türler için yeni olan istilacıların getirdiği hastalıklar ve parazitler gibi faktörler su istilacılarının başarısını etkilemektedir (Keller et al., 2011; Leuven et al., 2009).

Küresel ısınmanın balık avı üzerindeki etkisinin yönü ve boyutuna ilişkin mevcut çalışmalar tartışmalı sonuçlar göstermektedir (Campana et al., 2020).

Balık yakalama üzerindeki küresel ısınmanın mekanizmaları ve buna karşılık gelen hava sıcaklığının devrilme noktası hala tam olarak anlaşılammıştır (Liu et al., 2023a). Daha yüksek hava sıcaklığının yol açtığı artan su sıcaklığı, alg patlamalarının süresini uzatabilir, termal tabakalaşmaya neden olabilir ve yüksek enlemler bölgesindeki göl ekosisteminde dikey karışma kabiliyetini azaltabilir ve dolayısıyla dolaylı olarak balıkçılık üretimini etkileyebilir (Woolway et al., 2020). Sonuç olarak, alg çoğalmasının neden olduğu bozulan göl suyu kalitesi balık avının azalmasına neden olabilir (Godinho et al., 2019).

Sıcaklık değişikliklerinin sucul canlıların larvalarının hayatta kalması ve balık göçleri üzerindeki potansiyel etkileri olduğu da belirlenmiştir. (Marochi et al., 2021; Gutiérrez-Estrada and Pulido-Calvo, 2023; Sulukan et al., 2023). Artan atmosferik CO₂'nin farklı senaryolarına dayanan tüm birleşik iklim-okyanus modelleri, deniz yüzeyi sıcaklığında bir artış öngörür (IPCC, 2007). Gelecekteki iklim değişikliği hem yumurtlama alanlarındaki su sıcaklığının artmasına hem de daha soğuk kıyı sularına daha hızlı taşınmaya yol açabileceği varsayılmaktadır (IPCC, 2007). Böyle bir durumda küçük, sınırlı alanlarda mevsimsel olarak yumurtlayan balıkların larvalarının (*Anguilla japonica* ve *Thunnus orientalis*) hayatta kalması ve büyümesi üzerinde iklim değişikliklerinin doğrudan bir etkisi olması muhtemeldir (Kimura et al., 2010; Hsiung and Kimura, 2019).

Sucul canlılarda üreme yeteneğinin kaybı, küresel iklim değişikliği kaynaklı stres faktörlerinin en büyük tehdit edici sonuçlarından biridir (Berg et al., 2010). Öngörülen deniz iklimi değişikliği, kopepodların üremesi üzerinde ciddi bir tehdit oluşturmuştur (Lee et al., 2020). Yüksek sıcaklık maruziyeti altında *Ruditapes philippinarum* türü istiridyelerin yalnızca %56' sının yumurtladığını bildirmiştir (Xu et al., 2016). Küresel ısınma ve kimyasallar arasındaki etkileşim sonucunda sucul canlılarda üreme üzerinde etkiler meydana geldiği çalışmalarda rapor edilmiştir. Klorpirifos pestisitine maruz kalmanın ve 2 °C sıcaklık artışının birleşik etkileri değerlendirildiğinde

Nothobranchius furzeri balık türünde sıcaklık-pestisit kombinasyonunun büyüme hızını azalttığı ve doğurganlığı ciddi şekilde azalttı ve neredeyse hiç yavru üretimi olmadığı bildirilmiştir (Philippe et al., 2022). Sıcaklığın kilit rollerinden biri; moleküler yapıların, biyokimyasal reaksiyonların ve fizyolojik süreçlerin hızını değiştirmektir (Schulte et al., 2011). Artan su sıcaklığı alabalıklarında gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılanmasını, gonadotropin klirensini ve gonadal steroidogenezi değiştirebilir (Pankhurst and King, 2010). Ayrıca iklim değişikliğinin etkisi balıklarda erken gelişim sırasında gonadal cinsiyeti değişmesinde neden olabilir (Piferrer et al., 2012).

Raporlar, ortalama küresel iklimin 20. yüzyılın ortalarından bu yana yaklaşık 1 °C ısındığını ve bazı bölgelerin ortalamadan yaklaşık 3 °C daha sıcak yıllık sıcaklık anormallikleri yaşadığını tahmin ediyor. Karbon emisyonlarını azaltmak için daha sıkı düzenlemeler uygulanmadığı takdirde, ortalama küresel sıcaklığın 2100 yılına kadar 4,2 °C kadar artması bekleniyor (Hansen et al., 2010). Mavi-yeşil algler olarak da bilinen siyanobakteriler, tatlı su ve deniz ekosistemlerinde bol miktarda bulunan fotosentetik prokaryot çeşitleridir (Manning and Nobles, 2017). Siyanobakteriler tipik olarak daha sıcak, besin açısından zengin ortamlarda gelişen ve güçlü endotoksinlerin ve ekzotoksinlerin varlığıyla birleştiğinde zararlı alg çoğalmaları oluşturabilirler (Saładyga et al., 2023). Siyanobakteriyel toksinler (siyanotoksinler) hem siyanobakterilerde tutulabilir hem de yaşlanma ve parçalanma sırasında suya salınabilir. Su organizmaları, özellikle balıklar daha sonra doğrudan çözünmüş siyanotoksinlere maruz kalır (Drobac et al., 2016). Su ortamında yaşayan balıklar, büyümelerini, gelişmelerini, histolojilerini, üremelerini ve hayatta kalmalarını etkileyebilecek siyanobakteriler ve toksinleri ile oral ve solungaç yoluyla etkilenebilirler (Svirčev et al., 2015; Zi et al., 2018; Jacinavicius et al., 2023). En az 30 siyanobakteri cinsinin balıkları öldüren bileşikler ürettiği bilinmektedir (Du et al., 2019; Yunes, 2019; Landsberg et al., 2020).

Birçok türde beslenmenin sıcaklıktan etkilendiği bilinmektedir (Jeon et al., 2020; Pham et al., 2021). Gıda alımının düzenlenmesi, beyindeki beslenme merkezlerini beslenmeyi uyararak veya engellemek için etkileyen hem beyin hem de periferik dokular tarafından üretilen bir dizi hormon ile kontrol edilir (Volkoff, 2019). Sıcaklık değişikliklerinin bu hormonların birçoğunu etkilediği gösterilmiştir (Kuhn et al., 2023). İklim değişikliğinin önümüzdeki yüzyılda okyanuslarda su sıcaklığında 4 ila 6°C ve nehirlerde 2 ila 7°C artışlara yol açabileceği tahmin edilmektedir (Pörtner and Farrell, 2008; Luis Val and Wood, 2022). Nehirlerin ve okyanusların ısınmasının balık fizyolojisi, özellikle de beslenme fizyolojisi üzerinde büyük etkileri olabilir ve küresel ortalama sıcaklıktaki 3°C'lik bir artışın çok sayıda tatlı su balığını tehdit edebileceği öne sürülmüştür (Volkoff ve Rønnestad, 2020; Barbarossa et al., 2021).

Sıcaklık, suda yaşayan organizmalara giren kirleticilerin oranını etkiler, kirleticilerin vücuttaki davranışını değiştirir, dolayısıyla bunların alım, eliminasyon ve detoksifikasyon oranlarını etkiler (Kumar et al., 2020). Bununla birlikte, farklı kirleticilerin küresel ısınma altındaki organizmalar üzerindeki etkisi hakkında yeterli toksikolojik araştırmalar mevcut değildir. Farklı kirleticilerin sucül ortamda birlikte olduğu düşünüldüğünde küresel ısınmanın sucül ekosistemlerdeki gerçekçi etkilerini belirlemek için farklı kirleticilerin birlikte sıcaklık artışı ile nasıl değişimlere neden olduğu daha detaylı araştırılmalıdır. Daha yüksek sıcaklıklarda hayvanlar, artan difüzyon veya daha aktif alım nedeniyle fizyolojik olarak daha büyük miktarlarda toksik madde ile uğraşmak zorunda kalabilir (Manciocco et al., 2014). Çevre ve vücut sıcaklığı, toksik maddelerin vücuda solunum, deri ve gastrointestinal yollardan girişini de etkilediği bilinmektedir (Gordon, 2003). Yükseltilmiş ortam sıcaklığı tarafından uyandırılan bir başka termo-düzenleyici tepki, dermal emilimini kolaylaştırarak çevresel kimyasalların toksisitesini şiddetlendiren derinin geçirgenliğinin artması olabilir (Wester et al., 1996).

3. MİKROPLASTİKLER İLE SICAKLIK DEĞİŞİMLERİNİN BİRLİKTE SUCUL CANLILARDAKİ ETKİLERİ

Dünyanın en büyük tatlı su ekosistemleri ve denizler iklim değişikliği ve mikroplastikler gibi yeni kirletici maddeler nedeniyle benzeri görülmemiş çevresel risklerle karşı karşıyadır (Smith et al., 2015; Earn et al., 2021). Genel olarak, büyük tatlı su sistemleri mikroplastik biriktirdiği ve hızlı ısınmaya maruz kaldığı görülmektedir (O'Reilly et al., 2015; D'Avignon et al., 2022). Bu durum tatlı su sistemlerinde yaşayan canlıları bu stres faktörlerinin ilave veya sinerjistik etkilerine karşı potansiyel olarak savunmasız hale getiriyor (D'Avignon et al., 2023). Çoklu stres etkenleri (sıcaklık, mikroplastik ve diğer kirleticiler) birbirleriyle etkileşime girerek tahmin edilmesi zor karmaşık tepkiler (ekleyici, sinerjistik ve antagonistik) üretebileceği düşünülmektedir (Jackson et al., 2016). Sıcaklık değişimleri özellikle yüksek sıcaklık değerleri, kirleticilerin suda yaşayan organizmalar üzerindeki olumsuz etkilerini arttırabilir ve organizmaların kirleticilerin toksisitesine karşı hassasiyetini değiştirebilir (Dinh et al., 2022; Philippe, 2022). Büyük Göller'in tahmini 4-10°C ısınması, daha yüksek MP kirliliği ile birleştiğinde, suda yaşayan organizmalar için şu anda öldürücü etkisi olmayan kirliliklere karşı daha az toleranslı hale gelmesine neden olabilir (Jaikumar et al., 2018). Son yıllarda plankton, yumuşakça ve balıklar gibi birçok sucul organizma için yüksek sıcaklığın MP toksisitesi üzerindeki etkileri bildirilmiştir (Weber et al., 2020; Sulukan et al., 2022; Hou et al., 2023; Na et al., 2023). Çalışmalar yüksek sıcaklıklarda (30°C) MP'lerin kısa bir süre içinde hızlandırılmış olarak yutulmasına ve bağırsak hasarına, daha yüksek ölüm oranına, daha düşük doğurganlığa neden olduğunu göstermiştir (Lyu et al., 2021). Ayrıca artan mikroplastik kirliliğiyle birlikte termal stres, balıklarda günlük maruziyetler altında yırtıcı performansını ve büyümeyi daha da azaltabileceğini göstermiştir (D'Avignon et al., 2023). Vahşi doğada, yırtıcı performansındaki azalma

muhtemelen bireylerin avı yakalama ve yırtıcılardan kaçma yeteneğinin azalmasına neden olabilir (Ferreira et al., 2016).

Balıklarda iklim değişikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkan küresel ısınma ile MP alımında etkilenebilir. Yapılan bir çalışmada polyamide (PA) türü mikroplastiklere maruz bırakılan Nil tilapyasında (*Oreochromis niloticus*) farklı sıcaklıklarda (30, 33 ve 36 °C) MP alımı ve toksik etkileri incelendiğinde sıcaklık artışına bağlı olarak MP birikiminin arttığı ve bazı fizyolojik durumların olumsuz etkilendiği görülmüştür (Hasan et al., 2023).

Küresel ısınma mikroplastiklerin bozunmasını, dağılımını ve ekosistemlerle etkileşimini etkileyerek çevre üzerindeki etkisini yoğunlaştırdığı gözardı edilemeyecek bir gerçek haline gelmiştir Bu etkileri anlamak, iklim değişikliği karşısında mikroplastik sorununu çözmeye yönelik etkili stratejiler geliştirmek açısından çok önemlidir (Haque and Fan, 2023). Küresel ısınma sucul çevredeki mikroplastiklerin kaderi üzerinde çeşitli etkileri vardır. Sıcaklık artışı plastiğin bozunmasını hızlandırabilir, bu da parçalanmanın artmasına ve daha küçük mikroplastik parçacıkların salınmasına neden olabilir (Zhang et al., 2021). Böylece küçük mikroplastiklerin sucul canlılar tarafından alımının artmasının yanında farklı doku organlarda daha fazla birikmesine ve daha fazla toksik etkiler gösterebilir. Küçük boyutlu MP'lerin zebra balığı ve levreklerde büyük olanlardan MP'lerden daha güçlü toksik etkileri olduğu ve bazı organlarda (karaciğer ve solungaçlar) daha yoğun oksidatif strese ve apoptoza neden olduğu bildirilmiştir (Bobori et al., 2022).

SONUÇ

Dünyada son yıllarda etkisini daha çok hissettiren iki önemli çevre problemi mikroplastik ve iklim değişikliği olduğu görülmüştür. Bu iki önemli çevre sorunu özellikle sucul canlılarda geri dönüşü olmayan sorunları beraberinde getirmekte olup ivedilikle ciddi önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu çevre sorunları ile başa çıkabilmenin zor olduğu

düşünüldüğünde gelecekte karşılaşılabilecek sorunların tahmin edilmesi gerekliliği oluşmaktadır. Bu tahminin yapılabilmesi için sıcaklık artışı ve mikroplastik birikiminin veya maruziyetinin etkilerinin model canlılarda belirlenmesi gerekmektedir. Günümüzde küresel iklim değişikliği ve mikroplastiklerin sucul canlılar üzerine etkilerini ortaya koyan çalışmalar yapılmış olup ancak hala yeterli sayıda çalışmanın olmadığı görülmektedir. Bu önemli küresel sorunlar ile mücadelede uluslararası projeler ve çalışmaların yapılması sorunun çözülmesine yönelik çok daha etkin sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Abarghouei, S., Hedayati, A., Raeisi, M., Hadavand, B. S., Rezaei, H., & Abed-Elmdoust, A. (2021). Size-dependent effects of microplastic on uptake, immune system, related gene expression and histopathology of goldfish (*Carassius auratus*). *Chemosphere*, 276, 129977.
- Al Marshoudi, M., Al Reasi, H. A., Al Habsi, A., & Barry, M. J. (2023). Additive effects of microplastics on accumulation and toxicity of cadmium in male zebrafish. *Chemosphere*, 138969.
- Amelia, T. S. M., Khalik, W. M. A. W. M., Ong, M. C., Shao, Y. T., Pan, H. J., & Bhubalan, K. (2021). Marine microplastics as vectors of major ocean pollutants and its hazards to the marine ecosystem and humans. *Progress in Earth and Planetary Science*, 8(1), 1-26.
- Amélineau, F., Bonnet, D., Heitz, O., Mortreux, V., Harding, A. M., Karnovsky, N., ... & Grémillet, D. (2016). Microplastic pollution in the Greenland Sea: Background levels and selective contamination of planktivorous diving seabirds. *Environmental pollution*, 219, 1131-1139.
- AnvariFar, H., Amirkolaie, A. K., Jalali, A. M., Miandare, H. K., Sayed, A. H., Üçüncü, S. İ., ... & Romano, N. (2018). Environmental pollution and toxic substances: Cellular apoptosis as a key parameter in a sensible model like fish. *Aquatic toxicology*, 204, 144-159.
- Atamanalp, M., Kırıcı, M., Köktürk, M., Kırıcı, M., Kocaman, E. M., Ucar, A., ... & Alak, G. (2023). Polyethylene exposure in rainbow trout; suppresses growth and may act as a promoting agent in tissue-based oxidative response, DNA damage and apoptosis. *Process Safety and Environmental Protection*.
- Atamanalp, M., Kocurk, M., Kırıcı, M., Ucar, A., Kırıcı, M., Parlak, V., ... & Alak, G. (2022). Interaction of Microplastic Presence and Oxidative

- Stress in Freshwater Fish: A Regional Scale Research, East Anatolia of Türkiye (Erzurum & Erzincan & Bingöl). *Sustainability*, 14(19), 12009.
- Au, S. Y., Lee, C. M., Weinstein, J. E., van den Hurk, P., & Klaine, S. J. (2017). Trophic transfer of microplastics in aquatic ecosystems: identifying critical research needs. *Integrated environmental assessment and management*, 13(3), 505-509.
- Barbarossa, V., Bosmans, J., Wanders, N., King, H., Bierkens, M. F., Huijbregts, M. A., & Schipper, A. M. (2021). Threats of global warming to the world's freshwater fishes. *Nature communications*, 12(1), 1701.
- Barboza, L. G. A., Vethaak, A. D., Lavorante, B. R., Lundebye, A. K., & Guilhermino, L. (2018). Marine microplastic debris: An emerging issue for food security, food safety and human health. *Marine pollution bulletin*, 133, 336-348.
- Berg, M. P., Kiers, E. T., Driessen, G., Van Der Heijden, M. A. R. C. E. L., Kooi, B. W., Kuenen, F., ... & Ellers, J. (2010). Adapt or disperse: understanding species persistence in a changing world. *Global Change Biology*, 16(2), 587-598.
- Bhagat, J., Zang, L., Kaneco, S., Nishimura, N., & Shimada, Y. (2022). Combined exposure to nanoplastics and metal oxide nanoparticles inhibits efflux pumps and causes oxidative stress in zebrafish embryos. *Science of The Total Environment*, 835, 155436.
- Bobori, D. C., Dimitriadi, A., Feidantsis, K., Samiotaki, A., Fafouti, D., Sampsonidis, I., ... & Kaloyianni, M. (2022). Differentiation in the expression of toxic effects of polyethylene-microplastics on two freshwater fish species: Size matters. *Science of the Total Environment*, 830, 154603.
- Buckman, A. H., Brown, S. B., Small, J., Muir, D. C., Parrott, J., Solomon, K. R., & Fisk, A. T. (2007). Role of temperature and enzyme induction in the biotransformation of polychlorinated biphenyls and bioformation of

- hydroxylated polychlorinated biphenyls by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental science & technology*, 41(11), 3856-3863.
- Campana, S. E., Casselman, J. M., Jones, C. M., Black, G., Barker, O., Evans, M., ... & Perry, R. (2020). Arctic freshwater fish productivity and colonization increase with climate warming. *Nature Climate Change*, 10(5), 428-433.
- Cao, J., Xu, R., Wang, F., Geng, Y., Xu, T., Zhu, M., ... & Guo, M. Y. (2023). Polyethylene microplastics trigger cell apoptosis and inflammation via inducing oxidative stress and activation of the NLRP3 inflammasome in carp gills. *Fish & Shellfish Immunology*, 132, 108470.
- Chang, X., Fang, Y., Wang, Y., Wang, F., Shang, L., & Zhong, R. (2022). Microplastic pollution in soils, plants, and animals: a review of distributions, effects and potential mechanisms. *Science of The Total Environment*, 157857.
- Chen, X., Peng, L. B., Wang, D., Zhu, Q. L., & Zheng, J. L. (2022). Combined effects of polystyrene microplastics and cadmium on oxidative stress, apoptosis, and GH/IGF axis in zebrafish early life stages. *Science of The Total Environment*, 813, 152514.
- Chen, Y., Duan, M., Xu, X., & Wu, C. (2023). Multi-biomarkers Hazard Assessment of Microplastics with Different Polymers by Acute Embryo Test and Chronic Larvae Test with Zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 106595.
- Choi, J. S., Jung, Y. J., Hong, N. H., Hong, S. H., & Park, J. W. (2018). Toxicological effects of irregularly shaped and spherical microplastics in a marine teleost, the sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*). *Marine pollution bulletin*, 129(1), 231-240.
- Cormier, B., Cachot, J., Blanc, M., Cabar, M., Clérandeau, C., Dubocq, F., ... & Cousin, X. (2022). Environmental microplastics disrupt swimming

- activity in acute exposure in *Danio rerio* larvae and reduce growth and reproduction success in chronic exposure in *D. rerio* and *Oryzias melastigma*. *Environmental Pollution*, 308, 119721.
- Costa, M. J., Duarte, G., Segurado, P., & Branco, P. (2021). Major threats to European freshwater fish species. *Science of the Total Environment*, 797, 149105.
- Cui, X., Guo, X., Wang, Y., Wang, X., Zhu, W., Shi, J., ... & Gao, X. (2019). Application of remote sensing to water environmental processes under a changing climate. *Journal of Hydrology*, 574, 892-902.
- D'Avignon, G., Gregory-Eaves, I., & Ricciardi, A. (2022). Microplastics in lakes and rivers: an issue of emerging significance to limnology. *Environmental Reviews*, 30(2), 228-244.
- D'Avignon, G., Wang, D., Reid, H. B., Gregory-Eaves, I., & Ricciardi, A. (2023). Effects of elevated temperature and microplastic exposure on growth and predatory performance of a freshwater fish. *Limnology and Oceanography*.
- Ding, J., Huang, Y., Liu, S., Zhang, S., Zou, H., Wang, Z., ... & Geng, J. (2020). Toxicological effects of nano-and micro-polystyrene plastics on red tilapia: are larger plastic particles more harmless?. *Journal of hazardous materials*, 396, 122693.
- Ding, J., Zhang, S., Razanajatovo, R. M., Zou, H., & Zhu, W. (2018). Accumulation, tissue distribution, and biochemical effects of polystyrene microplastics in the freshwater fish red tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Environmental pollution*, 238, 1-9.
- Dinh, K. V., Konestabo, H. S., Borgå, K., Hylland, K., Macaulay, S. J., Jackson, M. C., ... & Stoks, R. (2022). Interactive effects of warming and pollutants on marine and freshwater invertebrates. *Current Pollution Reports*, 8(4), 341-359.

- Drobac, D., Tokodi, N., Lujić, J., Marinović, Z., Subakov-Simić, G., Dulić, T., ... & Svirčev, Z. (2016). Cyanobacteria and cyanotoxins in fishponds and their effects on fish tissue. *Harmful Algae*, 55, 66-76.
- Du, X., Liu, H., Yuan, L., Wang, Y., Ma, Y., Wang, R., ... & Zhang, H. (2019). The diversity of cyanobacterial toxins on structural characterization, distribution and identification: A systematic review. *Toxins*, 11(9), 530.
- Earn, A., Bucci, K., & Rochman, C. M. (2021). A systematic review of the literature on plastic pollution in the Laurentian Great Lakes and its effects on freshwater biota. *Journal of Great Lakes Research*, 47(1), 120-133.
- Ferreira, P., Fonte, E., Soares, M. E., Carvalho, F., & Guilhermino, L. (2016). Effects of multi-stressors on juveniles of the marine fish *Pomatoschistus microps*: gold nanoparticles, microplastics and temperature. *Aquatic Toxicology*, 170, 89-103.
- Floury, M., Usseglio-Polatera, P., Ferreol, M., Delattre, C., & Souchon, Y. (2013). Global climate change in large European rivers: long-term effects on macroinvertebrate communities and potential local confounding factors. *Global change biology*, 19(4), 1085-1099.
- Frias, J. P., & Nash, R. (2019). Microplastics: Finding a consensus on the definition. *Marine pollution bulletin*, 138, 145-147.
- Gaunt, P., & Barker, S. A. (2000). Matrix solid phase dispersion extraction of triazines from catfish tissues; examination of the effects of temperature and dissolved oxygen on the toxicity of atrazine. *International Journal of Environment and Pollution*, 13(1-6), 284-312.
- Geyer, R., Jambeck, J. R., & Law, K. L. (2017). Production, use, and fate of all plastics ever made. *Science advances*, 3(7), e1700782.
- Godinho, F. N., Segurado, P., Franco, A., Pinheiro, P., Pádua, J., Rivaes, R., & Ramos, P. (2019). Factors related to fish kill events in Mediterranean reservoirs. *Water research*, 158, 280-290.

- Gordon, C. J. (2003). Role of environmental stress in the physiological response to chemical toxicants. *Environmental research*, 92(1), 1-7.
- Goulet, C. T., Thompson, M. B., Michelangeli, M., Wong, B. B., & Chapple, D. G. (2017). Thermal physiology: A new dimension of the pace-of-life syndrome. *Journal of Animal Ecology*, 86(5), 1269-1280.
- Gupta, V. K., Pal, R., Siddiqi, N. J., & Sharma, B. (2015). Acetylcholinesterase from human erythrocytes as a surrogate biomarker of lead induced neurotoxicity. *Enzyme research*, 2015.
- Gutiérrez-Estrada, J. C., & Pulido-Calvo, I. (2023). Temperature patterns along the migration routes of European eel larvae towards the south of the Iberian Peninsula. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 284, 108297.
- Hansen, J., Ruedy, R., Sato, M., & Lo, K. (2010). Global surface temperature change. *Reviews of Geophysics*, 48(4).
- Haque, F., & Fan, C. (2023). Fate of microplastics under the influence of climate change. *Iscience*.
- Harrison, J. P., Sapp, M., Schratzberger, M., & Osborn, A. M. (2011). Interactions between microorganisms and marine microplastics: a call for research. *Marine Technology Society Journal*, 45(2), 12-20.
- Hasan, J., Siddik, M. A., Ghosh, A. K., Mesbah, S. B., Sadat, M. A., & Shahjahan, M. (2023). Increase in temperature increases ingestion and toxicity of polyamide microplastics in Nile tilapia. *Chemosphere*, 327, 138502.
- Hesselschwerdt, J., & Wantzen, K. M. (2018). Global warming may lower thermal barriers against invasive species in freshwater ecosystems—a study from lake constance. *Science of the Total Environment*, 645, 44-50.
- Hossain, M. A., & Olden, J. D. (2022). Global meta-analysis reveals diverse effects of microplastics on freshwater and marine fishes. *Fish and Fisheries*, 23(6), 1439-1454.

- Hou, X., Mu, L., Hu, X., & Guo, S. (2023). Warming and microplastic pollution shape the carbon and nitrogen cycles of algae. *Journal of Hazardous Materials*, 447, 130775.
- Hsiung, K. M., & Kimura, S. (2019). Impacts of global warming on larval and juvenile transport of Japanese eels (*Anguilla japonica*). *Deep Sea Research Part II: Topical Studies in Oceanography*, 169, 104685.
- Huang, J. N., Wen, B., Li, X. X., Xu, L., Gao, J. Z., & Chen, Z. Z. (2023). Astaxanthin mitigates oxidative stress caused by microplastics at the expense of reduced skin pigmentation in discus fish. *Science of The Total Environment*, 874, 162494.
- Huang, W., Wang, X., Chen, D., Xu, E. G., Luo, X., Zeng, J., ... & Wang, Y. (2021). Toxicity mechanisms of polystyrene microplastics in marine mussels revealed by high-coverage quantitative metabolomics using chemical isotope labeling liquid chromatography mass spectrometry. *Journal of Hazardous Materials*, 417, 126003.
- IPCC, 2007. Climate Change 2007: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fourth Assessment. In: Pachauri, R.K., Reisinger, A. (Eds.), Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. IPCC, Geneva, Switzerland.
- IPCC, 2021. Summary for Policymakers. In: Masson-Delmotte, V., Zhai, P., Pirani, A., Connors, S.L., Péan, C., Berger, S., Caud, N., Chen, Y., Goldfarb, L., Gomis, M.I., Huang, M., Leitzell, K., Lonnoy, E., Matthews, J.B.R., Maycock, T.K., Waterfield, T., Yelekçi, O., Yu, R., Zhou, B. (Eds.), Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change In Press.
- Jacinavicius, F. R., Geraldes, V., Fernandes, K., Crnkovic, C. M., Gama, W. A., & Pinto, E. (2023). Toxicological effects of cyanobacterial

- metabolites on zebrafish larval development. *Harmful Algae*, 125, 102430.
- Jackson, M. C., Loewen, C. J., Vinebrooke, R. D., & Chimimba, C. T. (2016). Net effects of multiple stressors in freshwater ecosystems: a meta-analysis. *Global change biology*, 22(1), 180-189.
- Jaikumar, G., Baas, J., Brun, N. R., Vijver, M. G., & Bosker, T. (2018). Acute sensitivity of three Cladoceran species to different types of microplastics in combination with thermal stress. *Environmental Pollution*, 239, 733-740.
- Jambeck, J. R., Geyer, R., Wilcox, C., Siegler, T. R., Perryman, M., Andrady, A., ... & Law, K. L. (2015). Plastic waste inputs from land into the ocean. *Science*, 347(6223), 768-771.
- Jeon, E. J., Kim, B. H., Lee, C. H., & Lee, Y. D. (2020). Response of appetite-related genes in relation to the rearing water temperature in red spotted grouper (*Epinephelus akaara*). *Fisheries and Aquatic Sciences*, 23, 1-9.
- Jimoh, J. O., Rahmah, S., Mazelan, S., Jalilah, M., Olasunkanmi, J. B., Lim, L. S., ... & Liew, H. J. (2023). Impact of face mask microplastics pollution on the aquatic environment and aquaculture organisms. *Environmental Pollution*, 317, 120769.
- Jin, Y., Xia, J., Pan, Z., Yang, J., Wang, W., & Fu, Z. (2018). Polystyrene microplastics induce microbiota dysbiosis and inflammation in the gut of adult zebrafish. *Environmental Pollution*, 235, 322-329.
- Kabarowski, J. H. (2009). G2A and LPC: regulatory functions in immunity. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 89(3-4), 73-81.
- Kang, H. M., Byeon, E., Jeong, H., Kim, M. S., Chen, Q., & Lee, J. S. (2021). Different effects of nano-and microplastics on oxidative status and gut microbiota in the marine medaka *Oryzias melastigma*. *Journal of hazardous materials*, 405, 124207.

- Keller, R. P., Geist, J., Jeschke, J. M., & Kühn, I. (2011). Invasive species in Europe: ecology, status, and policy. *Environmental Sciences Europe*, 23, 1-17.
- Kim, J. H., Yu, Y. B., & Choi, J. H. (2021). Toxic effects on bioaccumulation, hematological parameters, oxidative stress, immune responses and neurotoxicity in fish exposed to microplastics: A review. *Journal of Hazardous Materials*, 413, 125423.
- Kimura, S., Kato, Y., Kitagawa, T., & Yamaoka, N. (2010). Impacts of environmental variability and global warming scenario on Pacific bluefin tuna (*Thunnus orientalis*) spawning grounds and recruitment habitat. *Progress in Oceanography*, 86(1-2), 39-44.
- Koelmans, A. A., Bakir, A., Burton, G. A., & Janssen, C. R. (2016). Microplastic as a vector for chemicals in the aquatic environment: critical review and model-supported reinterpretation of empirical studies. *Environmental science & technology*, 50(7), 3315-3326.
- Koelmans, A. A., Redondo-Hasselerharm, P. E., Nor, N. H. M., de Ruijter, V. N., Mintenig, S. M., & Kooi, M. (2022). Risk assessment of microplastic particles. *Nature Reviews Materials*, 7(2), 138-152.
- Köktürk, M., Özgeriş, F. B., Atamanalp, M., Uçar, A., Özdemir, S., Parlak, V., ... & Alak, G. (2023). Microplastic-induced oxidative stress response in turbot and potential intake by humans. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-10.
- Kuhn, J., Azari, S., & Volkoff, H. (2023). Effects of temperature on food intake and the expression of appetite regulators in three Characidae fish: The black-skirted tetra (*Gymnocorymbus ternetzi*), neon tetra (*Paracheirodon innesi*) and Mexican cavefish (*Astyanax mexicanus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 275, 111333.

- Kumar, N., Chandan, N. K., Wakchaure, G. C., & Singh, N. P. (2020). Synergistic effect of zinc nanoparticles and temperature on acute toxicity with response to biochemical markers and histopathological attributes in fish. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 229, 108678.
- Landsberg, J. H., Hendrickson, J., Tabuchi, M., Kiryu, Y., Williams, B. J., & Tomlinson, M. C. (2020). A large-scale sustained fish kill in the St. Johns River, Florida: A complex consequence of cyanobacteria blooms. *Harmful algae*, 92, 101771.
- Law, K. L. (2017). Plastics in the marine environment. *Annual review of marine science*, 9, 205-229.
- Lee, E. H., Choi, S. Y., Seo, M. H., Lee, S. J., & Soh, H. Y. (2020). Effects of temperature and pH on the egg production and hatching success of a common Korean copepod. *Diversity*, 12(10), 372.
- Leuven, R. S., van der Velde, G., Baijens, I., Snijders, J., van der Zwart, C., Lenders, H. R., & bij de Vaate, A. (2009). The river Rhine: a global highway for dispersal of aquatic invasive species. *Biological invasions*, 11, 1989-2008.
- Li, J., Liu, H., & Chen, J. P. (2018). Microplastics in freshwater systems: A review on occurrence, environmental effects, and methods for microplastics detection. *Water research*, 137, 362-374.
- Lim, X. (2021). Microplastics are everywhere—but are they harmful. *Nature*, 593(7857), 22-25.
- Lima, C. D. M., Júnior, M. M., Schwaborn, S. H. L., Kessler, F., Oliveira, L. A., Ferreira, B. P., ... & Neumann-Leitão, S. (2023). Zooplankton exposure to microplastic contamination in a estuarine plume-influenced region, in Northeast Brazil. *Environmental Pollution*, 322, 121072.
- Lin, W., Luo, H., Wu, J., Liu, X., Cao, B., Liu, Y., ... & Yang, J. (2023). Polystyrene microplastics enhance the microcystin-LR-induced gonadal

- damage and reproductive endocrine disruption in zebrafish. *Science of The Total Environment*, 876, 162664.
- Liu, X., Chen, L., Zhang, G., Zhang, J., Yang, J., Ma, F., & Sun, K. (2023a). Simulation of climate warming and agricultural land expansion for sustainable lake fish catch in high-latitude agricultural regions. *Ecological Indicators*, 148, 110104.
- Liu, X., Liang, C., Zhou, M., Chang, Z., & Li, L. (2023b). Exposure of *Cyprinus carpio* var. larvae to PVC microplastics reveals significant immunological alterations and irreversible histological organ damage. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 249, 114377.
- Lu, K., Qiao, R., An, H., & Zhang, Y. (2018). Influence of microplastics on the accumulation and chronic toxic effects of cadmium in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 202, 514-520.
- Lu, M. (2021). Disposable Masks: A New Pollution Threat: Visual Capitalist Data Stream (2021) accessed on 23th June 2023 <https://www.visualcapitalist.com/1-6-billion-disposable-masks-entered-our-oceans-in-2020/>
- Luis Val, A., & Wood, C. M. (2022). Global change and physiological challenges for fish of the Amazon today and in the near future. *Journal of Experimental Biology*, 225(10), jeb216440.
- Luo, T., Weng, Y., Huang, Z., Zhao, Y., & Jin, Y. (2021). Combined hepatotoxicity of imidacloprid and microplastics in adult zebrafish: Endpoints at gene transcription. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 246, 109043.
- Luzio, A., Monteiro, S. M., Fontainhas-Fernandes, A. A., Pinto-Carnide, O., Matos, M., & Coimbra, A. M. (2013). Copper induced upregulation of apoptosis related genes in zebrafish (*Danio rerio*) gill. *Aquatic toxicology*, 128, 183-189.

- Lyu, K., Cao, C., Li, D., Akbar, S., & Yang, Z. (2021). The thermal regime modifies the response of aquatic keystone species *Daphnia* to microplastics: evidence from population fitness, accumulation, histopathological analysis and candidate gene expression. *Science of The Total Environment*, 783, 147154.
- Manciocco, A., Calamandrei, G., & Alleva, E. (2014). Global warming and environmental contaminants in aquatic organisms: the need of the etho-toxicology approach. *Chemosphere*, 100, 1-7.
- Manning, S. R., & Nobles, D. R. (2017). Impact of global warming on water toxicity: cyanotoxins. *Current Opinion in Food Science*, 18, 14-20.
- Marochi, M. Z., Costa, T. M., & Buckley, L. B. (2021). Ocean warming is projected to speed development and decrease survival of crab larvae. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 259, 107478.
- Masson-Delmotte, V., Zhai, P., Pörtner, H. O., Roberts, D., Skea, J., Shukla, P. R., ... & Waterfield, T. (2018). Global warming of 1.5 C. An IPCC Special Report on the impacts of global warming of, 1(5), 43-50.
- Na, J., Song, J., & Jung, J. (2023). Elevated temperature enhanced lethal and sublethal acute toxicity of polyethylene microplastic fragments in *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 104212.
- O'Reilly, C. M., Sharma, S., Gray, D. K., Hampton, S. E., Read, J. S., Rowley, R. J., ... & Zhang, G. (2015). Rapid and highly variable warming of lake surface waters around the globe. *Geophysical Research Letters*, 42(24), 10-773.
- Pankhurst, N. W., & King, H. R. (2010). Temperature and salmonid reproduction: implications for aquaculture. *Journal of Fish Biology*, 76(1), 69-85.
- Pannetier, P., Morin, B., Le Bihanic, F., Dubreil, L., Clérandeau, C., Chouvellon, F., ... & Cachot, J. (2020). Environmental samples of

- microplastics induce significant toxic effects in fish larvae. *Environment international*, 134, 105047.
- Pham, L. P., Jordal, A. E. O., Nguyen, M. V., & Rønnestad, I. (2021). Food intake, growth, and expression of neuropeptides regulating appetite in clown anemonefish (*Amphiprion ocellaris*) exposed to predicted climate changes. *General and Comparative Endocrinology*, 304, 113719.
- Philippe, C., Thoré, E. S., Verbesselt, S., Grégoir, A. F., Brendonck, L., & Pinceel, T. (2022). Combined effects of global warming and chlorpyrifos exposure on the annual fish *Nothobranchius furzeri*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 248, 114290.
- Piferrer, F., Ribas, L., & Díaz, N. (2012). Genomic approaches to study genetic and environmental influences on fish sex determination and differentiation. *Marine biotechnology*, 14, 591-604.
- Ponpukdee, N., Wangman, P., Rodkhum, C., Pengsuk, C., Chaivisuthangkura, P., Sithigorngul, P., & Longyant, S. (2021). Detection and identification of a fish pathogen *Flavobacterium columnare* using specific monoclonal antibodies. *Aquaculture*, 545, 737231.
- Pörtner, H. O., & Farrell, A. P. (2008). Physiology and climate change. *Science*, 322(5902), 690-692.
- Qiang, L., & Cheng, J. (2021). Exposure to polystyrene microplastics impairs gonads of zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 263, 128161.
- Qiao, R., Sheng, C., Lu, Y., Zhang, Y., Ren, H., & Lemos, B. (2019). Microplastics induce intestinal inflammation, oxidative stress, and disorders of metabolome and microbiome in zebrafish. *Science of the Total Environment*, 662, 246-253.
- Réale, D., Garant, D., Humphries, M. M., Bergeron, P., Careau, V., & Montiglio, P. O. (2010). Personality and the emergence of the pace-of-life syndrome concept at the population level. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365(1560), 4051-4063.

- Réalıs-Doyelle, E., Cottin, N., Daufresne, M., Naffrechoux, E., Reynaud, S., & Guillard, J. (2023). Evolution of pace-of-life syndrome under conditions of maternal PCB contamination and global warming in early life stages of cold stenothermic fish (Arctic char). *Aquatic Toxicology*, 106396.
- Reyes-López, F. E., Aerts, J., Vallejos-Vidal, E., Ampe, B., Dierckens, K., Tort, L., & Bossier, P. (2018). Modulation of innate immune-related genes and glucocorticoid synthesis in gnotobiotic full-sibling European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) larvae challenged with *Vibrio anguillarum*. *Frontiers in immunology*, 9, 914.
- Roda, J. F. B., Lauer, M. M., Risso, W. E., & dos Reis Martinez, C. B. (2020). Microplastics and copper effects on the neotropical teleost *Prochilodus lineatus*: Is there any interaction?. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 242, 110659.
- Saładyga, M., Kucala, M., Adamski, M., Selvaraj, S., & Kaminski, A. (2023). Phytoremediation of a mixture of toxic cyanobacteria. Does phytoplankton composition affect the amount of toxins removed?. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 110158.
- Santos, D., Luzio, A., Félix, L., Cabecinha, E., Bellas, J., & Monteiro, S. M. (2022). Microplastics and copper induce apoptosis, alter neurocircuits, and cause behavioral changes in zebrafish (*Danio rerio*) brain. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 242, 113926.
- Schulte, P. M., Healy, T. M., & Fangue, N. A. (2011). Thermal performance curves, phenotypic plasticity, and the time scales of temperature exposure. *Integrative and comparative biology*, 51(5), 691-702.
- Shi, W., Han, Y., Sun, S., Tang, Y., Zhou, W., Du, X., & Liu, G. (2020). Immunotoxicities of microplastics and sertraline, alone and in combination, to a bivalve species: size-dependent interaction and potential toxication mechanism. *Journal of hazardous materials*, 396, 122603.

- Sigh, J., Lindenstrøm, T., & Buchmann, K. (2004). Expression of pro-inflammatory cytokines in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) during an infection with *Ichthyophthirius multifiliis*. *Fish & shellfish immunology*, 17(1), 75-86.
- Slotsbo, S., Heckmann, L. H., Damgaard, C., Roelofs, D., de Boer, T., & Holmstrup, M. (2009). Exposure to mercury reduces heat tolerance and heat hardening ability of the springtail *Folsomia candida*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 150(1), 118-123.
- Smith, S. D., McIntyre, P. B., Halpern, B. S., Cooke, R. M., Marino, A. L., Boyer, G. L., ... & Allan, J. D. (2015). Rating impacts in a multi-stressor world: a quantitative assessment of 50 stressors affecting the Great Lakes. *Ecological Applications*, 25(3), 717-728.
- Solomando, A., Cohen-Sánchez, A., Box, A., Montero, I., Pinya, S., & Sureda, A. (2022). Microplastic presence in the pelagic fish, *Seriola dumerili*, from Balearic Islands (Western Mediterranean), and assessment of oxidative stress and detoxification biomarkers in liver. *Environmental research*, 212, 113369.
- Sulukan, E., Baran, A., Kankaynar, M., Kızıltan, T., Bolat, İ., Yıldırım, S., ... & Ceyhun, S. B. (2023). Global warming and glyphosate toxicity (II): Offspring zebrafish modelling with behavioral, morphological and immunohistochemical approaches. *Science of The Total Environment*, 856, 158903.
- Sulukan, E., Baran, A., Şenol, O., Yıldırım, S., Mavi, A., Ceyhun, H. A., ... & Ceyhun, S. B. (2022). The synergic toxicity of temperature increases and nanopolystyrene on zebrafish brain implies that global warming may worsen the current risk based on plastic debris. *Science of The Total Environment*, 808, 152092.

- Sureda, A., Box, A., Enseñat, M., Alou, E., Tauler, P., Deudero, S., & Pons, A. (2006). Enzymatic antioxidant response of a labrid fish (*Coris julis*) liver to environmental caulerpenyne. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 144(2), 191-196.
- Svirčev, Z., Lujčić, J., Marinović, Z., Drobac, D., Tokodi, N., Stojiljković, B., & Meriluoto, J. (2015). Toxicopathology induced by microcystins and nodularin: A histopathological review. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 33(2), 125-167.
- Talukder, B., Ganguli, N., Matthew, R., Hipel, K. W., & Orbinski, J. (2022). Climate change-accelerated ocean biodiversity loss & associated planetary health impacts. *The Journal of Climate Change and Health*, 100114.
- Teng, J., Zhao, J., Zhu, X., Shan, E., Zhang, C., Zhang, W., & Wang, Q. (2021). Toxic effects of exposure to microplastics with environmentally relevant shapes and concentrations: Accumulation, energy metabolism and tissue damage in oyster *Crassostrea gigas*. *Environmental Pollution*, 269, 116169.
- Trestrail, C., Nuggeoda, D., & Shimeta, J. (2020). Invertebrate responses to microplastic ingestion: Reviewing the role of the antioxidant system. *Science of The Total Environment*, 734, 138559.
- Umamaheswari, S., Priyadarshinee, S., Kadirvelu, K., & Ramesh, M. (2021). Polystyrene microplastics induce apoptosis via ROS-mediated p53 signaling pathway in zebrafish. *Chemico-biological interactions*, 345, 109550.
- Velie, R. E., Poulos, H. M., & Green, J. M. (2023). Exploring lake user and manager knowledge of aquatic invasive species in New Hampshire freshwater lake systems, USA. *Journal for Nature Conservation*, 73, 126405.

- Volkoff, H. (2019). Fish as models for understanding the vertebrate endocrine regulation of feeding and weight. *Molecular and cellular endocrinology*, 497, 110437.
- Volkoff, H., & Rønnestad, I. (2020). Effects of temperature on feeding and digestive processes in fish. *Temperature*, 7(4), 307-320.
- Wang, Y., Jiang, R., Xie, J., Zhao, Y., & Li, F. (2020). Water resources management under changing environment: A systematic review. *Journal of Coastal Research*, 104(SI), 29-41.
- Weber, A., Jeckel, N., & Wagner, M. (2020). Combined effects of polystyrene microplastics and thermal stress on the freshwater mussel *Dreissena polymorpha*. *Science of the Total Environment*, 718, 137253.
- Wester, R. C., Quan, D., & Maibach, H. I. (1996). In vitro percutaneous absorption of model compounds glyphosate and malathion from cotton fabric into and through human skin. *Food and Chemical Toxicology*, 34(8), 731-735.
- Woolway, R. I., Kraemer, B. M., Lenters, J. D., Merchant, C. J., O'Reilly, C. M., & Sharma, S. (2020). Global lake responses to climate change. *Nature Reviews Earth & Environment*, 1(8), 388-403.
- Wright, S. L., & Kelly, F. J. (2017). Plastic and human health: a micro issue?. *Environmental science & technology*, 51(12), 6634-6647.
- Xiang, K., He, Z., Fu, J., Wang, G., Li, H., Zhang, Y., ... & Chen, L. (2022). Microplastics exposure as an emerging threat to ancient lineage: A contaminant of concern for abnormal bending of amphioxus via neurotoxicity. *Journal of Hazardous Materials*, 438, 129454.
- Xiang, Y., Song, Q., & Gu, W. (2020). Decontamination of surgical face masks and N95 respirators by dry heat pasteurization for one hour at 70 C. *American journal of infection control*, 48(8), 880-882.
- Xiong, F., Liu, J., Xu, K., Huang, J., Wang, D., Li, F., ... & Sun, R. (2022). Microplastics induce neurotoxicity in aquatic animals at environmentally

- realistic concentrations: A meta-analysis. *Environmental Pollution*, 120939.
- Xu, E. G., & Ren, Z. J. (2021). Preventing masks from becoming the next plastic problem. *Frontiers of environmental science & engineering*, 15(6).
- Xu, X., Yang, F., Zhao, L., & Yan, X. (2016). Seawater acidification affects the physiological energetics and spawning capacity of the Manila clam *Ruditapes philippinarum* during gonadal maturation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 196, 20-29.
- Yang, H., Xiong, H., Mi, K., Xue, W., Wei, W., & Zhang, Y. (2020). Toxicity comparison of nano-sized and micron-sized microplastics to Goldfish *Carassius auratus* Larvae. *Journal of hazardous materials*, 388, 122058.
- Yedier, S., Yaçmıkaya, S. K., & Bostancı, D. (2023). Exposure to polypropylene microplastics via diet and water induces oxidative stress in *Cyprinus carpio*. *Aquatic Toxicology*, 259, 106540.
- Yu, P., Liu, Z., Wu, D., Chen, M., Lv, W., & Zhao, Y. (2018). Accumulation of polystyrene microplastics in juvenile *Eriocheir sinensis* and oxidative stress effects in the liver. *Aquatic toxicology*, 200, 28-36.
- Yunes, J. S. (2019). Cyanobacterial toxins. In *Cyanobacteria* (pp. 443-458). Academic Press.
- Zhang, K., Hamidian, A. H., Tubić, A., Zhang, Y., Fang, J. K., Wu, C., & Lam, P. K. (2021). Understanding plastic degradation and microplastic formation in the environment: A review. *Environmental Pollution*, 274, 116554.
- Zhang, Y. K., Yang, B. K., Zhang, C. N., Xu, S. X., & Sun, P. (2022). Effects of polystyrene microplastics acute exposure in the liver of swordtail fish (*Xiphophorus helleri*) revealed by LC-MS metabolomics. *Science of the Total Environment*, 850, 157772.

- Zheng, J., Li, C., & Zheng, X. (2022). Polystyrene microplastic ingestion induces the damage in digestive gland of *Amphioctopus fangsiao* at the physiological, inflammatory, metabolome and transcriptomic levels. *Environmental Pollution*, 315, 120480.
- Zhu, B., & Georgian, S. E. (2014). Interactions between invasive Eurasian watermilfoil and native water stargrass in Cayuga Lake, NY, USA. *Journal of Plant Ecology*, 7(6), 499-508.
- Zi, J., Pan, X., MacIsaac, H. J., Yang, J., Xu, R., Chen, S., & Chang, X. (2018). Cyanobacteria blooms induce embryonic heart failure in an endangered fish species. *Aquatic toxicology*, 194, 78-85.

BÖLÜM 2

SUCUK, SALAM, SOSİS VE PASTIRMALARDA *SALMONELLA* SPP. VE *LİSTERİA MONOCYTOGENES* VARLIĞI İLE KİMYASAL KRİTERLERİNİN BELİRLENMESİ

Vet. Hek. Tayfun KESKİN¹, Prof. Dr. Gürkan UÇAR²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10453957>

¹Metro Türkiye Cash&Carry, Konya, Türkiye. tayfunkskn06@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0960-7824

²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Konya, Türkiye. gucar@selcuk.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-6774-5790

Yazar Notu: Bu çalışma ilk yazarın, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21212005 proje numarası ile desteklenen tezinden üretilmiştir.

1. GİRİŞ

Hayvanlardan elde edilen tüketime uygun ürünlerin tamamına hayvansal gıdalar denir. Et bu gıdaların temelini oluşturmaktadır. Et, yeterli olgunluğa erişmiş sağlıklı hayvanlardan (örneğin; sığır, koyun, keçi, manda, deve, domuz, kanatlı, su ürünleri ve av hayvanları gibi) tekniğine uygun şekilde elde edilen yenilebilir hayvansal dokulara denir (Aydemir Atasever 2011). Bilimsel anlamda ise et, büyük çoğunluğu kas doku olmak üzere bağ doku, epitel, kan, epitel, kemik, sinir, yağ ve bağ dokuları yapısında bulunduran hayvansal bir gıda olarak tanımlanır (Köseoğlu 2014).

Et ve et ürünleri yüksek kalite ve miktardaki proteini, mineral maddeleri, A ve B grubu vitaminlerini (tiyamin (B₁), riboflavin (B₂), niyasin (B₃), piridoksin (B₆), kobalamin (B₁₂), insan vücudu için elzem olan esansiyel yağ asitlerini (linoleik asit, linolenik asit) ve omega-3 ve omega-6 yağ asitlerini yeterli miktarda içermesi nedeniyle zengin bir gıda maddesidir (Öven 2017).

Et ve et ürünleri zengin bir besin kaynağı olmasının yanında çeşitli mikroorganizmaların kolayca bulaşabileceği ve hızla üreyip çoğalabileceği çok uygun bir yapıya sahiptir (Uysal 2015b).

Günümüzde gıda kaynaklı bakteriyel hastalıklar dünyanın en yaygın problemlerinden birini oluşturmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda hastalığa neden olan ve tüketime hazır gıdalarda önemli bir sorun oluşturan en önemli gıda kaynaklı patojenlerden ikisi *Salmonella spp.* ile *Listeria monocytogenes*'tir. *Salmonella spp.* ve *L. monocytogenes* ile kontamine olmuş gıdalardan kaynaklanan Salmonellozis ve Listeriozis, gıda zehirlenmeleri arasında dünyada en çok görülen hastalıklardandır. Gıda kaynaklı hastalıklar dünya çapında önemli bir halk sağlığı ve gıda güvenliği sorunu olarak kabul edilmektedir (İset 2016, Doğruer ve ark 2015).

Bu çalışmada her kesimin ulaşabileceği geniş ürün yelpazesi tercih edilmiştir. Türkiye'de tüketimi en fazla olan dana işlenmiş et ürünlerinin (sucuk, salam, sosis, pastırma) kalite derecesini (kimyasal, mikrobiyolojik)

tespit etmek amacıyla ayrıntılı analiz parametreleri (*Salmonella spp.*, *L. monocytogenes*, tuz, yağ, protein, nem, oranları ile ph seviyeleri) kullanılmıştır. Bu sayede dana işlenmiş et ürünlerinin halk sağlığı ve besin hijyeni açısından tüketime uygunluğu belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. İşlenmiş Et Ürünleri

İnsan sağlığı ve beslenmesinde, önemli bir role sahip olan et ve et ürünlerine duyulan talep gün geçtikçe artmaktadır. Tüketime hazır olan et ve et ürünleri artan nüfusun sağlıklı ve dengeli beslenebilmesi adına halk sağlığı ve gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır (Helvacıoğlu 2020).

Önemli bir besin kaynağı olan et, hem taze olarak hem de dayanıklılığı artırılarak, değişik lezzet ve aroma özellikleri kazandırmak amacıyla çeşitli teknolojik işlemlere tabi tutularak elde edilen yeni ürünler şeklinde tüketilmektedir ki bu şekilde üretilen yeni ürünlere işlenmiş et ürünleri denmektedir. Ülkemizde başta sucuk olmak üzere salam, sosis ve pastırma en çok üretilen ve tüketilen işlenmiş et ürünleridir (Bilge 2010).

1.1.1. Sucuk Tanım ve Genel Özellikleri

Fermente Sucuk ve ısıl işlem görmüş sucuk Türkiye’de üretilen iki farklı sucuk çeşididir. Türk Gıda Kodeksi Et ve Et Ürünleri Tebliği (2019)’ne göre fermente sucuk, büyükbaş ve küçükbaş hayvan etlerinin ve yağlarının kıyılarak lezzet vericiler ile karıştırıldıktan sonra doğal veya yapay kılıflara doldurularak belirli koşullarda fermantasyon ve kurutma işlemleri uygulanarak kesit yüzeyi mozaik görünümünde olan ısıl işlem uygulanmamış fermente et ürününü olarak tanımlanmıştır.

Aynı tebliğde ısıl işlem görmüş sucuk ise büyükbaş ve/veya küçükbaş hayvan etlerinin ve yağlarının veya kanatlı hayvan etleri ve yağlarının kıyılarak lezzet vericiler ile karıştırıldıktan sonra doğal veya yapay kılıflara doldurularak belirli koşullarda fermantasyon ve kurutma işlemleri uygulanarak kesit yüzeyi

mozaik görünümünde olan ısıtılmış et ürünü olarak tanımlanmıştır.

Türk Gıda Kodeksi Et ve Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre sucuğun genel özelliklerinden olan pH değeri en yüksek 5,4 olarak belirlenmiştir. Diğer yandan toplam et proteininin en az %16, kollajen miktarının ise toplam et proteinlerinin kütlelerinde en fazla %20 olması gerektiği bildirilmiştir. Nem miktarının toplam et proteini miktarına oranının 2,5'in altında bulunması gerektiği vurgulanmıştır. Yağ miktarının ise toplam et proteini miktarına oranı 2,5'in altında olması gerektiği ifade edilmiştir.

Isıtılmış sucuğun genel özellikleri ise pH en yüksek 5,6, toplam et protein miktarı en az %14, kollajen miktarının toplam et proteinine oranı en fazla %25, nem miktarının toplam et proteinine oranı 3,6'nın altında ve yağ miktarının toplam et proteinine oranı 2,5'in altında olması gerektiği belirtilmiştir (Et Ürünleri Tebliği 2019).

Türkiye'de sucukların üretimi hijyenik ve teknolojik kurallara bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bunun nedeninin standart olmayan yani bölgelere ve üreticilere göre değişkenlik gösteren üretim metotlarına ve işletme koşullarına bağlı olduğunu bildirilmiştir (Yamaner 2018).

1.1.2. Sucuk Üretiminde Hammadde Seçimi

Sucuk üretiminde et seçimi çok önemli olup, büyükbaş hayvanlar kesimden önce yorgun, huzursuz, susuz ve aşırı derecede aç bırakılmamış olmamalıdır. Aksi takdirde kesilen hayvanların etlerinde istenilen düzeyde pH düşüşü sağlanamayacağından yeterince olgunlaştırılmaz. Sucuk, olgunlaşmasını tamamlamış pH değeri 5,4-5,8 arasında olan etlerden yapılır. Sucuk üretiminde kullanılacak yağların seçimi de çok önemlidir. Sucuk hamuruna katılacak yağların işlenmeden önce -6/-12°C arasında veya daha düşük sıcaklık derecelerinde depolanması gerekmektedir (Bakanoğulları 2015). Sucuk üretim formülü Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1: Yüzde (%) sucuk üretim formülü.

Ürün	(Arslan 2016)	(Tekinşen ve Doğruer 2000)
Dana eti	76,0	88,0
Kuyruk yağı	24,0	12,00
Tuz	2,0	2,2
Sarımsak	2,0	1,5
Tatlı kırmızıbiber	2,0	1,0
Acı kırmızıbiber	0,8	0,5
Karabiber	0,5	0,5
Kimyon	1,0	1,5
Laktoz	0,3	0,5
Sodyum nitrit (E 250)	0,010	0,015
Sodyum nitrat	-	0,050
Starter kültür	0,025	-
Yenibahar	-	0,6
Zencefil	-	0,6

1.1.5. Salam Tanım ve Genel Özellikleri

Salam, büyükbaş ve küçükbaş hayvan gövde etlerinin veya bunların karışımlarının kemik, yağ, tendo, sinir ve kıkırdaklarından ayrılıp kıyıldıktan sonra, gerekli yardımcı maddelerin katılmasıyla hazırlanan et hamurunun, kılıflara doldurulması ve tiplerine uygun tarzda tütsülenip, suda pişirilmesiyle yapılan emülsifiye et ürünü olarak tanımlanmaktadır (Sezer ve ark 2013a).

Türk Gıda Kodeksi Et ve Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre emülsifiye et ürünü, evcil tırnaklı hayvan etlerinden veya kanatlı hayvan etlerinden emülsiyon işlemi uygulanarak elde edilen hamurun doğal veya yapay kılıflara doldurulup ısıtılarak uygulanmasıyla elde edilen et ürününü olarak tanımlanmaktadır.

Salam bir emülsifiye et ürünü olup, aynı tebliğe göre emülsifiye et ürünlerinin genel özellikleri, toplam et protein miktarı en az %10, nem miktarının toplam et proteinine oranı 6,5'in altında, yağ miktarının toplam et proteinine oranı 3,2'nin altında, toplam et proteinindeki kolajen bağ doku proteini oranı en fazla %25, et proteini hariç olmak üzere protein miktarı ve nişasta miktarı toplamı kütlege en fazla %5 olmalıdır (Et Ürünleri Tebliği 2019).

Türk Standartları Enstitüsü Salam Standardı (TS:979)'na göre salam, kasaplık büyükbaş ve/veya küçükbaş veya kanatlı hayvan karkas etleri ve yağlarının baharatlar, aroma vericiler (tütsüleme yapılmayacaksa tütsü aroması vb.), kıvam artırıcılar ve katkı maddeleri ile karıştırılıp emülsifiye edildikten sonra elde edilen hamura çeşni maddeleri katılıp, doğal veya yapay kılıflara doldurulup, tütsülenip tekniğine göre ısı işlem uygulanması daha sonra soğuk su duşu ile oda sıcaklığına kadar soğutulması ile elde edilen et ürünü olarak tanımlanmaktadır. Yapılış şekillerine ve bileşimlerine giren maddelerin türüne göre değişik isimler altında çeşitli salamlar üretilmektedir (Önen 2020).

Salam elde edildiği kasaplık hayvan türüne göre kırmızı et salami ve kanatlı eti salami olmak üzere gruplara ayrılmaktadır (Özünü 2019). Salam üretim formülü Tablo 2.'de verilmiştir.

Tablo 2: Salam üretim formülü.

Ürün	(Köseoğlu 2014)(kg)	(Tekinşen ve Doğruer 2000)(kg)
Et	90,00	80,00
Yağ	10,00	20,00
Buz	20,00	20,00
Nişasta	4,0	5,00
Tuz	2,0	2,0
Kırmızı biber (tatlı)	0,4	-
Karabiber	0,4	0,4
Sodyum polifosfat	0,3	0,3
Şeker	0,2	0,2
Sodyum askorbat	0,03	0,04
Sodyum nitrat	0,03	-
Sodyum nitrit	0,015	0,015
Kişiş	-	0,1
Hindistan cevizi	-	0,04
Zencefil	-	0,1

1.1.11. Sosis Tanım ve Genel Özellikleri

Dünya’da ‘sausage’ terimi altında birçok ürün olmasına rağmen Türkiye’de bu terim, emülsiyon teknolojisi kullanılarak elde edilen hamurun kılıflara doldurulmasından sonra dumanlama ve pişirme işlemleri uygulanmasıyla oluşan et ürünlerini kapsamaktadır. Salam üretim teknolojisi ile sosis üretim teknolojisi kullanılan hammadde ve katkı maddelerinin oran ve çeşitleri bakımından hemen hemen aynı olup bu ürünler dolduruldukları kılıfların kalibresine, şekil ve büyüklüklerine göre ayrılmaktadır. 18-32 kalibre

arasında olanlar sosis, 45-120 kalibre arasındakiler ise salam olarak adlandırılmaktadır. Genel olarak bileşim ve üretim teknolojisi farklılıkları ile birlikte günümüzde üretilen salam ve sosis çeşidi birkaç bini bulabilmektedir (Önen 2020).

Sosis, kasaplık büyükbaş ve küçükbaş hayvan gövde etlerinden hazırlanan sosis hamurunun uygun kılıflara doldurulması ve belli aralıklarla boğumlanarak şekil verilmesi, yöntemine göre tütsülenmesi ve haşlanması ile elde edilen emülsifiye et ürünüdür (Bayrak 2011). Sosis üretim formülü Tablo 3.'de verilmiştir.

Tablo 3: Yüzde (%) sosis üretim formülü.

Ürün	(Uğur ve ark 1998)	(Tekinşen ve Doğruer 2000)
Kasaplık hayvan eti	80-90	80,00
Kuyruk yağı	20-10	20,00
Patates nişastası	0,5	5,00
Kırmızıbiber	0,2-0,4	0,1
Karabiber	0,2-0,4	0,2
Kişişiş	0,1-0,2	0,1
Zencefil	0,1-0,2	0,1
Şeker	0,5	0,4
Nitrat	0,05	-
Askorbik asit	0,03	-
Tuz	2,5	2,0
Buz	20-30	20,00
Sodyum nitrit	-	0,015
Sodyum askorbat	-	0,03
Sodyum polifosfat	-	0,3

1.1.15. Pastırma Tanım ve Genel Özellikleri

Pastırma, kasaplık sığır karkaslarının belirli bölgelerinden usulüne uygun olarak ayrılan etlerin, bir veya iki aşamada tuzlanması, baskılanması, kurutulması, izin verilen katkı maddeleri ile hazırlanıp çemenlenmesi ve yeniden kurutulması ile elde edilen kemiksiz et ürünüdür (Tekinşen ve Doğruer 2000, Doğruer ve Telli 2021).

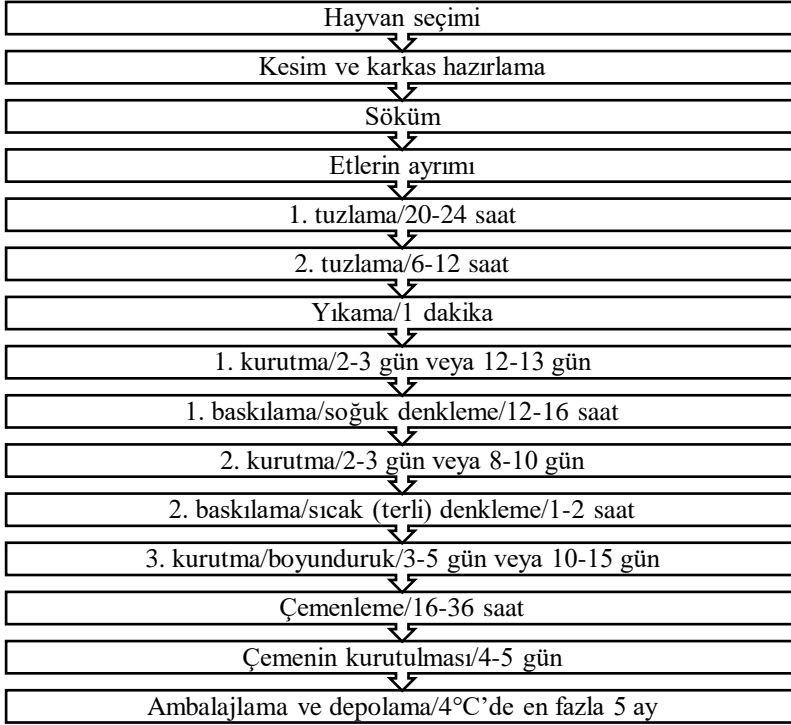
Türk Gıda Kodeksi Et ve Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre pastırma, büyükbaş hayvan karkaslarından usulüne göre ayrılan parça etlerin teknolojisine uygun olarak kürlenme ve yıkama işlemlerinden sonra baskılama ve kurutma işlemlerine tabi tutulup, çemenlendikten sonra yeniden kurutulması ile elde edilen ısıtma işlemi uygulanmamış kürlenmiş ve kurutulmuş et ürünü olarak tanımlanmaktadır.

Ayrıca yine aynı tebliğe göre pastırmanın genel özellikleri arasında çemen hariç olmak üzere nem en fazla %50, çemen hariç tuz miktarı en fazla %10, pH değeri en fazla 6,0 ve çemen miktarı kütleye en çok %10 olmalıdır (Et Ürünleri Tebliği 2019).

Etin su tutma kapasitesi pH ile doğrudan ilişkili olduğu için pastırmalık etlerin kurutulması işleminde pH çok önemli bir yere sahiptir. Pastırma üretiminde kullanılacak ette en uygun pH aralığının 5,4-5,8 olduğu bildirilmektedir (Öztan 2005). Pastırma üretiminde yüksek pH değerlerine sahip etlerin kullanılması durumunda suyun uzaklaşması zorlaşmakta (su tutma kapasitesi artmakta) ve aw (su aktivitesi) değeri yüksek olmaktadır. Ayrıca bu tip hammaddelerin kullanılması halinde kür karışımı ete yavaş bir şekilde difüze olmakta ve üretimin süresi uzamaktadır (Kaya ve Kaban 2010, Batman 2016).

Ülkemizde pastırma üretiminin büyük bir çoğunluğunda, henüz modern teknolojik imkânlardan tam olarak yararlanılamamaktadır. Pastırma üretimi çoğunlukla küçük işletmelerde, geleneksel yöntemlerle, bu konuda tecrübeli kişilerin bilgi ve becerisine bağlı olarak ve doğal koşullarda

gerçekleştirilmektedir. Bu durum üretimin mevsimlik olmasına, kalite ve hijyende sorunlara ve standardizasyon eksikliğine neden olmaktadır (Yıldırım 2016). Pastırma üretim şeması Şekil 1.'de verilmiştir.



Şekil 1: Pastırma üretim şeması (Toy 2020)

1.2. Gıda Kaynaklı Patojenler

Gıda güvenliği problemi ve gıda kaynaklı patojenler dünya çapında artan önemli bir halk sağlığı sorunudur (Zhao ve ark 2001, Kawasaki ve ark 2005). Son yıllarda, gıda kaynaklı patojenik mikroorganizmaların neden olduğu gıda güvenliği sorunları yılda 350 binden fazla ölüme yol açmıştır. İnsan sağlığına ciddi zararlar veren ve binlerce insanın hastalanmasına yol açan, tüm dünyaya geniş ölçüde yayılmış ve her yıl çok büyük ekonomik kayıplara yol açan gıda kaynaklı patojenik bakteriler büyük bir risk oluşturmaktadır (Hu ve ark 2018).

Taze et, fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeni ile mikrobiyolojik bozulmalara karşı duyarlı besinlerden biridir. Genel olarak karkasların, kas yüzeyleri steril olarak kabul edilmektedir. Ancak kesim ve parçalama süresince karkas, hayvanın derisi, dışkıları, gastrointestinal içerik, kontamine alet ve ekipmanlar, toprak, hava, su, işçilerin elleri ve giysileri ile kontamine olabilmektedir. Kontaminasyon üretim süresince de devam edebilmektedir. Bu problemlerin önlenmesi için et üretiminin işlem basamaklarında gerekli hijyenik şartların sağlanması gerekmektedir. Hijyenik koşullar sağlanmadığında, gıda kaynaklı hastalık ve zehirlenmeler yönünde bir riskle karşılaşılması kaçınılmaz olmaktadır (Aydemir Atasever 2011).

Et ve et ürünlerinin mikrobiyal olarak bozulmasında bakteri türü, suyu ve sayısı başlıca rol oynamaktadır. Et ve et ürünlerinin tüketimi sonucu halk sağlığı ve gıda güvenliği açısından risk oluşturabilecek önemli patojen mikroorganizmalar arasında *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *L. monocytogenes* yer almaktadır (Aydemir Atasever 2011).

Salmonella spp. ve *Listeria monocytogenes*, gıda kaynaklı infeksiyon ve intoksikasyonların sebebi olarak dünyada ilk sıralarda yer almaktadır (Karou ve ark 2013).

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmelik (2011)'ine göre bazı et ürünleri için belirlenen patojen mikroorganizmalar Tablo 4.'de verilmiştir.

Tablo 4: Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmelik (2011)'ine göre bazı et ürünleri için belirlenen patojen mikroorganizmalar.

Et ürünü	Mikroorganizma
Isıl işlem görmemiş et ürünleri	
➤ Pastırma	<i>Salmonella spp.</i>
➤ Fermente sucuk	<i>Salmonella spp.</i> <i>L. monocytogenes</i>
Isıl işlem görmüş et ürünleri	
➤ Sucuk, sosis, salam vb.	<i>Salmonella spp.</i> <i>L. monocytogenes</i>

1.2.1. *Salmonella spp.* Genel Özellikleri

Salmonella, uzun zamandan beri önemli gıda kaynaklı patojenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Salmonellozis görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır. Kontamine hayvanlar veya onların et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri ve yumurtaları gibi ürünleri insanlarda salmonellozis için ana bulaşma kaynağıdır (Kawasaki ve ark 2005). *Salmonella*, et ve et ürünlerinde gıda kaynaklı bakteri salgınlarına neden olan en sık bildirilen en önemli gıda kaynaklı patojenlerden biridir (Ghassan ve ark 2010, Ducic ve ark 2016, Telli ve ark 2018).

Salmonella insan ve hayvanların bağırsak florasında yer alan bir bakteridir (Ford ve ark 2016). *Salmonella*'nın en önemli iki kaynağı insan ve hayvanlardır. Bu iki kaynağa ait dışkı veya kanalizasyon suları ile gıda kaynaklarının kontaminasyonu söz konusu olabilmektedir. Bunun dışında etken enfekte hayvanlardan doğrudan hayvansal gıdalara bulaşabilmektedir (Erol 2007, Telli ve ark 2018).

Salmonella'nın neden olduğu hastalık (salmonellozis), genellikle 4-7 gün sürmekte ve çoğu kişi tedavi olmadan iyileşebilmektedir. *Salmonella* türleri başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere yüksek morbidite ve

mortaliteye neden olarak günümüzde küresel bir sorun olarak devam etmektedir (Gökmen ve ark 2016).

Salmonella enfeksiyonları uzun zamandır bilim adamları, doktorlar ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) için bir önemli bir endişe kaynağı olmuştur. 1960'ların sonlarında, tifo hastalığının yanında, gıda kaynaklı ya da insandan insana yetersiz hijyen uygulamaları yoluyla geçebilen çok sayıda salgın ortaya çıkmıştır. Tifo hastalığının belirtileri arasında, ishal ve septisemi bulunur (Danielle 2006). Nadiren, septisemi ve artrit'e ek olarak mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, diyare, karın krampları ve ateş yer alır (Ghassan ve ark 2010).

Salmonella türleri gıda endüstrisi ve halk sağlığı için ciddi güvenlik endişeleri oluşturan patojen mikroorganizmadır. Bu patojen, çok çeşitli yabani ve evcil hayvanların, özellikle de insan tüketimine yönelik olan hayvanların gastrointestinal sistemlerine yerleşir. Araştırmalar, bakterilerin insanlara bulaşmasında süt, sığır eti gibi diğer hayvansal kaynaklı gıdaların etkili olduğunu göstermektedir (Pamuk ve Sırıken 2018). Karkaslar ve taze et dahil olmak üzere hayvansal ürünler, mikroorganizmalarla kolayca kontamine olabilir ve uygun şekilde işlenmez ve korunmazsa, mikroorganizmaların büyümelerini için ideal bir ortam oluştururlar (Sırıken 2004).

1.2.3. *Listeria monocytogenes* Genel Özellikleri

Listeriosis, özellikle *L. monocytogenes*'in neden olduğu gıda kaynaklı bir hastalık olup, dünya çapında önemli halk sağlığı ve gıda güvenliği sorunu olarak kabul edilmektedir. Listeriosis vakalarının, buzdolabı sıcaklığında muhafaza edilen ve yüksek düzeyde *L. monocytogenes* ile kontamine olmuş hazır gıdaların tüketimi sonucu meydana geldiği ileri sürülmektedir (Chan ve Wiedmann 2008). *L. monocytogenes* çeşitli işlenmiş ve işlenmemiş gıdalarda bulunabilmektedir. Bunlar çeşitli et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri, sebzeler ile balık ve deniz ürünleridir (Rocourt ve Cossart 1997, Wadud ve ark 2010). Listeriosis'e neden olan *L. monocytogenes*, doğal ortamda yaygın olarak bulunan psikrotrofik bir patojendir. *L. monocytogenes* kesim, işleme ve üretim

sırasında et ve et ürünlerini kontamine edebilir. İnsanlarda listeriozis, immün sistemi baskılanmış insanlar, hamile kadınlar ve yeni doğanlar gibi yüksek riskli gruplarda görülebilir. Hastalık, sağlıklı kişilerde de ortaya çıkabilir (Çolak ve ark 2007). *L. Monocytogenes*, toprakta saprofit olarak yaşamaktadır, ancak duyarlı insan veya hayvanlar tarafından gıda veya yemler vasıtasıyla sindirim sistemine alındıktan sonra patojene dönüşme kabiliyeti bulunmaktadır (Freitag ve ark 2009).

Listeria monocytogenes, gıdaların hazırlanması sırasında çapraz kontaminasyon ile gıdalara bulaşabilmektedir. Bu kapsamda özellikle gıda işletmelerinde kirli temiz ayırımına uyulması buna göre hammaddeler ile işlenmiş ürünlerin birbirinden ayrılması, hammaddelerin kontaminasyonunun engellenmesi, işletmede ürün işlemenin her aşamasında (toplama, işleme, taşıma ve satış esnasında) hijyen kurallarına uyulması gerekmektedir (Yerlikaya 2015). Gıdalarda *Listeria monocytogenes*'in belirlenmesinde sıfır tolerans koşulu izlenerek mikroorganizma sayımı yerine 25 g örnekte var/yok testi uygulanmaktadır (Tunail 2000).

1.3. İşlenmiş Et Ürünlerinde Kimyasal Kalite Kriterleri

İşlem görmüş et ürünlerinin kimyasal kalitesi, Türk Gıda Kodeksi Et, Hazırlanmış Et Karışımları ve Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre standardize edilmiştir. Söz konusu tebliğe göre örneklerin tuz, yağ, protein, ph ve nem değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Türk Gıda Kodeksi Et ve Et Ürünleri Tebliği işlenmiş et ürünleri kimyasal kriterleri (Et Ürünleri Tebliği 2019).

Nitelik	Sucuk	Isıl işlem görmüş sucuk	Sosis	Salam	Pastırma
pH	<5,4	<5,6	-	-	<6,0
Nem/toplam et protein oranı	<2,5	<3,6	<6,5	<6,5	Çemen hariç <%50
Yağ miktarı/toplam et protein oranı	<2,5	<2,5	<3,2	<3,2	-
Tuz	-	-	-	-	Çemen hariç <%10
Protein	>%16	>%14	>%10	>%10	-

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Numunelerin Temini

Bu araştırmada, numune olarak tüketime hazır dana etinden hazırlanmış ürünler (sucuk, salam, sosis ve pastırma) kullanılmıştır. Numuneler süper marketlerden temin edilmiştir. Her ürün başına 60 numune toplam 240 numune kullanılmıştır. Numuneler laboratuvara aseptik şartlarda ve soğuk zincir altında getirilmiştir.

2.2. Mikrobiyolojik Analizler

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği (2011)'ne göre ısıl işlem görmüş ve ısıl işlem görmemiş et ürünlerinde *Salmonella spp*, *Listeria monocytogenes* gibi patojenlerin gıdalarda (25g/25ml) bulunmasına izin verilmez yani sıfır tolerans koşulu izlenmektedir. Bu nedenle bu tür patojenler için genellikle var/yok testleri uygulanmaktadır (Tunail 2000).

2.2.1. *Salmonella spp.* İzolasyon ve İdentifikasyonu

Salmonella spp.'nin klasik kültür tekniği ile izolasyonunda ISO 6579:2002 metodu uygulanmıştır.

2.2.2. *Listeria monocytogenes* İzolasyon ve İdentifikasyonu

L. monocytogenes'in klasik kültür metodu ile izolasyonunda, ISO (The International Organization for Standardization) 11290:2004 tekniği kullanılmıştır.

2.3. Kimyasal Analizler

Numunelerin tuz tayini (Kirk ve Sawyer 1991) bildirdiği şekilde, yağ, nem ve protein Tayini (AOAC 2000) yöntemine göre ve pH Tayini ise kalibre edilen pH metre (testo, Almanya) yardımıyla yapılmıştır.

2.4. İstatiksel Analizler

Çalışma şansa bağlı tam bloklar deneme planına göre kurulmuş ve yürütülmüştür. Araştırma sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS Statistics 20 Paket Programı kullanılmıştır. (Saimatı 2018).

3. BULGULAR

Bu araştırmada Türkiye'de 2020 yıllarında tüketime sunulan 240 adet örnek (60 sucuk, 60 sosis, 60 salam ve 60 pastırma) mikrobiyolojik açıdan *Salmonella spp.* ve *Listeria monocytogenes* varlığı, kimyasal açıdan ise tuz, yağ, protein, nem oranları ile pH seviyeleri yönünden incelenmiştir.

3.1. İşlenmiş Et Ürünleri Örneklerinde *Salmonella spp.* Tespiti

İncelemeye alınan örneklerden 9 sucuk, 7 sosis, 7 salam ve 3 pastırma örneğinde *Salmonella spp.* varlığı saptanmıştır.. İncelenen et ürünü örneklerindeki *Salmonella spp.* varlığının yüzde olarak dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Et ürünlerinde toplam pozitif *Salmonella spp.* sayısı.

Ürün	Örnek Sayısı	Pozitif Örnek Sayısı	Pozitif Örnek %
Sucuk	60	9	15,00
Sosis	60	7	11,66
Salam	60	7	11,66
Pastırma	60	3	5,00
Toplam	240	26	10,83

3.2. İşlenmiş Et Ürünleri Örneklerinde *Listeria monocytogenes* Tespiti

Numunelerin 7 sucuk, 5 sosis, 6 salam ve 2 pastırma örneğinde *Listeria monocytogenes* varlığı saptanmıştır. Et ürünlerinde toplam pozitif *Listeria monocytogenes* sayısı Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Et ürünlerinde toplam pozitif *Listeria monocytogenes* sayısı.

Ürün	Örnek Sayısı	Pozitif Örnek Sayısı	Pozitif Örnek %
Sucuk	60	7	11,66
Sosis	60	5	8,33
Salam	60	6	10,00
Pastırma	60	2	3,33
Toplam	240	20	8,33

3.4. İşlenmiş Et Ürünleri Örneklerinde Kimyasal Analiz Değerleri

Araştırılan işlenmiş et ürünlerine ait numune analiz sonuçları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: İşlenmiş et ürünü örneklerinin ortalama kimyasal parametre değerlerinin sonuçları.

		Sucuk	Salam	Sosis	Pastırma
Tuz (%)	min	2,67±0,12	1,66±0,13	2,17±0,08	4,01±0,18
	ort	3,51±0,29	2,09±0,10	2,40±0,20	4,50±1,08
	max	4,34±0,27	2,58±0,23	2,62±0,06	10,94±2,04
Yağ (%)	min	24,32±0,16	8,57±0,23	11,49±0,9	5,54±0,15
	ort	32,43±0,51	15,43±0,47	19,53±1,13	7,80±0,26
	max	40,79±0,63	24,01±0,59	29,87±0,15	10,58±0,21
Protein (%)	min	13,01±0,31	9,60±0,15	10,88±0,46	25,86±0,70
	ort	23,49±0,28	11,65±0,65	12,98±0,19	32,72±1,52
	max	31,80±0,11	13,57±0,41	14,05±0,25	39,83±0,85
pH	min	4,69±0,05	5,12±0,33	5,23±0,24	5,29±0,03
	ort	5,49±0,04	6,28±0,17	6,08±0,12	5,75±0,05
	max	6,22±0,01	6,90±0,20	6,53±0,05	6,44±0,06
Nem (%)	min	20,73±0,25	60,62±1,5	61,28±0,75	40,36±0,62
	ort	36,20±1,03	64,86±0,78	65,20±0,91	47,39±0,97
	max	53,68±0,42	69,97±0,33	72,56±0,43	55,12±1,23

4. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde geleneksel ve teknolojik olarak sıkça üretilen ve tüketilen bir besin maddesi olan sucuk, salam, sosis ve pastırmanın mikrobiyal ve kimyasal kalitesinin belirlenmesidir. Türk Gıda Kodeksi Et, Hazırlanmış Et Karışımları ve Et Ürünleri Tebliği (2019) dikkate alınarak, Türkiye’de tüketime sulunan işlenmiş et ürünlerinin hijyen (*Salmonella spp.* ve *Listeria monocytogenes*) ve kalite derecesi (tuz, yağ, protein, pH ve nem) yönünden tespiti yapılmıştır. Yapılan analiz sonuçlarına göre elde edilen veriler aşağıda özetlenmiştir.

4.1. İşlenmiş Et Ürünleri Örneklerinde *Salmonella spp.* Varlığı

İncelemeye alınan 240 adet örnekten (60 sucuk, 60 sosis, 60 salam ve 60 pastırma) 9 adet (%15,00) sucuk, 7 adet (%11,66) sosis, 7 adet (%11,66) salam ve 3 adet (%5,00) pastırma örneğinde *Salmonella spp.* varlığına rastlanmıştır. İncelenen tüm et ürünleri göz önüne alındığında örneklerin 26 adet (%10,83)'inin *Salmonella spp.* ile kontamine olduğu gözlemlenmiştir.

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği (2011) limitlerine göre gıdaların 25 g/mL'sinde *Salmonella spp.* bulunmaması gerekmektedir.

Bu araştırmada, sucuk örneklerinin %15'inde *salmonella spp.* tespit edilmiştir. Uysal (2015a) sucuklarda *salmonella spp.* ile ilgili sonuçları (%12), çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Kontaminasyonun yüksek çıkması işletme hijyeni, üretim tekniklerindeki farklılık, üretim sonrası kontaminasyon, muhafaza şartları ve yetersiz personel hijyeni ile açıklanmaktadır. Diğer yandan bazı araştırmacıların Sırıken (2004) (%7), Erdoğan ve Ergün (2005)(%1,66), Kök ve ark (2007)(%5), Öksüztepe ve ark (2011)(%3), Sezer ve ark (2013a)(%6,66), Ertaş ve ark (2014)(%4), Büyükkunal ve ark (2016)(%1,52) ve Pamuk ve Sırıken (2018)(%3) sucuklarda *salmonella spp.* ile ilgili sonuçları, çalışmamızın sonuçlarından düşük bulunmuştur. Bunun nedeni olarakta alet-ekipmanların temizlik ve dezenfeksiyon işleminin daha iyi yapıldığı, üretimde çalışan personelin temizlik ve hijyen kurallarına çoğunlukla uyduğu düşünülmektedir. Yine sucuk örneklerinde *salmonella spp.* ile çalışmada Gökmen ve ark (2016)(%0) bulgulara rastlamamışlardır. Bulgulara rastlanmayan örneklerde, hijyenik koşulların sağlandığı, üretim kalitesinin iyileştirildiği, gerekli önlemlerin alınarak üretim ve muhafaza koşullarının oluşturulduğu akla gelmektedir.

Bu araştırmada, salam örneklerinin %11,66'sında *salmonella spp.* tespit edilmiştir. Uysal (2015a) salamlarda *salmonella spp.* ile ilgili bulguları (%13), araştırmamızdaki bulgular ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Bulgulardaki benzerliğin satış ve üretim yerlerinde uygulanan hijyen standartlarından, sonrası kontaminasyondan ve üretilen hammaddeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Karmi (2013) salamlarda *salmonella spp.* ile ilgili yaptığı çalışmadaki sonuçlar (%26), araştırmamızdaki sonuçlardan yüksek çıkmıştır. Bunun temelinde, üretim koşulları ile üretim yapan personelin hijyenik durumu, muhafaza koşulları, numune alma zamanındaki (mevsimsel) ve coğrafi farklılıktan, alınan örneklerin orijininin, satışa sunuş şeklinden (ambalajlı, açık), örnekleme ve üretim tekniklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bu araştırmada, sosis örneklerinin %11,66'sında *salmonella spp.* tespit edilmiştir. Kalantari ve ark (2012)(%0), Modzelewska-Kapitula ve Maj-Sobotka (2014)(%0), Trimoulinaud ve ark (2017)(%8,37), Aras ve Çetin (2019)(%1,33), sosis örneklerindeki sonuçları, araştırmamızdaki sonuçlardan daha düşük çıkmıştır. Söz konusu araştırma sonuçlarının hijyenik kurallara, üretim işleme, taşıma, pazarlama ve ısıl işlem uygulamalarına daha uygun olarak üretildiği gözlenmiştir. Kahraman ve Aydın (2009)(%10,85), Uysal (2015a)(%13) sosilerde *salmonella spp.* ile ilgili sonuçları, araştırmamızdaki sonuçlara benzerlik göstermektedir. Gözlemlenen bu benzerlik üretiminde kullanılan etin mikrobiyal kalitesi, hazırlama sırasında oluşan kontaminasyon ve muhafaza sırasındaki hijyenik koşulların benzerliğinden kaynaklanmış olabilir. Bazı araştırmacıların sonuçları ise (Elmalı ve ark (2005)(%17,14), Mrema ve ark (2006)(%20), Martın ve ark (2011)(%23,68)), araştırmamızın sonuçların yüksek çıkmıştır. Yüksek sonuçlar; işletmenin fiziksel yapısı, ürün işleme politikası, işletmede kullanılan alet ekipmanın özellikleri, çalışanların hijyen bilgisi, kullanılan paketleme materyali gibi pek çok faktörden kaynaklanmış olabilir.

Bu araştırmada, pastırma örneklerinin %5'inde *salmonella spp.* tespit edilmiştir. Pastırma örneklerindeki sonuçlarımız, bazı araştırmacıların (Büyükcü ve ark (2016) (%4,55) ile uyumlu bazı araştırmacılarından (Aksu ve

ark (2001)(%0), Karabıyıklı ve ark (2015)(%0)) sonuçlarından yüksek çıkmıştır. Bazı araştırmacıların *Salmonella spp.* ile ilgili sonuçların araştırmamızda saptanan sonuçlardan daha düşük tespit edilmesi; hijyen koşullarına dikkat edilmesi, çapraz kontaminasyondan kaçınılması ve pişirme işlemi sonrası uygun şartlarda muhafaza edilmesi sayılabilmektedir. Bazı araştırmacı sonuçları ile benzer olması ise yetersiz sanitasyon uygulamaları, yetersiz ısı işlemleri uygulamaları akla gelmektedir.

Isıl işlem görmüş sucuk, salam ve sosis genel olarak yağlı et ürünleri olarak kabul edilmekte olup, yağın ise ısıtma işlemi uygulanmış et ürünleri üretim sürecinde bariyer etkisi oluşturarak, ısının etkisini engelleyebildiği belirtilmektedir. Bu nedenle ısıtma işlemi uygulanmış et ürünleri üretiminde *Salmonella spp.* riski olabilmektedir (Kara ve Akkaya 2010).

Ayrıca, buzdolabı sıcaklığının mikroorganizmalar üzerinde önemli baskılayıcı etkisi mevcuttur. Süpermarket ve benzeri satış yerlerinden toplanan örnekler daha düşük kontaminasyon oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu durumun sebebi olarak, süpermarket ve diğer ticari satış yerlerinde ürünlerin kesintisiz olarak soğutulması diğer bir deyişle soğuk zincirin kırılmadığı gösterilmiştir (Ulloa ve ark 2010).

Salmonella spp. prevalansına etki eden diğer önemli faktörün coğrafi farklılık (Dong ve ark 2014) ve mevsim olduğu bildirilmekte, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde oranların nispeten daha yüksek olduğu kaydedilmektedir (Ulloa ve ark 2010). Uygun olmayan çalışma şartlarının kontaminasyon oranlarında artışa sebep olmaktadır (Abdellah ve ark 2008).

4.2. İşlenmiş Et Ürünleri Örneklerinde *Listeria monocytogenes* Varlığı

İncelemeye alınan 240 adet örnekten (60 sucuk, 60 sosis, 60 salam ve 60 pastırma) 7 adet (%11,66) sucuk, 5 adet (%8,33) sosis, 6 adet (%10,00) salam ve 2 adet (%3,33) pastırma örneğinde *L. monocytogenes* varlığı tespit edilmiştir. İncelenen tüm et ürünleri göz önüne alındığında örneklerin 20 adet (%8,33)'inin *L. monocytogenes* ile kontamine olduğu tespit edilmiştir.

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği (2011)'ne göre gıdaların 25 g/mL *L. monocytogenes* bulunmaması gerekmektedir.

Bu araştırmada, sucuk örneklerinin %11,66'sında *L. monocytogenes* tespit edilmiştir. Sancak ve ark (2007)(%0)(ambalajlanmış), Kök ve ark (2007)(%4), Öksüztepe ve ark (2011)(%4), Uysal (2015a)(%4), Büyükuinal ve ark (2016)(%1,52), Gökmen ve ark (2016)(%0), Pamuk ve Sırıken (2018)(%0)'in sucuk örneklerindeki *L.monocytogenes* sonuçları, araştırmamızdaki sonuçlardan düşük çıkmıştır. Gıda üretimi, dağıtımı ve depolama zinciri boyunca iyi üretim uygulamaları, uygun temizlik, sanitasyon ve hijyen programları ve etkili sıcaklık kontrolünün daha iyi yapıldığı anlaşılmaktadır. Bazı araştırmacıların sonuçları ise (Barut ve Ateş (2004) (%17), Berктаş ve ark (2006) (%31,6), Sancak ve ark (2007) (%15) (ambalajlanmamış)), sonuçlarımızdan yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni olarak, kesimhanelerde hijyenik koşullar iyileştirilmediği, özellikle çapraz kontaminasyon kontrol altına alınmadığı, yüzey, alet ve ekipmanın temizlik ve dezenfeksiyonu etkin bir şekilde yapılmadığı akla gelmektedir. Araştırmamızdaki sucuk örneklerindeki *L. monocytogenes* ise Çolak ve ark (2007)(%11,6), Sezer ve ark (2013a)(%10), Yalçın ve Can (2013)(%11,6)'nın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Üretiminde kaliteli ham madde kullanılmadığı, üretimde gerekli hijyenik tedbirlerin alınmadığı ve muhafaza koşullarının uygunluğuna dikkat edilmediği ve standartlara uygun ürün elde edilmediği düşünülmektedir.

Bu araştırmada, sosis örneklerinin %8,33'ünde *L. monocytogenes* tespit edilmiştir. Mena ve ark (2004) (%3,7), Sancak ve ark (2007) (%5)(ambalajlanmış), Rossi ve ark (2011)(%3,75), Modzelewska-Kapitula ve Maj-Sobotka (2014)(%1,8)(ısıl işlem görmüş), Uysal (2015a)(%2), Trimoulinard ve ark (2017)(%5,9), Benhalima ve ark (2019)(%2,22)'nin sosis örneklerinde *L. monocytogenes* ile sonuçları, araştırmamızdaki sonuçlardan düşük çıkmıştır. Yeterli ısıl işleme uygulamalarına ve hijyenik

üretim/depolama ve satış kurullarına daha fazla uyulduğu anlaşılmaktadır. Araştırmamızın sonuçları, Bozkurt (2003) (%12), Alişarlı ve ark (2005)(%12), Becker ve ark (2006)(%9,23), Berktaş ve ark (2006)(%27,3), Sancak ve ark (2007) (%25)(ambalajlanmamış), Martın ve ark (2011)(%15,8), Modzelewska-Kapitula ve Maj-Sobotka (2014)(%26,1)(ısıl işlem görmemiş)'nin sonuçlarından yüksek, Rodrigues ve ark (2018)(%8,16)'nin sonuçlarına benzer olduğu gözlenmiştir. Sonuçların yüksek olmasının sebepleri olarak; ürünlerin üretimi, işleme, taşıma ve pazarlama aşamalarında sanitasyon koşullarının yeterli olmadığı, üretim aşamasında uygulanan ısıl işlemin yetersiz olduğu veya ısıl işlem uygulamasında yanlış tekniklerin kullanıldığı, ürünlerin üretim veya satışa sunum aşamalarında muhafazası için alınan önlemlerin (soğutma, saklama koşulları ve ambalajlama gibi) yetersiz olduğu akla gelmektedir.

Bu araştırmada, salam örneklerinin %10,00'unda *L. monocytogenes* tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuç Bozkurt (2003)(%0), Martins ve Germano (2011)(%6,2), Uysal (2015a)(%1)'in sonuçlarından yüksek, Alişarlı ve ark (2005)(%16)'nin sonuçlarından düşük ve Sancak ve ark (2007)(%10)(ambalajlanmamış) sonuçlarına benzer sonuçlar bulunmuştur. Araştırma sonuçlarımızın diğer araştırmacıların sonuçlarından yüksek çıkmasının nedenleri olarak; üretim koşulları ile üretim yapan personelin hijyenik durumu, muhafaza koşulları, örneklerin farklı kaynaklardan sağlanmaları ve üretim tekniklerinin farklı olmasının rol oynayabileceği düşünülmektedir.

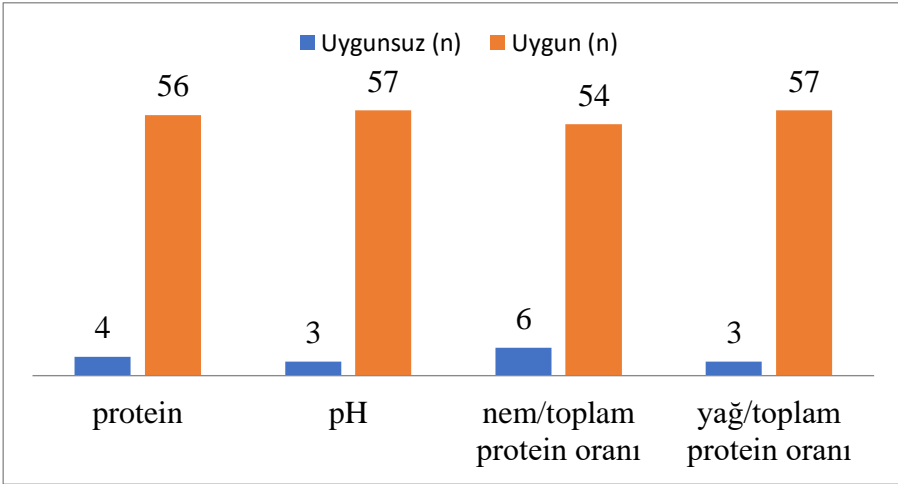
Bu araştırmada, pastırma örneklerinin %3,33'ünde *L. monocytogenes* tespit edilmiştir. Pastırma örneklerinde *L. monocytogenes* tespiti ile ilgili çalışmalarda Aksu ve ark (2001)(%0), Yıldırım (2016)(%1,33)'in sonuçları, araştırmamızın sonuçlarından düşük, Büyükcü ve ark (2016)(%3,03) sonuçlarına benzer olduğu tespit edilmiştir. Sonuçların yüksek çıkmasına neden olarak çiğ etin kalitesi, tuzlama işlemi, saklama koşulları ve üretim sürecinde patojenlerin üremesinin/canlılığının önlenememesi sayılabilmektedir.

4.3. Sucuk Üretiminde Kimyasal Analiz Sonuçları

İncelenen sucuk örneklerinde tuz; min %2,67, max %4,34, ort %3,51, yağ; min %24,32, max %40,79, ort %32,43, protein; min %13,01, max %31,80, ort %23,49, pH; min 4,69, max 6,22, ort 5,49 ve nem; min %20,73, max %53,68, ort %36,20 oranlarında belirlenmiştir.

TS 1070 sucuk standardına göre sucukların nem oranı en çok %40, tuz oranı en çok %5,00 pH değeri 5,4-5,8 olmalıdır (Anonim 1997). Türk Gıda Kodeksi, Et Ürünleri Tebliği (2012)'ne göre sucukta bulunacak maksimum yağ oranı %40'tır. Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise ısıtılmış sucukta toplam protein en az %14,00, nem miktarının toplam et proteinine oranı 3,6'nın altında, yağ miktarının toplam et proteinine oranı 2,5'in altında ve pH değeri en yüksek 5,6 olarak standardizasyonu yapılmıştır.

Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde belirtilen standartlara uymayan uygunsuzluklar Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Sucuk analiz sonuçları. (n=60)

İncelenen sucuk örneklerinde tuz miktarı min %2,67, max %4,34, ort %3,51 olarak analiz edilmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde ısıtılmış sucuk için belirlenen bir tuz miktarı standardı belirtilmemiştir. Fakat bir

standart/zorunluluk olmamasına rağmen TS 1070'e göre sucuklarda tuz oranı en çok %5 olmalıdır. Bu araştırma sonuçları Atasever ve ark (1998), Erdoğan ve ark (2005), Işıksal (2006), Ercoşkun ve ark (2010), Öksüztepe ve ark (2011), Sezer ve ark (2013b), Saraç (2019), Yeşilirmak (2019)'ın sonuçları ile uyumlu, Toptancı (2007), Yürür (2007), Toptancı ve Ercoşkun (2017)'un sonuçlarından yüksek çıkmıştır. Sucuğa katılan tuz miktarının değişkenlik göstermesi her işletmenin kendi belirlediği oranda tuz kullanmış olmasından kaynaklanmış olabilmektedir. Ayrıca tuz su aktivitesini (a_w) düşürerek bakterilerin gelişimini engellemektedir. Sucuk örneklerindeki tuz miktarının yüksek olması daha fazla koruma sağlamak amacıyla olmaktadır (Erdoğan ve Ergün 2005).

İncelenen sucuk örneklerinde yağ miktarı min %24,32, max %40,79, ort %32,43 olarak belirlenmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde ısıtma işlem görmüş sucuk için yağ miktarının toplam protein miktarına oranı 2,5'in altında olması gerektiği ifade edilmiştir. Analiz edilen ürünlere ait yağ/toplam protein sonuçlarına bakıldığında, sonuçların %5,00'i (60 örneğin 3 tanesi) söz konusu tebliğde belirtilen standarda uymadığı gözlenmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde yağ miktarı için bir oran belirtilmemesine rağmen yürürlükten kalkan Et Ürünleri Tebliği (2012)'nde sucuklarda yağ oranı en çok %40 olarak belirtilmiştir. Araştırılan ürünlerin yağ miktarı sonuçları geniş bir yelpazede seyretmiştir. Araştırmamızın sonuçları birçok araştırmacının sonuçları ile Atasever ve ark (1998), Ertaş (2006), Toptancı (2007), Yürür (2007), Öksüztepe ve ark (2011), Sezer ve ark (2013b), Gürbüz ve Çelikel Güngör (2018), İnce ve ark (2018), Saraç (2019)) benzerlik gösterirken, Ercoşkun (2006), Işıksal (2006) ve sonuçlarından yüksek çıkmıştır. Bu durumda bir standardın olmadığını göstermektedir.

İncelenen sucuk örneklerinde protein miktarı min %13,01, max %31,80, ort %23,49 olarak saptanmıştır. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde ısıtma işlem görmüş sucuk için protein miktarı en az %14 olarak rapor edilmiştir.

Ancak analiz edilen sucuk örneklerinin %6,66'sı (60 örneğin 4 tanesi) yukarıda bahsi geçen tebliğde belirtilen alt sınır değerini aşmamıştır. Araştırmamızdaki sucuk örneklerindeki protein sonuçları Atasever ve ark (1998), Erdoğan ve Ergün (2005), Ertaş (2006), Işıksal (2006), Öksüztepe ve ark (2011), Gürbüz ve Çelikel Güngör (2018)'ün sonuçları ile uyumlu iken, Toptancı (2007), İnce ve ark (2018), Yeşilirmak (2019)'ın sonuçlarından yüksek çıkmıştır. Sucuğa katılan yağ miktarı ve nem oranının seviyesi farklı olması protein miktarını etkilemektedir. Araştırılan ürünlerin protein miktarının farklılık göstermesi, yetersiz olgunlaşmaya bağlı olarak fazla rutubetten ve ete göre daha ucuz olan yağın fazla kullanılması neden olmuş olabilir.

İncelenen sucuk örneklerinde pH min 4,69, max 6,22, ort 5,49 olarak belirlenmiş olup oldukça geniş bir varyasyon gösterdiği saptanmıştır. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde ısıtma işlem görmüş sucuk için pH değeri en yüksek 5,6 olması gerektiği belirtilmiştir. Analiz edilen sucuk örneklerinin %5,00'i (60 örneğin 3 tanesi) tebliğde belirtilen sınır değerini aşmıştır. Araştırılan sucuk örneklerindeki ortalama pH değerleri Atasever ve ark (1998), Erkmen ve Bozkurt (2004), Erdoğan ve Ergün (2005), Yıldız Turp ve Serdaroğlu (2008), Pehlivanoglu ve ark (2015), Gürbüz ve Çelikel Güngör (2018) ile benzer, Ercoşkun ve Özkal (2011), Kara ve ark (2012), Sezer ve ark (2013b)'larından düşük, Işıksal (2006), Toptancı (2007), Saraç (2019)'dan yüksek kalmaktadır. pH değerlerinin farklılık göstermesi starter kültür ilavesi sonucunda bakteriler tarafından üretilen laktik asidin hızlı bir şekilde pH azalmasına neden olması ve ısıtma işlem uygulanan sucuklarda proteinlerin ısıtma işlem uygulamasına bağlı olarak denatüre olmasıyla pH değerinin durağan veya yükselme eğilimi gösterdiği belirtilmektedir (Cebirbay 2014). Genel olarak pH değerindeki düşüş arzu edilmeyen bakterilerin ölmesini sağlamaktadır, ancak fazla pH düşüşü sucuk lezzetini de olumsuz olarak etkilemektedir (Erdoğan ve Ergün 2005). Ayrıca pH oranlarındaki farklılıklara depolama süresi ve kullanılan malzemeler etki etmiş olabilir.

İncelenen sucuk örneklerinde nem miktarı min %20,73, max %53,68, ort %36,20 olarak tespit edilmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde ısıl işlem görmüş sucuk için nem miktarının toplam protein miktarına oranı 3,6'nın altında olması gerektiği belirtilmiştir. Üretimi yapılan sucukların %10,00 (60 örneğin 6 tanesi) bahsi geçen tebliğe uymamaktadır. TS 1070 sucuk standardına göre sucukların nem oranı en çok %40 olmalıdır. Araştırmamızın sucuk örneklerindeki nem değerleri Atasever ve ark (1998), Sırıken ve ark (2009), Cebirbay (2014), Gürbüz ve Çelikel Güngör (2018) ile uyumlu, Işıksal (2006), Toptancı (2007), Yürür (2007), Uz (2008), Ercoşkun ve Özkal (2011), Öksüztepe ve ark (2011), Toptancı ve Ercoşkun (2017), İnce ve ark (2018), Saraç (2019)'dan düşük, Erdoğan ve Ergün (2005)'den yüksek kalmaktadır. Nem oranı bakımından sucuk çeşitleri arasında önemli oranda farklılıkların bulunması bu sucukların üretiminde standardizasyonun (kurutma koşulları gibi) bulunmadığını ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar özellikle tüketicinin ekonomik açıdan kayba uğramasına, ürünün raf ömrünün azalmasına ve aynı zamanda ürünün mikrobiyel açıdan da riskli duruma gelmesine neden olmaktadır.

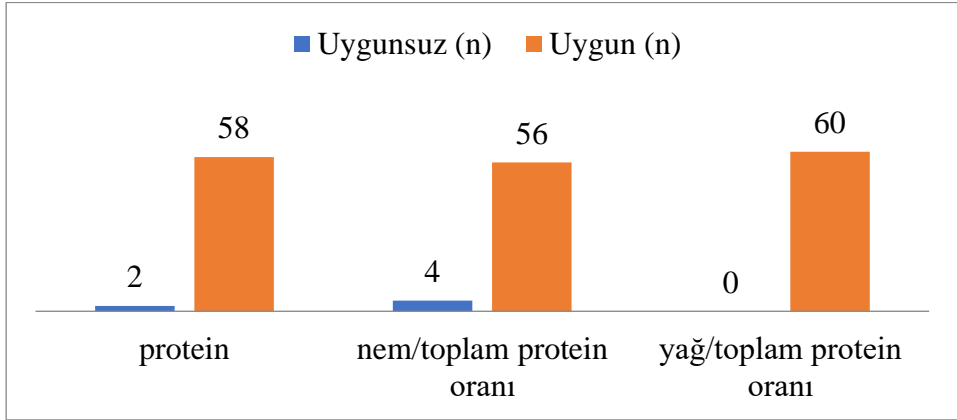
4.4. Salam Üretiminde Kimyasal Analiz Sonuçları

İncelenen salam örneklerinde tuz; min %1,66, max %2,58, ort %2,09, yağ; min %8,57, max %24,01, ort %15,43, protein; min %9,60, max %13,57, ort %11,65, pH; min 5,12, max 6,90, ort 6,28 ve nem; min %60,62, max %69,97, ort %64,86 oranlarında belirlenmiştir.

Salamın genel özellikleri arasında nem en fazla %65, protein en az %16, yağ en çok %40, tuz en fazla %3, pH değeri en fazla 6,40 olmalıdır (TSE 2002).

Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise emülsifiye et ürünü olan salamın genel özellikleri, protein miktarı en az %10, nem miktarının toplam et proteinine oranı 6,5'in altında, yağ miktarının toplam et proteinine oranı 3,2'nin altında olmalıdır (Et Ürünleri Tebliği 2019).

Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde belirtilen standartlara uymayan uygunsuzluklar Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Salam analiz sonuçları. (n=60)

İncelenen salam örneklerinin tuz miktarları min %1,66, max %2,58 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Ortalama tuz miktarı %2,09 olarak belirlenmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise emülsifiye et ürünü olan salam için tuz miktarı belirtilmemiştir. Bir standart olmamasına rağmen ve fikir vermesi açısından TSE 2002'ye göre tuz en fazla %3 olmalıdır. Bu açıdan bakıldığında araştırılan bütün ürünler söz konusu oranın üstüne çıkmamıştır. Araştırmamızın sonuçları Keleş ve ark (2000), Güner ve Nizamlioğlu (2001)'nin yaptıkları çalışma ile benzer bulunurken, Aaslyng ve ark (2014)'nin sonucundan düşük çıkmıştır. Aaslyng ve ark (2014)'nin oranının yüksek çıkması, salam üzerine tuzun duyu kaliteyi ve mikrobiyal büyümeyi ne kadar etkilediğini belirlemek amacıyla farklı oranlarda tuz kullandığından kaynaklanmıştır.

İncelenen salam örneklerinin yağ miktarları min %8,57, max %24,01 arasında değiştiği saptanmıştır. Ortalama yağ miktarı %15,43 olarak belirlenmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise emülsifiye et ürünü olan salam için yağ miktarının toplam protein miktarına oranı 3,2'nin altında olması

gerektiği belirtilmiştir. Bahsi geçen tebliğe göre 60 örneğin hiçbiri izin verilen yağ/toplam protein oranını aşmamıştır. Mülga TSE 2002'ye göre salamlarda yağ oranı en çok %40 olmalıdır. Bu bağlamda fikir vermesi açısından bakıldığında bütün örnekler mülga standarda ve yürürlükteki tebliğe uygun üretilmiştir. Araştırmamızın ortalama sonuçları Keleş ve ark (2000), Apaydın ve ark (2003), Sezer ve ark (2013b) ile benzer, Köprülü (2009), Aaslyng ve ark (2014), Özünlü (2019)'den düşük, Saimatı (2018)'dan yüksek çıkmıştır. Araştırılan ürünlerdeki yağ oranlarının farklılık arzemesi her işletmenin kendine özgü miktar ve yağ çeşidini kullanmasından kaynaklanmaktadır.

İncelenen salam örneklerinin protein miktarları min %6,90, max %13,57 arasında değiştiği, ortalama %11,65 olarak tespit edilmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise emülsifiye et ürünü olan salam için protein miktarı kütlece en az %10 olmalıdır. Söz konusu tebliğe göre örneklerin %3,33'ü (60 örneğin 2 tanesi) belirlenen miktarın altında kalmıştır. Araştırmamızın ortalama sonuçları Şişik (2008), Köprülü (2009) ile uyumlu, Saimatı (2018), Özünlü (2019)'den düşük kalmıştır. Kullanılan yağ miktarı ve çeşidi, çeşni çeşidi gibi faktörler proteini oranını etkilemiştir.

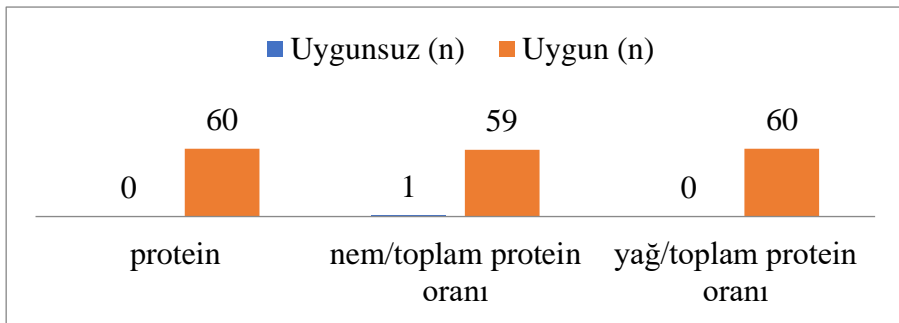
İncelenen salam örneklerinin pH değerleri min 5,12, max 6,90 arasında değiştiği, ortalama 6,28 olarak belirlenmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise emülsifiye et ürünü olan salam için pH değeri belirtilmemiştir. Mülga TSE 2002'ye göre salamlarda pH oranı en fazla 6,40 olmalıdır. Bu açıdan bakıldığında araştırılan bütün ürünlerin pH değeri uygundur. Keleş ve ark (2000), Apaydın ve ark (2008), Şişik (2008), Köprülü (2009), Güner ve Nizamloğlu (2001), Yörük (2012), Saimatı (2018)'nin salam örneklerindeki ortalama pH sonuçları araştırmamızın sonuçları ile benzer, Aaslyng ve ark (2014), Uysal (2015a)'nın sonuçları ise araştırmamızın sonuçlarında düşük çıkmıştır. pH oranlarını depolama süresi ve sıcaklığı ile kullanılan yağ ve çeşni çeşidi gibi etkenler etkilemiştir.

Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise emülsifiye et ürünü olan salam için nem miktarının toplam et proteinine oranı 6,5'in altında olması gerektiği belirtilmiştir. İncelenen salam örneklerinin nem değerleri min %60,62, max %69,97 arasında değiştiği, ortalama ise %64,86 olarak tespit edilmiştir. Söz konusu tebliğe göre örneklerin %6,66'sı (60 örneğin 4 tanesi) belirlenen standarda uymamaktadır. Bu araştırmadaki, salam örneklerindeki nem oranı Yörük (2012), Saimatı (2018) ile uyumlu, Özünlü (2019)'den yüksek belirlenmiştir. Nem değerlerindeki uygunsuzlukların ise halen üretim yapan firmalarda bir standardın olmadığını göstermektedir. Ayrıca salam üretiminde kullanılan içeriklerin (brokoli, domates, kayısı, nişasta gibi) farklı olmasında bu değişkenliği ortaya çıkarmaktadır.

4.5. Sosis Üretiminde Kimyasal Analiz Sonuçları

İncelenen sosis örneklerinde tuz; min %2,17, max %2,62, ort %2,40, yağ; min %11,49, max %29,87, ort %19,53, protein; min %10,88, max %14,05, ort %12,98, pH; min 5,23, max 6,53, ort 6,08 ve nem; min %61,28, max %72,56, ort %65,20 oranlarında tespit edilmiştir.

Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise emülsifiye et ürünü olan sosisin genel özellikleri, protein miktarı en az %10, nem miktarının toplam et proteinine oranı 6,5'in altında, yağ miktarının toplam et proteinine oranı 3,2'nin altında olmalıdır (Et Ürünleri Tebliği 2019). Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde belirtilen standartlara uymayan uygunsuzluklar şekil 4.de gösterilmiştir.



Şekil 4: Sosis analiz sonuçları. (n=60)

İncelenen sosis örneklerinde tuz miktarı min %2,17, max %2,62, ort %2,40 olarak saptanmıştır. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde emülsifiye et ürünü olan sosis için standart bir tuz miktarı belirtilmemiştir. Araştırmamızda sosis örneklerinde ortalama tuz sonuçları Salgado ve ark (2006), Bozatl (2019) ile benzer, Aaslyng ve ark (2014), Akçay (2017)'dan yüksek çıkmıştır. Sosis örneklerindeki tuz bulguları depolama süresine ve kullanılan tuz miktarına göre değişiklik göstermiştir.

İncelenen sosis örneklerinin yağ miktarları min %11,49, max %29,87 oranlarında belirlenmiştir. Ortalama yağ miktarı ise %19,53 olarak tespit edilmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'ne göre ise emülsifiye et ürünü olan sosis için yağ miktarının toplam protein miktarına oranı 3,2'nin altında olması gerektiği belirtilmiştir. 60 örneğin hepsi bahsi geçen tebliğde belirtilen standarda uygun olarak üretilmiş olup bütün örnekler 3,2 üst sınırın altında kalmıştır. Araştırmamızdaki sosis örneklerindeki ortalama yağ oranları Ambrosiadis ve ark (2004), Salgado ve ark (2006), Aaslyng ve ark (2014), Brankovic Lazic ve ark (2019)'dan düşük, Purma (2006), Yılmaz ve Geçgel (2009), Uysal (2011), Urgan (2013), Özkan (2016), Bozatl (2019)'dan yüksek, Öztan (2005), Cagno ve ark (2008), Sezer ve ark (2013b) ile uyumlu olarak tespit edilmiştir. Sosis örneklerinde kullanılan yağ oranlarının farklılık arz etmesi sosis yapımında kullanılan alternatif yağların kullanılması ve kullanılan etin yağlılık oranından kaynaklanmaktadır.

İncelenen sosis örneklerinin protein miktarları min %10,88, max %14,05 arasında değiştiği, ortalama ise %12,98 olarak saptanmıştır. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde emülsifiye et ürünü olan sosis için protein miktarı kütleye en az %10 olmalıdır. Söz konusu tebliğe göre 60 örneğin hiçbirisi tebliğde belirtilen protein oranının altında kalmamıştır. Bütün örnekler standarda uygun olarak üretilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar bazı araştırmacıların (Ambrosiadis ve ark (2004), Purma (2006), Salgado ve ark (2006), Cagno ve ark (2008), Yılmaz ve Geçgel (2009), Brankovic Lazic ve ark (2019)) sonuçlarından düşük,

bazı araştırmacıların (Öztan (2005), Purma (2006), Yılmaz ve Geçgel (2009), Uysal (2011), Urgu (2013), Özkan (2016), Bozatl (2019)) sonuçlarına yakın olarak bulunmuştur. Sosis üretiminde kullanılan yağ oranı değiştikçe protein miktarlarıda değişmektedir (Cengiz ve Gökoğlu 2007). Ayrıca sosis içeriğine giren maddelerde (mantar, kayısı, fındık, brokoli gibi) protein miktarını etkilemektedir.

İncelenen sosis örneklerinin pH değerleri min %5,23, max %6,53 arasında değişim göstermiş olup, ortalama %6,08 olarak tespit edilmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde emülsifiye et ürünü olan sosis için pH değeri belirtilmemiştir. Fakat araştırmamızın sonuçları Purma (2006), Apaydın ve ark (2008), Uysal (2011), Urgu (2013), Aaslyng ve ark (2014) ile benzer, Salgado ve ark (2006), Özkan (2016), Brankovic Lazic ve ark (2019)'dan yüksek, Cagno ve ark (2008), Gökoğlu ve ark (2010)'dan ise düşük olarak belirlenmiştir. Depolama süresi (laktik asit bakterilerinin üründen laktik asit üretmesinden, yağların serbest yağ asitlerine kısmen parçalanması sonucu serbest yağ asitliği değerlerindeki artıştan dolayı gibi) pH değerlerine etki etmektedir (Viuda Martos ve ark 2010). Sosis örneklerinde kullanılan farklı türde içeriklerden dolayı pH değerleri değişmektedir.

İncelenen sosis örneklerinin nem değerleri min %61,28, max %72,56 arasında değiştiği saptanmıştır. Ortalama ise %65,20 olarak belirlenmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde emülsifiye et ürünü olan sosis için nem miktarının toplam et proteinine oranı 6,5'in altında olması gerektiği belirtilmiştir. Söz konusu tebliğe göre örneklerin %1,66'sı (60 örneğin 1 tanesi) belirlenen standarda uymamaktadır. Araştırmamızın sonuçları Öztan (2005), Apaydın ve ark (2008), Liu ve ark (2008), Uysal (2011), Özkan (2016), Bozatl (2019) ile benzer, Urgu (2013)'den düşük, Purma (2006), Salgado ve ark (2006), Cagno ve ark (2008)'dan yüksek bulunmuştur. Cardoso ve ark (2008), depolama süresi uzadıkça nem kaybının belirlendiğini rapor edilmiştir. Nem oranlarındaki

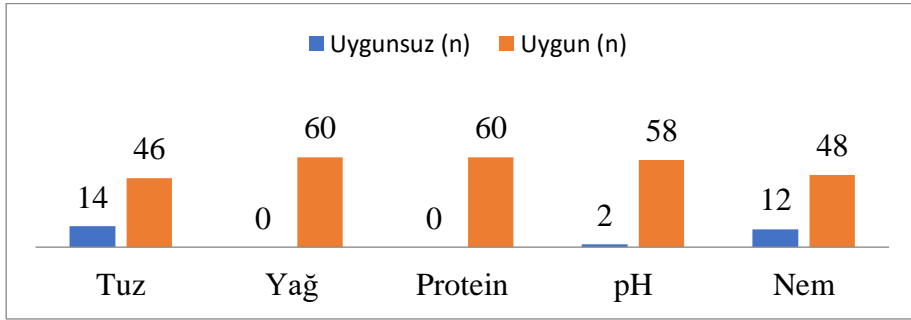
değişiklikler depolama süresi ve kullanılan içerikten (nişasta, bezelye, turunçgil, kayısı posası gibi) kaynaklanmış olabilmektedir.

4.6. Pastırma Üretiminde Kimyasal Analiz Sonuçları

İncelenen pastırma örneklerinde tuz; min %4,01, max %10,94, ort %4,50, yağ; min %5,54, max %10,58, ort %7,80, protein; min %25,86, max %39,83, ort %32,72, pH; min 5,29, max 6,44, ort 5,75 ve nem; min %40,36, max %55,12, ort %47,39 oranlarında tespit edilmiştir.

Pastırmanın genel özellikleri arasında nem en fazla %40, tuz en fazla %6, yağ en fazla %40, pH değeri en fazla 6,00 olmalıdır. İyi bir pastırmada pH'nın 5,50, a_w 'nin ise 0,88 civarında olması istenir (Gökalp ve ark 2002). Et Ürünleri Tebliğine (2019)'a göre ise nem en çok %50, tuz miktarı en çok %10 olmalıdır.

Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde belirtilen standartlara uymayan uygunluklar Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5: Pastırma analiz sonuçları. (n=60)

Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde tuz miktarı, çemen hariç olmak üzere en çok %10 olarak belirlenmiştir. İncelenen pastırma örneklerinde tuz, min %4,01, max %10,94, ort %4,50 oranlarında tespit edilmiştir. Üretilen pastırmaların büyük çoğunluğu %23,33'ü (60 örneğin 14 tanesi) bahsi geçen tebliğde belirtilen standarda uymamaktadır. Araştırmamızın pastırma örneklerindeki tuz bulguları Işıksal (2006), Uğuz (2007), Hastaoğlu (2011),

Akköse (2012) ile benzer, Çakıcı (2012), Erdemir (2012)'den düşük, Aaslyng ve ark (2014)'den yüksek belirlenmiştir. Pastırma üretimindeki tuz miktarındaki farklılıklar büyük ölçüde tuzlama yönteminden, kullanılan tuz miktarından, tuzun cinsinden, etin tuz içinde bekletilme süresinden, yıkama süresinden, çemende yatırma süresinden ve son üründeki nem miktarından kaynaklanmaktadır (Doğruer ve ark 2003).

İncelenen pastırma örneklerinde yağ miktarları min %5,54, max %10,58, ort %7,80 olarak belirlenmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde yağ miktarı belirtilmemiştir. Üretilen pastırmaların, yağ miktarı bakımından çok önemli farklılıklarının olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca Türk Standardı Enstitüsü (TSE)'nün TS 1071 pastırma standardına göre pastırmanın yağ miktarı ne fazla %40 olmalıdır (Anonim 2002). Bu doğrultuda da 60 örneğin hepsi uygun çıkmıştır. Fakat bu sonuçlar bazı araştırmacılar (Işıksal (2006), Çakıcı (2012)) tarafından elde edilen bulgularla örtüşmekte, bazı araştırmacıların (Uğuz (2007), Yılmaz ve Geçgel (2009)) sonuçlarından düşük, bazı araştırmacıların (Hastaoğlu (2011)) sonuçlarından ise yüksek kalmaktadır. Pastırmaların yağ miktarlarında görülen farklılıklar pastırmalık etlerin temininde kullanılan karkastan, karkastan etin alındığı bölgeden, hayvanın ırkından ve cinsiyetinden, hayvanın zayıf ve yağlı olmasından, örneğin alındığı bölgenin yağlılık durumundan kaynaklanmaktadır (Doğruer ve ark 1995).

İncelenen pastırma örneklerinde protein miktarları min %25,86, max %39,83, ort %32,72 olarak tespit edilmiştir. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde protein oranı belirtilmemiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında üretilen pastırmaların besleyicilik değerinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca pastırma örneklerinde belirlenen protein miktarları birçok araştırmacının (Gürbüz (2004), Işıksal (2006), Uğuz (2007), Ekmekçi (2012)) bulguları ile benzerlik göstermekte iken, Akköse (2012)'nin bulgularından düşük kalmaktadır. Pastırma örneklerindeki farklılıklar, kullanılan hammaddeden ve üretim sürelerindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

İncelenen pastırma örneklerinde pH min 5,29, max 6,44, ort 5,75 olarak saptanmıştır. Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde pH değeri en yüksek 6,0 olmalıdır. Bu sonuçlara göre örneklerin %3,33'ü (60 örneğin 2 tanesi) söz konusu tebliğe uymamaktadır. Fakat belirlenen pH değerlerinin, bahsi geçen tebliğe büyük oranda uygunluk gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca yine bu araştırmada elde edilen pH sonuçlarının, şimdiye kadar yapılmış olan pastırmayla ilgili birçok araştırmayla (Doğruer ve ark (2003), Işıksal (2006), Uğuz (2007), Hastaoğlu (2011), Erdemir (2012), Aaslyng ve ark (2014), Karabıyıklı ve ark (2015), Öztürk (2015), Öz ve ark (2017)) uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Fakat Kaban (2013) göre ise kaliteli bir pastırmada pH'nın 5,5'in altına düşmemesi gerektiğini bildirmiştir. Buna göre bazı pastırma örnekleri pH 5,5'in altına düşmüştür.

Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde nem miktarı en çok %50 olmalıdır. Bu araştırmada belirlenen nem değerleri, min %40,36, max %55,12 ve ort %47,39 oranlarında belirlenmiştir. Üretilen pastırmaların %20'si (60 örneğin 12 tanesi) söz konusu tebliğde belirtilen nem miktarının üstüne çıkmış olup tebliğde belirtilen standarda uymamaktadır. Bu durum ise kriterlere uygun üretim yapılmadığını göstermektedir. Pastırma örneklerindeki nem değerleri Işıksal (2006), Çakıcı (2012), Uğuz (2007), Ceylan (2009), Ceylan ve Aksu (2011), Hastaoğlu (2011)'nin bulguları ile benzerlik göstermektedir. İncelenen pastırmalarda nem miktarının yüksek çıkması kurutulmadan piyasaya sürülmüş olabileceğini göstermektedir. Yüksek nem değerine sahip pastırmalar tüketici sağlığı açısından risk arz edebilmektedir (Doğruer ve ark 1995). Pastırmada üretiminde son ürünün nem miktarını; kullanılan etin, tuzlama yönteminin ve tuz miktarının, kurutma, çemene yatırma, çemenli kurutma süresinin ve muhafaza şartlarının farklı olmasının etkilediği unutulmamalıdır (Doğruer ve ark 1995). Ayrıca bunlara bağlı olarak pastırmaların farklı kalınlıklara sahip olmasının ve farklı firmaların üretim aşamalarında farklı yöntemler ve farklı

kurutma süreleri uygulamasının nem değerlerinde farklılıklara neden olduğu da düşünülmektedir (Uğuz 2007).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada incelenen sucuk, salam, sosis ve pastırma örneklerinin mikrobiyal ve kimyasal sonuçları değerlendirildiğinde elde edilen kimyasal sonuçların geniş aralıkta seyretmesi ve üretilen ürünlerin patojenik mikroorganizmalar ile kontaminasyonu üretimde halen bir standardın olmadığını ve ürünlerin hijyenik kalitesinin iyi olmadığını göstermektedir.

Araştırılan işlenmiş et ürünlerinin kimyasal sonuçları Et Ürünleri Tebliği (2019)'nde belirtilen standartlara büyük oranda uymuştur. Fakat kimyasal sonuçların farklı ve geniş yelpazede olması, farklı firmalardan ve farklı bölgelerden kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir. Bu durum, bir standardın olmadığını ve denetimlerin yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle primitif yöntemlerle üretim yapan işletmeler kontrol altına alınmalı ve bunların modern teknolojiyi kullanarak üretim yapmaları sağlanmalıdır. Standardın sağlanabilmesi adına kamuya, tüketiciye ve topluma büyük görevler düşmektedir.

Salmonella spp. ve *L. monocytogenes* enfeksiyonlarının kontaminasyonla kolaylıkla yayılabilmesi ve geniş sıcaklık değerlerinde gelişimini sürdürebilmesi ve zoonoz özellikte olması açısından et ürünlerinde bulunması halk sağlığı açısından büyük bir tehlike oluşturabilmektedir.

Söz konusu patojenik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar oldukça düşük bir insidansla seyretmesine rağmen risk grubunda bulunan bireylerde (yaşlılar, bebekler, hamileler, bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar) ölümlere sebep olması bakterilerin ciddiyetini ortaya koymaktadır. Bu nedenle et ürünleri ile ilgili her faktörün (hammadde, bileşim, etkili ısıl işlem, depolama, raf ömrü, eğitimli personel, çapraz bulaşma riski gibi) dikkate alınarak

çiftlikten sofraya gıda güvenliği kapsamında standartlara uygun ürün elde edilmesi önemlidir.

Araştırılan işlenmiş et ürünü örneklerinde *Salmonella spp.* ve *L. monocytogenes* varlığı ortaya konulmuştur. *Salmonella spp.* ve *Listeria monocytogenes* varlığına rastlamamızın sebepleri olarak; ürünlerin üretimi, işleme, taşıma ve pazarlama aşamalarında sanitasyon koşullarının yeterli olmadığı, üretim aşamasında uygulanan ısıtma işleminin yetersiz olduğu veya ısıtma işlem uygulamasında yanlış tekniklerin kullanıldığı, ürünlerin üretim veya satışa sunum aşamalarında muhafazası için alınan önlemlerin (soğutma, saklama koşulları ve ambalajlama gibi) yetersiz olduğu akla gelmektedir.

Bu amaçla gıdalarda kullanılacak etler için sağlıklı hayvanlar yetiştirilmeli, mikroorganizmalardan arı etler temin edilmeli, işletme içerisinde ve çevresinde insekt ve rodent mücadelesi yapılmalıdır. Kesimhanelerde veya et işleme, et satış yerlerinde iyi hijyen uygulamaları (GHP), iyi üretim uygulamaları (GMP), iyi dağıtım uygulamaları (GDP), iyi veteriner uygulamaları (GVP) ve tehlike analizleri ve kritik kontrol noktaları (HACCP) sistemleri uygulanmalıdır. Özellikle çapraz kontaminasyon kontrol altına alınmalı, ortam havasının hijyeni, üretimde kullanılan yüzey, alet ve ekipmanın temizlik ve dezenfeksiyonu etkin bir şekilde yapılmalıdır. Üretim, dağıtım ve satış aşamalarında soğuk zincirin sürekliliği sağlanmalıdır. Personel hijyenine önem verilmeli etkin pastörizasyon ve sterilizasyon işlemi uygulanmalıdır.

Bu araştırmada ortaya çıkan mikrobiyal ve kimyasal sonuçlar, işlenmiş et ürünlerinin üretim sürecinin, üretilen ürünlerin kalitesinin iyileştirilmesinde, sağlıklı, kaliteli ve standartlara uygun üretim yapılmasında daha fazla çaba gösterilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Mikrobiyolojik ve kimyasal standardın uygulanması halinde insan sağlığına daha faydalı ve besin değerinin daha iyi olduğu ürünler elde edilmesi sağlanacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Aaslyng MD, Vestergaard C, Kock AG, 2014. The effect of salt reduction on sensory quality and microbial growth in hotdog sausages, bacon, ham and salami. *Meat Science* 96, 47–55.
- Abdellah C, Fouzia RF, Abdelkader C, Rachida SB, Mouloud Z, 2008. Occurrence of *Salmonella* in chicken carcasses and giblets in Meknes-Morocco. *Pakistan. Journal of Nutrition*, 7, 231-233.
- Akçay S, 2017. Konserve sosis üretiminde ısı işlem parametreleri ile depolama süresince bazı kalite özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Akköse A, 2012. Pastırmada kurutma karakteristikleri ile difüzyon katsayılarının belirlenmesi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Aksu Mİ, Kaya M, 2001. Some microbiological, chemical and physical characteristics of pastırma marketed in Erzurum. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 25(3), 319-326.
- Alişarlı M, Atasever M, Gökmen M, 2005. Contamination of some vacuum-packaged meat products with *Listeria monocytogenes*. *Acta Alimentaria*, 34, 331-334.
- Ambrosiadis J, Soutos N, Abraham A, Bloukas JG, 2004. Physicochemical, microbiological and sensory attributes for the characterization of Greek traditional sausages, *Meat Science*, 66, 279–287.
- Anonim. 1997. Türk Sucuğu TS 1070. Türk Standartları Enstitüsü, Ankara.
- Anonim, 2002. TS 1071 Pastırma Standardı. Türk Standartları Enstitüsü, Ankara.
- AOAC, 2000. Official methods of analysis of AOAC International, 481 North Frederick Avenue Gaithersburg, Maryland 20877-2417 USA, AOAC Int. Suite 500, p.

- Apaydın G, Ceylan ZG, Kaya M, 2003. Değişik firmalara air salamların bazı mikrobiyolojik ve kimyasal özellikleri. Turkish Journal Veterinary and Animal Science, 27, 1299-1303.
- Apaydın G, Ceylan ZG, Atasever M, Kaya M, 2008. A Survey on microbiological and chemical quality of vacuum-packaged frankfurters. Atatürk Üniversitesi. Ziraat Fakültesi Dergisi, 39, 109-113.
- Aras İS, Çetin Ö, 2019. Piyasada Satışa Sunulan Sosislerin Mikrobiyolojik Kalitesinin Belirlenmesi. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2019, Cilt 2, Sayı 1. Piyasada satışa sunulan sosislerin mikrobiyolojik kalitesinin belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi ABD.
- Arslan B, 2016. Sucuk üretiminde yüzey küf inhibitörü olarak kitosan kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Atasever M, Keleş A, Güner A, Uçar G, 1998. Konya'da tüketime sunulan fermente sucukların bazı kalite nitelikleri. Veteriner Bilimleri Dergisi 14 (2), 27-32.
- Aydemir Atasever M, 2011. Kıymalarda bazı patojenlerin izolasyon ve identifikasyonu. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Bakanoğulları GB, 2015. Tüketime hazır fermente sucukların mikrobiyolojik ve kimyasal özellikleri üzerine gamma ışınlamanın etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Barut NB, Ateş M, 2004. Değişik et ürünlerinde *Listeria monocytogenes* rastlanma sıklığı ve mikrobiyal kalitenin belirlenmesi. Gıda, 5, 75-79.
- Batman G, 2016. Pastırma üretiminde infrared kurutma yönteminin kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.

- Bayrak E, 2011. Farklı baharat ekstraktlarının mekanik ayrılmış piliç etlerinden üretilen sosislerin bazı kalite özellikleri üzerine etkisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Becker B, Schuler S, Lohneis M, Sabrowski A, Curtis GDW, Holzapfel WH, 2006. Comparison of two chromogenic media for the detection of *Listeria monocytogenes* with the plating media recommended by EN/DIN 11290-1. International Journal of Food Microbiology, Volume 109, Issues 1-2, Pages 127-131.
- Benhalima L, Merad T, Bensouilah M, Ouzrout R, 2019. *Listeria monocytogenes* and other *Listeria* species in raw milk and sausage in East Algeria. Asian J. Dairy & Food Res, 38(1) 2019: 7-11. Print ISSN:0971-4456 / Online ISSN:0976-0563.
- Berктаş M, Bozkurt EN, Bozkurt H, Alişarlı M, Güdücüođlu H, 2006. Et ve et ürünlerinde *listeria monocytogenes*'in izolasyonu. Van Tıp Dergisi, 13, 36-41.
- Bilge G, 2010. Sucukta üretim sırasında meydana gelen mikrobiyolojik ve biyokimyasal değişmelere üretim sıcaklığının ve starter kültürün etkisi. Yüksek Lisans, Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Bozatlı SB, 2019. Şıgatoksin üreten *escherichia coli*'lerin sosislerde canlılığının ve asit dayanımının incelenmesi. Doktora Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa.
- Bozkurt ENN, 2003. Et ve et ürünlerinden *Listeria monocytogenes*'in izolasyonu. Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Brankovic Lazic I, Jovanovic J, Simunovic S, Raseta M, Trbovic D, Trbovic T, Ciric J, 2019. Evaluation of sensory and chemical parameters of fermented sausages. Founder and publisher: Institute of Meat Hygiene and Technology, Belgrade. DOI: 10.18485/meattech.2019.60.2.2.

- Büyükünal SK, Şakar FŞ, Turhan İ, Erginbaş Ç, Sandıkçı Altunatmaz S, Yılmaz Aksu F, Yılmaz Eker F, Kahraman T, 2016. Presence of *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli O157* and Nitrate-Nitrite Residue Levels in Turkish Traditional Fermented Meat Products (Sucuk and Pastırma). *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 22 (2): 233-236, 2016. DOI: 10.9775/kvfd.2015.14238.
- Cagno RD, Lopez CC, Tofalo R, Gallo G, Angelis MD, Paparella A, Hammes WP, Gobetti M, 2008. Comparison of the compositional, microbiological, biochemical and volatile profile characteristics of three Italian PDO fermented sausages. *Meat Science* 79 (2008) 224–235. DOI: 10.1016/j.meatsci.2007.09.006.
- Cardoso C, Mendes R, Pedro S, Nunes ML, 2008. Quality changes during storage of fish sausages containing dietary fiber. *Journal of Aquatic Food Product Technology*, 17:1, 73-95.
- Cebirbay MA, 2014. Fermente ve ısıtılmış sucuklarda bazı *Lactobacillus* ve patojen bakterilerin antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Cengiz E, Gökoğlu N, 2007. Effects of fat reduction and fat replacer addition on some quality characteristics of frankfurter-type sausages. *International Journal of Food Science and Technology*, 42, 366-372.
- Ceylan S, 2009. Bazı pastırma çeşitlerinin (sırt, bohça, şekerpare) serbest aminoasit kompozisyonu. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Ceylan S, Aksu Mİ, 2011. Free amino acids profile and quantities of ‘sırt’, ‘bohça’ and ‘şekerpare’ pastırma, dry-cured meat products. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91, 956-962.

- Chan YC, Wiedmann M, 2008. Physiology and genetics of *listeria monocytogenes* survival and growth at cold temperatures. Crit Rev Food Sci, 49, 237-253.
- Çakıcı N, 2012. Sırt, bohça, şekerpare ve kuşgözü pastırma çeşitlerinin kalite özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Çolak H, Hampikyan H, Ulusoy B, Bingöl EB, 2007. Presence of *listeria monocytogenes* in turkish style fermented sausage (sucuk). Food Control, 18,30–32.
- Danielle AB, 2006. Deadly diseases and epidemics: *salmonella*. Chelsea House Publishers, first printing, Geneva, Switzerland.
- Doğruer Y, Gürbüz Ü, Nizamoğlu M, 1995. Konya’da tüketime sunulan pastırmaların kalitesi. Veteriner Bilimleri Dergisi, 11, 77-81.
- Doğruer Y, Güner A, Gürbüz Ü, Uçar G, 2003. Sodyum ve potasyum nitratın üretim periyodu süresince pastırmanın kalitesine etkisi. Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences,27, 805-811.
- Doğruer, Y., Telli, N., Telli, A. E., & Güner, A. (2015). Presence and antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes* in retail meat and meat products. International Journal of Biological Research, 3(2), 76-81.
- Doğruer, Y., & Telli, A. E. (2021). Pastırma. Editör: Hecer, C. Et ve Et Ürünleri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. p. 38-46.
- Dong P, Zhu L, Mao Y, Liang R, Niu L, Zhang Y, 2014. Prevalence and profile of *Salmonella* from samples along the production line in Chinese beef processing plants. Food Control, 38, 54-60.
- Ducic M, Klisara N, Markov S, Blagojevic B, Vidakovic A, Buncic, S, 2016. The fate and pasteurization-based inactivation of *escherichia coli* O157, *salmonella typhimurium* and *listeria monocytogenes* in dry, fermented sausages. Food Control, 59, 400-406.

- Ekmekçi M, 2012. Tuzu azaltılmış pastırma üretiminde potasyum klorür ve kalsiyum klorür kullanımının bazı kalite özellikleri üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Elmalı M, Ulukanlı Z, Yaman H, 2005. Kars'da Satışa Sunulan Emülsifiye Tipi Et Ürünlerinin Mikrobiyolojik Kalitesi. *Fak Derg* 2(1) 15-21,2005.
- Ercoşkun H, 2006. Isıl işlem uygulanarak üretilen sucukların bazı kalite özelliklerine fermentasyon süresinin etkileri. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ercoşkun H, Özkal SG, 2011. Kinetics of traditional Turkish sausage quality aspects during fermentation. *Food Control*, 22 (2), 165-172.
- Ercoşkun H, Tağı Ş, Ertaş AH, 2010. The effect of different fermentation intervals on the quality characteristics of heat-treated and traditional sucuks. *Meat Science*, 85 (1), 174-181.
- Erdemir E, 2012. Pastırma üretiminde nitrit kullanımının serbest amino asit kompozisyonu üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Erdoğrul Ö, Ergün Ö, 2005. Kahramanmaraş piyasasında tüketilen sucukların bazı fiziksel, kimyasal, duyuusal ve mikrobiyolojik özellikleri. *İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 31, 55-65.
- Erkmen O, Bozkurt O, 2004. Quality Characteristics of Retailed Sucuk (Turkish Dry-Fermented Sausage). *Food Technology and Biotechnology*, 42, 63-69.
- Erol İ, 2007. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Pozitif Matbaacılık, Ankara.
- Ertaş AH, 2006. Isıl işlem uygulanarak üretilen sucukların bazı kalite özelliklerine üretim koşullarının etkisi, Ankara Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Kesin Sonuç Raporu, Ankara.
- Ertaş N, Abay S, Telli N, Hızlısoy H, Al S, 2014. Presence and antimicrobial resistance profiles of *Salmonella spp.* inretailed sausages in Kayseri,

- Turkey. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 28 (1): 25-28.
- Ford L, Glass K, Veitch M, Wardell R, Polkinghorne B, Dobbins T, Lal A, Kirk MD, 2016. Increasing incidence of *salmonella* in australia, 2000-2013. Plos One, DOI:10.1371/journal.pone.0163989.
- Freitag NE, Port GC, Miner MD, 2009. *Listeria monocytogenes*- from saprophyte to intracellular pathogen. Nature Reviews Microbiology, 7, 623-628.
- Ghassan I, Kahraman T, Kahraman B, 2010. Prevalence of *listeria monocytogenes*, *salmonella spp.* and *escherichia coli O157: H7* in raw milk. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 36, 57-63.
- Gökalg HY, Kaya M, Zorba Ö, 2002. Et Ürünleri İşleme Mühendisliği. Atatürk Üniversitesi, Yayın No: 786, Erzurum, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Tesisi.
- Gökmen M, Akkaya L, Kara R, Önen A, 2016. Prevalence of *Salmonella spp.* and *L. monocytogenes* in some ready to eat foods sold retail in Balıkesir. Van Vet J, 2016, 27 (1) 31-36.
- Gökoğlu N, Yerlikaya P, Uran H, Topuz OK, 2010. The effect of modified atmosphere packaging on the quality and shelf life of frankfurter type-sausages. Journal of Food Quality, 33, 367-380.
- Güner A, Nizamlioğlu M, 2001. Effect of the Carrageenan Usage on Some Chemical and Phsycochemical Quality Properties of Reduced Fat Salami. Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 17(1), 121-128.
- Gürbüz S, Çelikel Güngör A, 2018. Mardin’de Satışa Sunulan Geleneksel Fermente Sucukların Bazı Mikrobiyolojik ve Kimyasal Özellikleri. Harran Üniv Vet Fak Derg, 2018; UGAP2018.
- Hastaoğlu E, 2011. Potasyum klorür kullanımının pastırmanın bazı kalite özellikleri üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Helvacioğlu Ş, 2020. Fermente sucukların bazı fizikokimyasal ve mikrobiyolojik kalite kriterleri üzerine zerdeçalın etkisinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
- Hu J, Huang R, Wang Y, Wei X, Wang Z, Geng Y, Jing J, Gao H, Sun X, Dong C, Jiang C, 2018. Development of duplex pcr-elisa for simultaneous detection of *salmonella spp.* and *escherichia coli O157: H7* in food. Journal of Microbiological Methods, 154, 127-133.
- İnce E, Özfiliz N, Efil MM, 2018. Ülkemizdeki Süpermarketlerde Satışa Sunulan Sucuklarda Kimyasal İncelemeler. Uludağ Univ., J. Fac. Vet. Med. 2018; 37 (2) 127-131. DOI: 10.30782/ulufvd.411172.
- İset Ş, 2016. Çeşitli gıda örneklerinden izole edilen salmonella ve listeria monocytogenes suşlarının biyofilm oluşturma yeteneklerinin araştırılması ve elektron mikroskopik tekniklerle değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- ISO 6579:2002. The International Organization for Standardization Microbiology of Food And Animal Feeding Stuffs . Horizontal Method For The Detection of *Salmonella spp.*
- ISO 11290:2004. http://www.condalab.com/pdf/flyer_listeria_eng.pdf.
- Işıksal S, 2006. Sucuk ve pastırmanın sorpsiyon izotermelerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kaban G, 2013. Sucuk and pastırma: Microbiological changes and formation of volatile compounds. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Erzurum. Meat Science 95, 912-918.
- Kahraman T, Aydın A, 2009. Prevalence of *Salmonella spp.*, *Escherichia coli O157:H7* and *Listeria monocytogenes* in meat and meat products in Turkey. Arch Lebensmittelhyg, 60, 6–11.

- Kalantari S, Sepehri G, Bahrapour A, Sepehri E, 2012. Determination of bacterial contamination isolated from Sandwiches in Kerman City and the ireresistance to commonlyused antimicrobials. Archives of Applied Science Research, 4, 1100-1105.
- Kara R, Akkaya L, 2010. Geleneksel ve ısıll işlem uygulanarak üretilen Türk sucuklarında *Salmonella typhimurium*'un gelişimi. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi, 5, 1-8.
- Kara R, Akkaya L, Gök V, Gürler Z, 2012. Farklı oranlarda manda eti kullanılarak üretilen sucukların olgunlaşma ve depolama aşamalarındaki bazı özelliklerinin araştırılması. Kocatepe Veteriner Dergisi, 5, 13-19.
- Karabıyıklı Ş, Öncül N, Cevahiroğlu H, 2015. Microbiological safety of pastrami: A traditional meat product. May 2015. LWT- Food Science and Technology 64(1). DOI: 10.1016/j.lwt.2015.05.006.
- Karmi M, 2013. Prevalence of Salmonella in Meat Products. Global Veterinaria 11 (5): 685-688, 2013. DOI: 10.5829/idosi.gv.2013.11.5.8126.
- Karou GT, Bonny AC, Ouattara GH, Dadie AT, Akonzoniamke SL, 2013. Prevalence of *salmonella* and microbial resistance of serovars in retail chicken gizzards. International Journal of Medical and Applied Sciences, 2, 223-233.
- Kawasaki S, Horikoshi N, Okada Y, Takeshita K, Sameshima T, Kawamoto S, 2005. Multiplex pcr for simultaneous detection of *salmonella spp.*, *listeria monocytogenes*, and *escherichia coli o157: h7* in meat samples. Journal of Food Protection, 68, 551-556.
- Kaya M, Kaban G, 2010. Et Ürünleri Teknolojisi I. Et ve et ürünleri kalite kontrolü, Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2080, Açık Öğretim Fakültesi Yayını No:1114, Anadolu Üniversitesi.
- Keleş A, Atasever M, Güner A, Uçar G, 2000. Sığır eti ilavesi ile tavuk salamı üretimi. Veteriner Bilimleri Dergisi 16 (2), 5-14

- Kirk RS, Sawyer R, 1991. Pearson's composition and analysis of foods. 9th Edition, Longman Scientific and Technical, 708, İngiltere.
- Kök F, Özbey G, Muz A, 2007. Aydın İlinde Satışa Sunulan Fermente Sucukların Mikrobiyolojik Kalitelerinin İncelenmesi. 2007: 21 (6): 249 – 252.
- Köprülü Ö, 2009. Farklı oranlarda inülin ilave edilerek üretilen salamların kalite özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Köseoğlu İE, 2014. Çeşitli et ürünlerinde üretim aşamalarının yağ asidi bileşimi ve yağ oksidasyonu üzerine etkisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Liu H, Xiong YL, Jiang L, Kong B, 2008. Fat reduction in emulsion sausage using an enzyme-modified potato starch. Journal of the Science of Food and Agriculture, 88, 1632–1637.
- Martın B, Garriga M, Aymeric T, 2011. Prevalence of *Salmonella spp.* and *Listeria monocytogenes* at Small-Scale Spanish Factories Producing Traditional Fermented Sausages. J Food Prot (2011) 74 (5): 812–815. DOI: 10.4315 / 0362-028X.JFP-10-437.
- Martins EA, Germano PML, 2011. *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat, sliced, cooked ham and salami products, marketed in the city of São Paulo, Brazil: Occurrence, quantification, and serotyping. Food Control 22, 297-302.
- Mena C, Almeida G, Carneiro L, Teixeira P, Hogg T, Gibbs PA, 2004. Incidence of *Listeria monocytogenes* in different food products commercialized in Portugal. Food Microbiology, 21, 213–216.
- Modzelewska-Kapitula M, Maj-Sobotka K, 2014. The microbial safety of ready to eat raw and cooked sausages in Poland: *Listeria monocytogenes* and *Salmonella spp.* occurrence. Food Control, 36, 212-216.

- Mrema N, Mpuchane S, Gashe BA, 2006. Prevalence of *Salmonella* in rawminced meat, raw fresh sausage sandraw burger patties from retail outlets in Gaborone, Botswana. *Food Control*, 17, 207–212.
- Öksüztepe G, Güran HŞ, İncili GK, Gül SB, 2011. Elazığ’da tüketime sunulan fermente sucukların mikrobiyolojik ve kimyasal kalitesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 25, 107-114.
- Önen A, 2020. Salam üretim aşamalarındaki mikrobiyal kontaminasyon kaynaklarının belirlenmesi. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Öven DC, 2017. Sucukların bazı fizikokimyasal ve tekstürel özellikleri üzerine farklı yağ oranlarının etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Özkan H, 2016. Kitosan çözeltilerine daldırmanın kokteyl sosislerin soğukta depolanması sırasında mikrobiyolojik kalitesine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Öztan A, 2005. Et bilimi ve teknolojisi. Genişletilmiş 4. Baskı, Ankara, TMMOB Gıda Mühendisleri Odası Yayınları, Ankara, p. 495.
- Öztürk İ, 2015. Presence, changes and technological properties of yeast species during processing of pastirma, a Turkish dry-cured meat product. *Food Control*, 50, 76-84.
- Özünü O, 2019. Macar salami üretiminde kurutulmuş istiridye mantarı (*pleurotus ostreaus*) kullanım olanakları. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Pamuk Ş, Sırıkten B, 2018. Investigation of the Presence of *Salmonella spp.* and *Listeria monocytogenes* in Bovine Origin Foods. *Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University*. Araştırma Makalesi / Research Article 15(1), 22-29, 2018.
- Pehlivanoglu H, Nazlı B, İmamoğlu H, Çakır B, 2015. Piyasada fermente sucuk olarak satılan ürünlerin kalite özelliklerinin saptanması ve geleneksel

- Türk fermente sucuğu ile karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 41, 191-198.
- Purma Ç, 2006. Sosis üretiminde kurutulmuş kayısı posası kullanımının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Rocourt J, Cossart P, 1997. *Listeria monocytogenes*. In: Doyle MP, Buechat LR, Montville TJ. (Eds.), Food Microbiology-Fundamentals and Frontiers. American Society for Microbiology (ASM) press, Washington DC, 337–352.
- Rodrigues CS, Sá CVGC, Melo CB, 2018. *Listeria monocytogenes* contamination in industrial sausages. Brazilian Journal of Veterinary Medicine, 40, ELOCATION. e009118. <http://dx.doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm009118>.
- Rossi LPR, Almeida RCC, Lopes LS, Figueiredo ACL, Ramos MPP, Almeida PF, 2011, Occurrence of *Listeria spp.* in Brazilian fresh sausage and control of *Listeria monocytogenes* using bacteriophage P100. Food Control 22 (2011) 954-958.
- Samarı M, 2018. Sığır ve piliç etinden üretilen salamların bazı özellikleri üzerine modifiye patates nişastasının etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Salgado A, Garcia Fontan MC, Franco I, Lopez M, Carballo J, 2006. Effect of the type of manufacture (homemade or industrial) on the biochemical characteristics of Chorizo de cebolla (a Spanish traditional sausage). Food Control 17, 213–221.
- Sancak YC, İşleyici Ö, Sağun E, 2007. Van'da Tüketime Sunulan Bazı Et Ürünlerinde *Listeria monocytogenes* Varlığı. YYÜ VET FAK DERG (2007), 18(1):93-99.

- Saraç S, 2019. Isıl işlem görmüş sucuğun bazı fizikokimyasal ve tekstürel özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Sezer Ç, Ögün M, Güven A, 2013a. Salam ve Sosislerin Bazı Kimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19, 69-72.
- Sezer C, Aksoy A, Celebi O, Deprem T, Ogun M, Bilge Oral N, Vatansever L, Guven A, 2013b. Evaluation of the quality characteristics of fermented sausages and sausage-like products sold in Kars. Eurasian J Vet Sci, 2013, 29, 3, 143-149.
- Sırıken B, 2004. The microbiological quality of ground beef in Aydın and Afyon Provinces, Turkey. The Revue de Medecine Veterinaire, 155, 632-636.
- Sırıken B, Çadırcı Ö, İnat G, Yenisey Ç, Serter M, Özdemir M, 2009, Some microbiological and physico-chemical quality of Turkish sucuk (sausage). Journal of Animal and Veterinary Advances, 8, 2027-2032.
- Şişik Ş, 2008. Salam üretiminde mısırözü yağı ve brokoli kullanım imkanları. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Tekinşen OC, Doğruer Y, 2000. Her Yönüyle Pastırma, Konya, Selçuk Üniversitesi Basımevi.
- Telli AE, Biçer Y, Kahraman HA, Telli N, Doğruer Y, 2018. Presence and antibiotic resistance of Salmonella spp. isolated from chicken meat and giblets consumed in Konya, Turkey. Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 34, 3, 164-170
- Toptancı İ, 2007. Sucuğun renk ve tekstürüne farklı ısıl işlem sıcaklıklarının etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı.

- Toptancı İ, Ercoşkun H, 2017. Physicochemical and microbiological properties of sucuk produced with different heat treatment temperatures. *Akademik Gıda*, 15, 344-349.
- Toy A, 2020. Pastırma üretim sürecindeki bakteri çeşitliliğinin moleküler yöntemlerle tayini. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.
- Trimoulinaud A, Beral M, Henry I, Atiana L, Porphyre V, Tessier C, Leclercq A, Cardinale E, 2017. Contamination by *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* and *Listeria spp.* of most popular chicken- and pork-sausages sold in Reunion Island. June 2017. *International journal of food microbiology* 250:68-74. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2017.03.017.
- Tunali N, 2000. Gıda mikrobiyolojisi ve uygulamaları. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Yayını. Ankara, Sim Matbaası, p. 522.
- Türk Gıda Kodeksi Et, Hazırlanmış Et Karışımları ve Et Ürünleri Tebliği, 2019.
- Türk Gıda Kodeksi Et ve Et Ürünleri Tebliği, 2012.
- Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği, 2011.
- Türk Standartları Enstitüsü Salam Standardı (TS 979), 2002.
- Uğur M, Nazlı B, Bostan K, Aksu H, 1998. Et ve Et Ürünleri Teknolojisi. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları.
- Uğuz Ş, 2007. Pastırmadaki proteolitik değişimlere tuz miktarının etkisi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ulloa J, Gonzalez M, Hernandez C, Villanueva MP, Fernandez H, 2010. *Salmonella enteritidis* in chicken carcasses and giblets in Southern Chile. *The Journal of Infection Developing Countries*, 4, 107-109.
- Urgu M, 2013. Yağı azaltılmış soslerde su içinde fındık yağı emülsiyonu ve fındık tozu kullanımının araştırılması tasarımı. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda, İzmir.

- Uysal M, 2011. Sosis üretiminde ekstrüde buğday unu kullanımının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Uysal A, 2015a. Bursa ilinde tüketime sunulan bazı et ürünlerinde *salmonella spp.* ve *listeria monocytogenes* varlığı. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Uysal D, 2015b. Soğukta saklama sırasında manyetik alan uygulamasının dilim salam üzerinde etkilerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yalçın H, Can ÖP, 2013. Geleneksel yöntemle üretilen sucuklarda *listeria monocytogenes*, *staphylococcus aureus* ve koliform varlığının araştırılması. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. KVFD.2013.8610.
- Yamaner E, 2018. Fermente sucuk üretiminde pancar ve üzüm çekirdeği tozu kullanılarak sentetik nitrit miktarının azaltılabilme imkanlarının yanıt yüzey yöntemi ile modellenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bolu.
- Yerlikaya OB, 2015. Kayseri’de satışa sunulan kanatlı eti ürünlerinde *listeria spp.* varlığının belirlenmesi. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 12, 177-183.
- Yeşilirmak H, 2019. Afyonkarahisar bölgesinde üretilip satışa sunulan sucukların bazı kalite özellikleri üzerine araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
- Yıldırım Y, 2016. Kayseri’de satışa sunulan pastırmaların mikrobiyolojik kalitesi ve satış yerlerindeki muhtemel kontaminasyon kaynakları üzerine etkili risk faktörlerinin araştırılması. Sonuç Raporu, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Kayseri.

- Yıldız Turp G, Serdaroğlu M, 2008. Effect of replacing beef fat with hazelnut oil on quality characteristics of sucuk – A Turkish fermented sausage. *Meat Science*, 78 447-454.
- Yılmaz I, Geçgel Ü, 2009. Determination of fatty acid composition and total trans fatty acids in meat products. *Food Science and Biotechnology*, 18, 350-355.
- Yörük NG, 2012. ISO gıda güvenliği sistemini uygulayan et ürünleri işletmelerinde üretilen sucuk, salam, sosis ve hamburger köftenin gıda patojenleri yönünden kontrolü. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Yürür C, 2007. Isıl işlem uygulanmış sucuklarda nitrit miktarının renk oluşumuna etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Zhao C, Ge B, De Villena J, Sudler R, Yeh E, Zhao S, White DG, Wagner D, Meng J, 2001. Prevalence of *campylobacter spp.*, *escherichia coli*, and *salmonella serovars* in retail chicken, turkey, pork, and beef from the Greater Washington, DC. *Applied and Environmental Microbiology*, 67, 5431- 5436.
- Wadud S, Leon-Velarde CG, Larson N, Odumeru JA, 2010. Evaluation of immunomagnetic separation in combination with ALOA *Listeria* chromogenic agar for the isolation and identification of *listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods. *J Microbiol Methods*, 81, 153–159.

BÖLÜM 3

ÇİFTLİK HAYVANLARINDA ENFEKSİYÖZ HASTALIKLARA KARŞI GENETİK DİRENÇLİ YETİŞTİRİCİLİK: PARATÜBERKÜLOZİS (JOHNE'S DİSEASE)

Doç. Dr. Yalçın YAMAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10453994>

¹ Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni ve Hayvan Besleme Bölümü, Genetik ABD. SİİRT, TÜRKİYE. yalcinyaman@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-2705-2831

GİRİŞ

Entansif yetiştiriciliğin yaygın olduğu ülkelerde, çiftlik hayvanlarında, hayvan refahı, ekosistem, biyogüvenlik ve halk sağlığı yönünden tehdit oluşturan, aynı zamanda önemli ekonomik kayıplara neden olan 39 enfeksiyöz hastalık rapor edilmiştir (Bishop ve ark. 2002). Bu hastalıklarla mücadele; antibiyotik ve antihelmentik kullanımı, aşılama, izolasyon ve hayvan hareketlerinin kısıtlanması, sanitasyon-dezenfeksiyon ve enfekte hayvanların sürüden çıkarılması şeklinde onlarca yıldır geleneksel yöntemlerle sürdürülmektedir. Bu faaliyetler kapsamında, tedavi ve korunma ile ilgili giderlerin toplam maliyetlerin %30-35 gibi önemli bir miktarını oluşturduğu tahmin edilmektedir (Gibson ve Bishop, 2005). Öte yandan, dünya çapında artan antibiyotik ve antihelmentik direnci, kanatlıların Marek virüsünde olduğu gibi patojenlerin mutasyon geçirerek koruyucu amaçla uygulanan aşılardan kaçabilmesi gibi nedenler, hem klasik mücadele yöntemlerinin sürdürülebilirliğini sınırlandırmakta hem de hayvan refahı, gıda güvenliği ve halk sağlığı ile ilgili endişeleri artırmaktadır. Bu nedenle, çiftlik hayvanlarında belirli hastalıklara karşı genetik direncin artırılması güçlü ve sürdürülebilir bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (FAO 2007).

Hastalıklara karşı genetik olarak dirençli yetiştiricilik uygulamaları, genetik direnç ve genetik tolerans olmak üzere iki farklı yaklaşım etrafında şekillenmektedir. Genetik direnç, ilgili enfeksiyöz etkenin konakçı savunma sistemini aşamaması ve enfeksiyon oluşturmamasıdır. Genetik tolerans ise enfeksiyöz ajanın konakçıda hastalık oluşturmaması, konakçının hastalığı diğer duyarlı hayvanlara bulaştırabilmesi, ancak kendisinin hastalığı semptomsuz veya çok hafif semptomlarla atlatmasıdır. Özellikle zoonoz hastalıklar açısından bakıldığında, genetik tolerans yerine önemli hastalıklara karşı genetik dirençli yetiştiricilik halk sağlığının korunması yönünden önem kazanmaktadır. Hastalıklara karşı genetik direnç; tür, ırk ve bireysel olmak üzere üç seviyede değerlendirilmektedir (Jovanović ve ark. 2009).

Moleküler tekniklerin gelişmesi ve yaygınlaşmasından önce yapılan erken çalışmalarda, bazı bakteriyel ve paraziter hastalıklara karşı ırk seviyesinde genetik direncin tespit edildiği gözlemler yapılmıştır. Örneğin; Romney Marsh, Dorset Horn ve Border Leicester koyun ırklarının Peppin Merino ve Saxon Merino ırklarına göre piyeten hastalığına karşı daha dirençli olduğu (Emery ve ark. 1984), N'Dama ırkı sığırların N'Dama × Zebu melezlerine göre

kene enfestasyonlarına karşı daha dirençli olduğu (Mattioli ve ark. 1993), Endonezya ince kuyruklu koyunlarının Merinoslara göre *Fasciola gigantica* enfestasyonlarına karşı daha yüksek genetik dirence sahip olduğu (Hansen ve ark. 1999), yine küçük yapılı Doğu Afrika keçilerinin *Galla* ırkı keçilere göre *Haemonchus contortus* enfestasyonuna genetik olarak daha dirençli olduğu (Baker 1998) yönünde bulgular elde edilmiştir. FAO DAD-IS sisteminde çeşitli hastalıklara dirençli veya duyarlı olduğu belirtilen 59 sığır, 4 manda, 33 koyun ve 6 keçi ırkı rapor edilmiştir (FAO 2007).

Genetik dirençli yetiştiricilik uygulamalarının hayvancılık sektöründeki en yaygın uygulama alanı bulan ve en başarılı örneği scrapie hastalığı konusundaki çalışmalardır. Koyun ve keçilerin bir prion hastalığı olan scrapie, 1980'lerde İngiltere'de ortaya çıkan ve sonrasında dünya çapında halk sağlığı krizine neden olan sığırların Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) hastalığının etiolojisindeki rolünün keşfedilmesiyle birlikte araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Yoğun araştırmalar nihayetinde, koyunlarda 13. kromozomda bulunan *PRNP* geninde, 136, 154 ve 171. amino asit (AA) pozisyonlarındaki varyasyonların bu hastalığa genetik direnç/duyarlılık yönünde belirleyici olduğu tespit edilmiş (Belt ve ark., 1995; Ikeda ve ark., 1995), sonraki yıllarda Avrupa Birliği Ülkeleri kendi Ulusal Scrapie Planlarını uygulamaya koyarak bu hastalığa karşı genetik olarak dirençli yetiştiriciliği zorunlu kılmıştır (EU Commission Decision 2003/100/EC). Türkiye'de de scrapie hastalığına karşı koyun ırklarının genetik direnç/duyarlılık profilini ortaya koymaya yönelik çeşitli saha çalışmaları yapılmıştır (Ün ve ark. 2008; Oner ve ark. 2011; Yaman ve ark. 2015).

Moleküler teknolojilerdeki çarpıcı gelişmeler ve bu teknolojilere ulaşılabilirliğin kolaylaşması, çiftlik hayvanları genomunda çok sayıda keşfe olanak sağlamış, özellikle yaygın ve zoonoz hastalıklar yönünden bireysel bazda dirençli genotiplerin belirlenmesi ve belirli genetik varyantların marker destekli seleksiyon (MAS) çalışmalarında kullanımı yönünde önemli adımlar atılmıştır. Bu anlamda çiftlik hayvanlarında özellikle tedavisi veya aşılama olanağı bulunmayan hastalıklarla karşı konakçı genetik direnç mekanizmalarının araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sığırlarda; Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) (Murdochve ark., 2010; Haase ve ark., 2007), tüberkülozis (Song ve ark., 2014; Tsairidou ve ark., 2018), paratüberkülozis (Pinedo ve ark., 2009a; Sanchez ve ark., 2020), mandalarda;

BSE (Öztabak ve ark., 2009; Yaman ve ark., 2017), tüberkülozis (le Roex ve ark., 2013; Alfano ve ark., 2014), koyunlarda; Visna/Maedi (Heaton ve ark., 2012; Yaman ve ark., 2019; 2020a), paratüberkülozis (Bhide ve ark., 2009; Yaman ve ark., 2021a; 2021b) ve koksidiyozis (Yaman ve ark., 2020b) gibi hastalıklara karşı bireysel genetik direnç/duyarlılığı test etmeye yönelik çalışmalar bunlardan bazılarıdır.

Genetik direnç/duyarlılık çalışmalarının özellikle yoğunlaştığı hastalıklardan biri de paratüberkülozistir. Johne's hastalığı olarak da bilinen paratüberkülozis, dünya çapında sığır, koyun, keçi ve vahşi ruminantlarda yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Paratüberkülozis, neden olduğu üretim kayıplarının yanında zoonoz özelliği ile halk sağlığı ve gıda güvenliğini doğrudan tehdit eden hastalıklar arasında gösterilmektedir. Tedavisi olmayan, aşı ile korunmanın şüpheli olduğu paratüberkülozis hastalığının prevalansının azaltılmasında moleküler teknikler kullanılarak yapılacak genetik dirençli yetiştiricilik uygulamaları güçlü bir araç olmaya aday gösterilmektedir.

ETİYOLOJİ

Genetik direnç/duyarlılık çalışmalarının özellikle yoğunlaştığı hastalıklardan biri olan paratüberkülozis Johne's hastalığı olarak da bilinmektedir. Paratüberkülozis, dünya çapında sığır, koyun, keçi ve vahşi ruminantlarda yaygın olarak görülen, zoonoz karakterde ve önemli ekonomik kayıplara neden olan bir hastalıktır. Hastalık etkeni *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP); gram pozitif, fakültatif intraselüler, hareketsiz, zoonoz bir bakteridir ve çoğalabilmesi için konakçı makrofaj hücrelerine bağımlıdır. Etkenin fakültatif intraselüler olması, immun sistem hücreleri içinde de (örneğin, makrofajlarda) yaşayabilmesine/çoğalabilmesine olanak vermektedir. Bu durum, hem enfeksiyonla mücadeleyi güçleştirmekte, hem de kemotrapötiklerle tedaviyi olumsuz etkilemektedir (Bannantine ve Stabel 2002; McNees ve ark., 2015; Garvey 2018).

BULAŞMA

MAP'ın bulaşmasının anlaşılması aynı zamanda paratüberkülozun epidemiyolojisini anlamının kritik bir yönüdür. MAP, esas olarak enfekte hayvanların dışkılarıyla atılan bakterilerle fekal-oral yolla bulaşır. Bu bulaşma şekli, hastalığın yaygın olduğu evcil ve yabani ruminantlar bağlamında özellikle önemlidir (Paratuberculosis: organism, disease, control; 2020).

MAP'in ekstrem çevre şartlarına dayanıklı spor benzeri bir form oluşturabilmesi nedeniyle dışkıyla atılan bakteriler ahır/ağıl zeminlerinde, gübreliklerde ve yüzey sularında aylarca enfektif özelliğini sürdürebilmektedir. Öyle ki, pastörizasyon koşullarında bile canlılığını sürdürmekte, bu nedenle bebek mamaları da dahil insan gıdalarını kolaylıkla kontamine edebildiği bildirilmektedir (Lamont ve ark., 2012; Botsaris ve ark., 2016; Garvey 2018). Özellikle süt ve süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı gıdalar aracılığıyla bulaşma potansiyeli, halk sağlığı ve gıda güvenliği endişelerine neden olmaktadır, bu nedenle çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (Shehu ve ark., 2012; Wells ve ark., 2006; Khare ve ark., 2004). MAP'in özellikle konak epitelyal hücrelerine girmesi ve içinde varlığını sürdürmesi, aktarımı ve konak içinde kalıcılığı açısından önemlidir (Patel ve ark., 2006). Ayrıca, MAP suşları arasındaki genetik çeşitliliğin, bu hastalığın epidemiyolojisinin karmaşıklığı ve aktarım dinamikleri üzerine potansiyel olarak etkili olabileceği düşünülmektedir (Semret ve ark., 2004). Fekal-oral bulaşma yanı sıra birçok insekt türünün MAP'ı duyarlı konaklara bulaştırabildiği rapor edilmiştir (Biet ve ark., 2005).

TEDAVİ ve KORUNMA

Paratüberkülozis enfeksiyonunda bağırsak dokusunda ve mezenterik lenf düğümlerinde granülomatöz bir inflamatuvar yanıt meydana gelmekte, bunun sonucu olarak; protein kaybına yol açan enteropati, malabsorpsiyon, ishal, kilo kaybı ve ödem gibi belirtiler görülmektedir. Parabüberkülozis için etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. MAP ile enfekte olan hayvanlar ömür boyu taşıyıcıdırlar. Çiftlik hayvanlarında paratüberkülozun tedavisi ve kontrolü, hastalığın ve epidemiyolojisinin derin bir anlayışını gerektiren karmaşık ve çok yönlü bir zorluktur. Paratüberkülozis kontrolünün çeşitli yönleri, aşılardan süt pastörizasyonuna, gübre yönetiminden vahşi yaşam rezervuarlarına, tanılama yöntemlerine ve hastalığın yayılmasındaki vahşi yaşamın rolüne kadar birçok çalışma tarafından araştırılmıştır. Sığır sürülerinde paratüberkülozis için potansiyel bir kontrol yöntemi olarak aşılamanın rolünün incelendiği çalışmalarda, aşılamanın MAP'in dışkıdan atılımı ve klinik hastalığı azaltma yönünde umut vadetmesine rağmen, enfeksiyonu tamamen önleyemeyebileceği, paratüberkülozis için daha etkili aşılamanın geliştirilmesi için daha fazla araştırma ihtiyacı olduğu rapor edilmiştir (McAloon et al., 2019).

Dünyada, özellikle az sayıda gelişmiş ülkede paratüberkülozis kontrol programları hayata geçirilmiştir. Bu kontrol programları genel olarak hayvanların uygun testlerle taranması, pozitif olanların sürüden çıkarılması (test-and-cull), fekal-oral bulaşmaları engellemek için biyogüvenlik önlemlerinin artırılması ve bazı ülkelerde ise bu önlemlere ilave olarak paratüberkülozise karşı aşılama programlarının oluşturulması şeklindedir. Hastalık tüm dünyada yaygın olmasına rağmen resmi olarak paratüberkülozis kontrol ve eradikasyon programı uygulayan 22 ülke bulunmaktadır. Bahsi geçen 22 ülkeden 16'sında (%72.7) kontrol programlarının başarıya ulaştığı rapor edilmiştir (Whittington ve ark., 2019). Avustralya (Dhand ve ark., 2016), Yeni Zellanda (Gautam ve ark., 2018), İspanya (Espinosa ve ark., 2021), Hindistan (Singh ve ark., 2017) ve Hollanda (Luttikholt ve ark., 2019) gibi ülkelerde aşılama uygulamaları paratüberkülozise karşı kontrol programları arasında yer almaktadır (Gupta ve ark., 2019).

Diğer taraftan özellikle sığır ve keçilerde olmak üzere paratüberkülozise karşı aşı uygulamasının Tüberkülozis hastalığı için uygulanan deri testlerinde (intra dermal tüberkülin) yanlış pozitif reaksiyonlara neden olduğu (Juste ve Perez 2011; Pérez ve ark., 2012; Garrido ve ark., 2011), bu nedenle birçok ülkenin tarım otoritelerince Paratüberkülozise karşı aşı uygulanmasına izin verilmediği rapor edilmektedir (Serrano ve ark., 2017, Garrido ve ark., 2011; DEFRA 2022). Bir başka çalışmada aşılanmış koyunlarda da MAP kaynaklı multibasiller lezyonlar tespit edilmiş, dolayısıyla enfekte hayvanların aşıları da olsalar dışkı ile çok miktarda bakteri saçabileceği, bu nedenle MAP ile enfekte koyunların aşıları da olsa enfeksiyon kaynağı olarak kalmaya devam edebileceği bildirilmiştir (Reddacliff ve ark., 2006).

PARATÜBERKÜLOZİSİN PREVALANSI VE NEDEN OLDUĞU EKONOMİK KAYIPLAR

Paratüberkülozisin farklı ülkelerde sığır (Diéguez ve ark., 2007; Doré ve ark., 2012), koyun (Sergeant, 2001; Khol ve ark., 2006) ve keçilerde (Salgado ve ark., 2007; Pithua ve Kollias, 2012; Bauman ve ark., 2016) yaygın görüldüğü rapor edilmiştir. Türkiye'de ise tür bazında değişmekle birlikte hastalığın prevalansını tespit etmeye yönelik yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Türkiye'de paratüberkülozis seroprevalansı sığırlarda %4.6-18 arasında rapor edilmiş (Atala ve Akçay 2001; Yıldırım ve Civelek 2013; Gümüşsoy ve ark.,

2015; Çelik ve Turutoglu, 2017; Tütüncü ve ark., 2018), sürü bazında ise 15 sürüden 7'sinde enfeksiyon tespit edilmiştir (Tütüncü ve ark., 2018). Koyunlarda yapılan seroprevalans çalışmalarında en düşük %8.3 (Büyük ve ark., 2014) ve en yüksek %48 (Çelik ve Turutoglu 2017) oranında seropozitiflik gözlenmiştir. Koyunlarda ırk düzeyinde yapılan bir başka çalışmada yedi yerli (Karacabey merinosu, Kıvırcık, Gökçeada, Sakız, İvesi, Çine çaparı ve Karakaçan) ve dört kompozit (Bandırma, Hampshire melezi, Ramlıç ve Siyahbaş Alman melezi) koyun ırkından tesadüfî örnekleme yapılmış ($n = 2257$), ırklara göre seropozitiflik oranı en düşük Çine çaparı (%0) ve en yüksek Sakız (29.4) koyununda tespit edilmiş, tüm ırk ve sürülere ait ortalama seroprevalans %7.3 olarak hesaplanmıştır. İncelenen 11 sürüden 10'unda (%90.91) hastalık tespit edilmiştir (Yaman ve ark., 2021). Keçilerde ise Çelik ve Türütöğlü (2017) tarafından 150 baş keçide yapılan tek çalışmada ELISA seropozitiflik oranı %24 olarak bildirilmiştir.

Paratüberkülozisin özellikle süt endüstrisinde olmak üzere çiftlik hayvanları sektöründe önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir. Süt ve et veriminde azalma, erken damızlıktan çıkarma, reproduktif etkinlikte azalma ve hastalığın yayılmasını kontrol altına almaya ilişkin yönetim maliyetleri bu kayıpların başlıcalarıdır (McAloon et al., 2016).

Süt sığırlarında paratüberkülozis kaynaklı ekonomoik kayıpların araştırıldığı çalışmalarda, hastalığın neden olduğu inek başına üretim kaybının ABD'de \$21 ile \$79, Avustralya'da A\$45-A\$88, Kanada'da CDN\$49, Fransa'da €234 ve İngilterede £27 olduğu tahmin edilmektedir (Whittington ve ark., 2019).

Koyun ve keçilerde paratüberkülozis enfeksiyonundan kaynaklanan üretim kayıpları ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmamaktadır. Avustralya'da yapılan bir araştırmada paratüberkülozis ile enfekte koyun sürülerinde sürü başına yıllık A\$13.715 ekonomik kayıp olduğu hesaplanmıştır (Bush ve ark., 2006). İtalya'da sütçü koyun ve keçi işletmelerinde yapılan bir başka çalışmada paratüberkülozisle enfekte sürülerde karlılığın ortalama %84'ten %64'e düştüğü rapor edilmiştir (Sardaro ve ark., 2016).

PARATÜBERKÜLOZİS HASTALIĞININ HALK SAĞLIĞI ÜZERİNE OLASI ETKİLERİ

MAP'la ilgili çalışmalarda, bakterinin insanlarda oldukça önemli bir intestinal sistem hastalığı olan Crohn's hastalığının etiyolojisinde rol alabileceği yönünde bulgulara ulaşılmış (Sechi ve ark., 2005; Scanu ve ark., 2007; McNees ve ark., 2015), ayrıca kolorektal kanserlerin sebepleri arasında olabileceği bildirilmiştir (Pierce, 2018). MAP, konakçı hücre komponentlerini moleküler olarak taklit etme yeteneğine sahip bir bakteridir, bu şekilde T lenfositleri yanlış yönlendirerek konakçıda otoimmün reaksiyonları tetikleyebilmektedir. Henüz kesin kanıtlar elde edilememiş olsa da tip-1 diyabet, Rheumatoid arthritis, Hashimoto's thyroiditis ve Multiple Sclerosis gibi otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Garvey 2018). Ayrıca MAP, ürünleri insan gıdası olarak kullanılan çiftlik hayvanlarının en önemli hastalıkları arasında koksidiyozdan sonra ikinci sırada gösterilmektedir (O'Brien ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda, klinik bulgu göstermeyen hastaların etkeni sürekli duyarlı konakçılar ve çeyreye bulaştırması nedeniyle, enfeksiyonun prevalansının global düzeyde giderek artmakta olduğu tespit edilmiştir (McGovern ve ark., 2019).

ÇİFTLİK HAYVANLARINDA PARATÜBERKÜLOZİSE KARŞI YAPILAN GENETİK DİRENÇ/DUYARLILIK ÇALIŞMALARI

Sığırlarda Yapılan Genetik Direnç/Duyarlılık Çalışmaları

Tedavi edilemeyen ve aşılamanın etkinliği şüpheli olan, hatta bazı tarım otoritelerince intradermal tüberküloz testlerinde yanlış sonuçlara neden olacağı endişesi ile aşılama izin verilmeyen paratüberkülozis hastalığının kontrol altına alınmasında moleküler tekniklerin yardımıyla genetik olarak dirençli yetiştiricilik konsepti güçlü bir alternatif/tamamlayıcı araç olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Özellikle sığırcılık sektöründe paratüberküloza karşı bireysel direnç mekanizmaların genetik arka planını keşfine yönelik çeşitli istatistiksel güçlerde çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Aday gen yaklaşımı ile yapılan vaka/kontrol çalışmalarında; Çınar ve ark. (2018) mezbahalardan örnekleme yaptıkları Doğu Anadolu Kırmızısı melezi, Yerli Kara melezi ve Holştaynlardan oluşan ($n = 831$) örneklem grubunda seroprevalansı sırasıyla 2.5%, 3.7% ve 11.1% olarak tespit etmişlerdir. Araştırmacılar PCR-RFLP tekniği ile *TLR1* (+1380 G/A), *TLR1*

(+1446 C/A), *TLR4* (+10 C/T), *TLR9* (+1310 G/A) ve *SLC11A1* (+1066 C/G) genlerinde önceden tanımlanmış Single Nucleotide Polymorphism (SNP) pozisyonlarını genotiplendirmiştir. 53 vaka ve 765 kontrolden oluşan örneklem grubunda yaptıkları istatistiksel analizlerde *TLR1* (+1380 G/A) SNP pozisyonunda G/A heterozigot genotipin hastalığa karşı yaklaşık 2.3 kat (OR = 2.31, 1.24-4.3; 95%) duyarlılığa neden olduğunu rapor etmişlerdir.

Koets ve ark. (2010), sığırlarda MAP enfeksiyonlarına karşı doğal genetik dirençle ilişki potansiyeli bulunan Toll-like reseptör 2 (*TLR2*) genini inceleyerek hastalığa karşı genetik direnç/duyarlılıkla ilişkili olası rolünü araştırmışlardır. Paratüberkülozis enfeksiyon geçmişi olan çiftliklerden seçilen 24 inek (12 vaka, 12 kontrol) üzerinde yapılan vaka-kontrol çalışmasıyla, araştırmacılar enfekte ve sağlıklı inekler arasında *TLR2* geninde 21 farklı SNP belirlemiş ve özellikle *TLR2*-1903 T/C pozisyonundaki SNP'in MAP enfeksiyonuna karşı dirençle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu, 553 ineği içeren daha büyük bir popülasyonda tekrar edilerek doğrulanmıştır. Araştırmacılar *TLR2*-1903 T/C mutasyonu taşıyan ineklerde, TT genotipine sahip olanlara göre MAP enfeksiyonu riskinin 1,7 kat daha yüksek olduğunu gözlemlenmişlerdir. İn vitro deneylerde, *TLR2*-1903 TT genotipine sahip hücre hatlarının MAP ile temas halinde daha güçlü bağışıklık tepkisi verdiğini, daha fazla IL12p40 ve IL1beta ürettiğini ve mikobakteriyel antijenlere karşı artmış T hücre tepkisi gösterdiğini rapor etmişlerdir. Çalışma sonucunda, *TLR2* genindeki *TLR2*-1903 T/C pozisyonundaki SNP ile hastalığın görülme ihtimali arasında belirgin bir bağlantı olduğu vurgulanmış ve bu gibi genetik işaretçilerin paratüberküloz kontrolünde Marker Destekli Seleksiyon (MAS) stratejilerinde değerli araçlar olabileceği belirtilmiştir.

Sharma ve ark. (2015), doğuştan bağışıklıkta kritik rol oynayan Toll-like reseptör 4 geni (*TLR4*) üzerinde durmuş ve bu gendeki varyasyonların MAP enfeksiyonlarına karşı direnç/duyarlılıkla olası ilişkilerini araştırmışlardır. 409 baş Kanada holştayn ırkı inekte yürütülen çalışmada; c.-226G>C 5 ve TIR domain c.2021C>T pozisyonlarındaki iki SNP'in oluşturduğu C-T haplotipinin paratüberkülozise duyarlılıkla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Kumar ve ark. (2019), *TLR2* ve *TLR4* genlerindeki varyasyonlarla MAP enfeksiyonu arasındaki olası ilişkiyi araştırdıkları çalışmada Koets ve ark. (2010)'un aksine *TLR2* varyantları ile herhangi bir ilişki kuramazken Sharma ve ark. (2015)'in sonuçlarını destekler şekilde *TLR4* genindeki rs8193046 ve rs8193060

numaralı SNP'lerin paratüberkülozise karşı genetik direnç/duyarlılıkla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. MAP prevalansı ile *TLR4* geni varyantları arasındaki olası ilişkileri araştıran bir başka çalışmada ise *TLR4* geni üzerindeki rs8193046 nolu SNP pozisyonunda AG genotipi taşıyan bireylerin MAP ile enfekte olma ihtimalinin GG genotipini taşıyanlara göre 3.94 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Gopi ve ark., 2020).

Verschoor ve ark. (2010), altı farklı sürüden toplamda 380 Holştayn ırkı inekği ELISA yöntemiyle MAP enfeksiyonu yönünden taramışlar sonrasında doğusal bağışıklıkla ilgisi bilinen interleukin-10 (*IL10*) geni yönünden Sanger sekans teknolojisiyle genotiplendirmişlerdir. Araştırmacılar *IL10* geni üzerinde tespit ettikleri dört SNP'in (984G > A, 1098C > T, 1269T > C ve 302A > G) MAP enfeksiyonu ile eklemeli veya dominant modelde ilişkisinin olduğunu, 633C > A, 984G > A ve 1185C > T pozisyonlarındaki SNP'leri içeren AGC haplotipinin paratüberkülozise karşı yatkınlıkla, AAT haplotipinin ise genetik dirençle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Solute carrier family 11 member 1 (*SLC11A1*) geni enfeksiyonun başlangıç aşamasında makrofajlarda bakteri üremesini engelleyerek doğusal bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır. Pinedo ve ark. (2009a), *SLC11A1* geni üzerindeki mikrosatelit polimorfizminin MAP enfeksiyonu ile olası ilişkilerini araştırdıkları çalışmada holştayn, jersey ve brahman-angus melezinden oluşan 431 başlık popülasyonda beş farklı yöntemle (serum ELISA, süt ELISA, kan PCR, dışkıdan PCR ve dışkı kültürü) MAP teşhisi yapmışlar, sonrasında *SLC11A1* geni mikrosatelit lokusları yönünden genotiplendirmişlerdir. Çalışma sonucunda araştırmacılar *SLC11A1*-275 ve 279 allellerinin paratüberkülozis prevalansı ile istatistiksel olarak ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. *SLC11A1* geni varyantları ile MAP enfeksiyonu prevalansı arasındaki olası ilişkilerin araştırıldığı bir başka çalışmada; 558 holştayn-frizyan inekte *SLC11A1* geni genotiplendirilmiş ve 57 SNP tespit edilmiştir. Araştırmacılar c.1067C>G and c.1157-91A>T pozisyonlarındaki iki SNP ve bu iki SNP'den yapılandırılan haplotipin paratüberkülozise karşı genetik duyarlılıkla önemli derecede ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Ruiz-Larrañaga ve ark., 2010a).

Pauciullo ve ark. (2015), daha önceki genom boyu ilişkilendirme (GWAS) çalışmalarında paratüberkülozise karşı direnç/duyarlılıkla ilişkili aday genler olarak gösterilen *LAMB1*, *DLD*, *WNT2*, *PRDM1*, *SOCS5*, *PTGER4* ve *IL10* genlerinin hastalıkla ilişkisini doğrulamak için yaptıkları çalışmada

ELISA ve dışkı kültürü yöntemiyle MAP enfeksiyonu yönünden taradıkları Alman holştayn popülasyonunda 162 vaka ve 162 kontrol grubu oluşturmuşlar ve bu grupları sayılan genler yönünden genotiplendirmişlerdir. Yaptıkları ilişkilendirme analizlerinde *WNT2* geni promoter bölgesindeki rs43390642:G>T pozisyonundaki SNP'in MAP enfeksiyonuna duyarlılıkla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. İlave olarak bu SNP'nin *DLD* genindeki rs134692583:A>T pozisyonundaki SNP ile bağlantı dengesizliği (LD) içerisinde olduğunu, *DLD* (T) ve *WNT2* (T) varyanlarından oluşan haplotipin MAP enfeksiyonuna dirençle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Ruiz-Larrañaga ve ark. (2010b), *SP110* geni varyantları ile paratüberkülozis prevalansı arasındaki olası ilişkileri araştırmak için iki farklı holştayn frizyan ırkı popülasyonu ELISA ve dışkı kültürü ile tarayarak vaka ve kontrol grupları oluşturmuşlardır ($n = 766$). Araştırmacılar çalışma konusu her iki popülasyonu *SP110* geni yönünden genotiplendirmiş, gen boyunca 14 SNP tespit etmişler ve bu SNP'lerin tamamını ilişkilendirme analizlerine dahil etmişlerdir. Yaptıkları istatistik analizler sonucunda; c.587A>G pozisyonundaki SNP'in incelenen popülasyonlardan birinde MAP enfeksiyonuna karşı duyarlılıkla ilişkili olduğunu, benzer şekilde .587A>G pozisyonundaki SNP'nin dahil olduğu iki haplotipin enfeksiyonla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar adı geçen SNP'nin popülasyonlardan sadece bir tanesinde hastalıkla ilişkili çıkması nedeniyle bu çalışmaların farklı pupulasyonlarda tekrarlanması gerektiğini vurgulamışlardır.

Pant ve ark. (2011), moleküler motifleri tanıyarak mikroorganizmaları doğrudan öldürme kapasitesine sahip Bovine peptidoglycan recognition protein 1 molekülünü kodlayan *PGLYRP1* geni varyantları ile paratüberkülozis prevalansı arasındaki olası ilişkileri araştırmak için 197 vaka ve 242 kontrolden oluşan süt ineği popülasyonunun *PGLYRP1* geni yönünden genotiplendirmişlerdir. Genotiplendirme sonucu üç SNP (c.102G>C, c.480G>A ve c.625C>A) tespit eden araştırmacılar eklemeli ve dominant modellerde yaptıkları lojistik regresyon analizinde c.480G>A pozisyonundaki SNP'nin MAP enfeksiyonuyla ilişkili olduğunu, bu pozisyonda "G" alleli taşıyan bireylerde MAP enfeksiyonu gelişme ihtimalinin diğerlerine göre 1.5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Pinedo ve ark. (2009b), 299 holştayn, 50 jersey ve 82 brahman olmak üzere üç ırktan oluşan deneme popülasyonunda ELISA, PCR ve dışkı kültürü

yöntemleriyle MAP enfeksiyonu taraması yapmışlar, örneklem popülasyonunu bakteriyel peptoglikanları indirekt olarak tanıyan intraselüler molekülleri molekülleri kodlayan *CARD15* geni yönünden genotiplendirmişlerdir. Araştırmacılar *CARD15* geninde tespit ettikleri iki SNP'in oluşturduğu "C-T" halotipinin MAP enfeksiyonu riski ile over dominant modelde önemli ilişkisinin olduğunu rapor etmişlerdir.

Kumar ve ark. (2020), 213 baş Hindistan yerli sığır ırkında *CD209* genini PCR-RFLP yöntemiyle genotiplendirerek önceden tanımlanmış dört SNP'in (rs208222804, rs211654540, rs208814257 ve rs210748127) MAP enfeksiyonu riski ile olası ilişkilerini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar rs208814257 pozisyonunda CC ve CG genotipine sahip sığırların MAP enfeksiyonuna GG genotipi taşıyanlara göre daha dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

Gopi ve ark. (2020), *CLEC7A*, *CD209* ve *TLR4* genlerindeki varyasyonlarla paratüberkülozis riski arasındaki olası ilişkileri araştırmak için 549 baş Hindistan yerli ırkı inekte önce paratüberkülozis taraması yapmış, sonrasında adı geçen genleri PCR-RFLP tekniği ile genotiplendirmişlerdir. Araştırmacılar yedi SNP tespit etmişler, bu SNP'lerden *CLEC7A* genindeki rs110353594 nolu SNP pozisyonundaki CT genotipinin TT ve CC genotiplerine göre MAP enfeksiyonuna 1.5 kat daha dirençli olduğunu, *TLR4* genindeki rs8193046 nolu SNP pozisyonundaki AG genotipinin GG genotipine göre paratüberküloz görülme riskinin 3.9 kat fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

Rastislav ve ark. (2011), Paratüberkülozis pozitif ve negatif ineklerden oluşan 200 başlık örneklem grubunda sığır lökosit antijen (BoLA) *DRB3* geninin antijen tanıma bölgesindeki varyasyonlarla paratüberkülozise karşı genetik direnç/duyarlılıkla olası ilişkileri araştırdıkları çalışmada hayvanları SSCP yöntemi ile genotiplendirmişler, *DRB3* geni üzerinde 16 heterozigot ve üç homozigot olmak üzere 19 genotip tespit etmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları ilişkilendirme analizlerinde Val53Glu (OR 453,7), Val53Leu (OR 453,7), Asp57His (OR 1,944) ve Arg84Gly (OR 1,458) varyantlarının hastalığa karşı artan duyarlılıkla ilişkili iken Asp57Asn (OR 0) ve Phe60Tyr (OR 0,453) varyantlarının ise genetik dirençle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Sığırlarda paratüberkülozise genetik direnç/duyarlılığın değerlendirildiği aday gen yaklaşımıyla yapılan çalışmalardan başka daha az sayıda olmak üzere mikroarray tabanlı genom boyu ilişkilendirme çalışmaları da (GWAS) yapılmıştır. Yapılan GWAS çalışmalarında paratüberkülozise karşı bireysel

genetik direnç/duyarlılıkla ilişkilendirilen çeşitli aday genler; *NLRP3*, *IFi47*, *TRIM41*, *TNFRSF18* ve *TNFRSF4* (Mallikarjunappa ve ark., 2018), *CD86* ve *WNT9B* (Brito ve ark., 2018), *KALRN*, *ZBTB20*, *LPP*, *SLA2*, *F13A1*, *LRCH3*, *DNAJC6*, *ZDHC14*, *SNX1* ve *HAS2* (McGovern ve ark., 2019), *ABCC4*, *IER3* ve *CBFA2T2* (Sanchez ve ark., 2020) ile Kantitatif Özellik Lokusları (Quantitative Traits Loci; QTL) (Pant ve ark., 2010; Brito ve ark., 2018) rapor edilmiştir.

Koyun ve Keçilerde Yapılan Genetik Direnç/Duyarlılık Çalışmaları

Koyunlarda paratüberküloze karşı genetik direnç/duyarlılığın araştırıldığı erken çalışmalarda doğmasal bağışıklıkla ilişkili genlerdeki mikrosatelit lokuslar hedef alınmış ve mikrosatelit alleller ile hastalığın prevalansı arasındaki olası bağlantılar araştırılmıştır. Reddacliff ve ark. (2005), Avustralya'da iki farklı Merinos sürüsünde vaka ve kontrol gruplarından oluşan toplam 272 koyunu *NRAMP*, *MHC*, *LYZ*, *IFNG* ve *LIF* lokuslarındaki mikrosatelit bölgeler yönünden genotiplendirmişlerdir. Araştırmacılar çalışma sonucunda *NRAMP* ve *MHC* lokuslarındaki mikrosatelit allellerin MAP enfeksiyonuna karşı direnç/duyarlılıkla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Koyunlarda aday gen yaklaşımı ile yapılan bir başka çalışmada patojenlere ait moleküler motifleri tanıma kapasitesine sahip TLR reseptörlerini kodlayan *TLR1*, *TLR2* ve *TLR4* genlerindeki varyasyonlar ile MAP enfeksiyonu prevalansı arasındaki olası bağlantılar araştırılmış, *TLR1*- Ser150Gly ve Val220Met varyantları ile *TLR2* - Phe670Leu varyantının hastalığın prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar daha sonra varyant ve wild-type allellere sahip hücre hatlarını MAP ile deneysel olarak enfekte ederek sitokin ekspresyon seviyelerini (IL-4, IL-8, IL-10, IL-12 and IFN-gamma) incelemiş ve ekspresyon seviyelerinin ilk sonuçları doğruladığını rapor etmişlerdir (Bhide ve ark., 2009).

Koyunlarda yapılan bir GWAS çalışmasında Moioli ve ark. (2016a) 759 başlık paratüberküloz teşhis edilmiş bir sürüden ELISA sonuçlarına göre ekstrem S/P değerine sahip 100 koyunu seçerek mikroarray tabanlı platformda genotiplendirmiş, yaptıkları analizlerde *SEMA3*, *CD109*, *PCP4*, *PRDM2* ve *ITFG2* genlerini paratüberküloze genetik direnç/duyarlılıkla ilişkili aday genler olarak rapor etmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları bir başka çalışmada (Moioli ve ark., 2016b) GWAS çalışmasında tespit edilen *PCP4* ve *CD109*

genlerini Sanger Sekans teknolojisi ile dizilemişler ve bu genlerdeki bazı missens SNP pozisyonlarının hastalıkla ilişkisini tekrar rapor etmişlerdir.

Türkiye’de yerli koyun ırklarında vaka/kontrol eşleştirilmiş çiftler deneme dizaynı ile kontrollü şartlarda yapılmış olan çalışmalarda paratüberkülozis prevalansı ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda rapor edilen; *NRAMP (SLC11A1)*, *DRB1 (MHC)*, *TLR1* (yayınlanmamış data), *TLR4* (Yaman ve ark., 2020c), *PCP4*, *CD109* ve *SEMA3* (Yaman ve ark., 2021a) genlerindeki ilgili SNP’ler ile paratüberkülozis seroprevalansı arasında ilişkiler istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Benzer şekilde Bhide ve ark., (2009) tarafından rapor edilen, *TLR2* genindeki 670 ve 679. kodonlardaki missense SNP’ler yerli koyunlarda test edilmiş ve paratüberkülozis seroprevalansı ile ilişkisi önemsiz bulunmuştur. Bunun yanında, *TLR2* geninde 650. kodonda tespit edilen missense mutasyonla MAP enfeksiyonu riski arasında güçlü bir bağlantı tespit edilmiş, bu mutasyonu taşıyan koyuların paratüberkülozise karşı taşımayanlara göre 6.6 kat genetik dirence sahip olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar *TLR2* geni 650. Kodonda tespit edilen SNP’nin paratüberkülozise karşı genetik dirençli yetiştiricilik çalışmalarında potansiyel marker olarak kullanılabileceğini öngörmüşlerdir. (Yaman ve ark., 2021b).

Dünyada, keçilerde paratüberkülozis hastalığına karşı direnç/duyarlılıkla ilgili konakçı genetik mekanizmalarının araştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Singh ve ark. (2012), vaka gurubu olarak 143 paratüberkülozis pozitif keçi kullandıkları ve RFLP yöntemiyle genotiplendirme yaptıkları çalışmada, MHC II-DRB bölgesindeki belirli RFLP paternlerinin keçilerde paratüberkülozis prevalansı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Korou vd. (2010) ile Abraham vd. (2017) tarafından, vaka gurubu olarak sırasıyla 66 ve 37 baş paratüberkülozis pozitif keçi kullanılarak yürütülen çalışmalarda, *SLC11A1* geninde bulunan mikrosatelit bölgesindeki belirli allellerin paratüberkülozis prevalansı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Keçilerde paratüberkülozise karşı genetik direnç/duyarlılık mekanizmalarının araştırıldığı tek GWAS çalışması Cecchi ve ark. (2017) tarafından yapılmıştır. Vaka gurubu olarak 27 seropozitif ve control grubu olarak 21 seronegatif keçinin kullanıldığı bu GWAS çalışmasında, genom boyunca dağılmış 9 SNP’in keçilerde paratüberkülozise genetik direnç/duyarlılıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

SONUÇ

Paratüberkülozis hastalığının kontrolü ve yönetimi için genetik direnç/duyarlılık çalışmaları önemli bir tamamlayıcı/alternatif yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Özellikle moleküler tekniklerin yardımıyla yapılan genetik dirençli yetiştiricilik, hastalığın tedavi edilememesi ve aşılamanın etkinliğinin belirsiz olması gibi durumlar göz önüne alındığında önemli bir strateji olarak kabul edilmektedir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, çiftlik hayvanlarında paratüberkülozis hastalığına karşı genetik direnç veya duyarlılığın belirlenmesi için potansiyel genetik işaretçilerin ve moleküler mekanizmaların anlaşılmasına yönelik önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bazı çalışmaların sonuçlarının tutarlı olmaması ve farklı populasyonlarda tekrarlanabilirliğinin gözlemlenmemesi, bu alandaki araştırmalara devam edilmesini ve genetik direnç/duyarlılık mekanizmalarının daha kapsamlı şekilde anlaşılmasını gerektirmektedir.

KAYNAKÇA

- Abraham, A., Naicy, T., Raghavan, K. C., Siju, J., & Aravindakshan, T. (2017). Evaluation of the association of SLC11A1 gene polymorphism with incidence of paratuberculosis in goats. *Journal of Genetics*, 96(4), 641-646.
- Alfano, F., Peletto, S., Lucibelli, M. G., Borriello, G., Urciuolo, G., Maniaci, M. G., Desiato, R., Tarantino, M., Barone, A., Pasquali, P., Acutis, P. L., & Galiero, G. (2014). Identification of single nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor candidate genes associated with tuberculosis infection in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *BMC Genetics*, 15, 139.
- Atala, N., & Akçay, E. (2001). Türkiye genelinde sığır paratürberkülozu prevalansının ELISA ile araştırılması. *Etlık Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 12(1-2), 39-48.
- Baker, R. L. (1998). Genetic resistance to endoparasites in sheep and goats: A review of genetic resistance to gastrointestinal nematode parasites in sheep and goats in the tropics and evidence for resistance in some sheep and goat breeds in sub-humid coastal Kenya. *Animal Genetic Resources Information*, 24, 13-30.
- Bannantine, J. P., & Stabel, J. R. (2002). Killing of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis within macrophages. *BMC Microbiology*, 2, 2-7.
- Bauman, C. A., Jones-Bitton, A., Menzies, P., Toft, N., Jansen, J., & Kelton, D. (2016). Prevalence of paratuberculosis in the dairy goat and dairy sheep industries in Ontario, Canada. *Canadian Veterinary Journal*, 57(2), 169-75.
- Belt, P. B. G. M., Muileman, I. H., Schreuder, B. E. C., Bos-de Ruijter, J., Gielkens, A. L. J., & Smits, M. A. (1995). Identification of five allelic variants of the sheep PrP gene and their association with natural scrapie. *Journal of General Virology*, 76, 509-517.
- Bhide, M. R., Mucha, R. Jr, I. M., Kisova, L., Skrabana, R., Novak, M., & Mikula, I. (2009). Novel mutations in TLR genes cause hyporesponsiveness to *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection. *BMC Genetics*, 10(21), 1-11.

- Biet, F., Boschioli, M. L., Thorel, M. F., & Guilloteau, L. A. (2005). Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). *Veterinary Research*, 36(3), 411–436.
- Bishop, S. C., De Jong, M., & Gray, D. (2002). Opportunities for incorporating genetic elements into the management of farm animal diseases: Policy issues. Commission on Genetic Resources for Food and Agriculture, FAO, Rome, 36 pp.
- Botsaris, G., Swift, B. M., Slana, I., Liapi, M., Christodoulou, M., Hatzitofi, M., Christodoulou, V., & Rees, C. E. (2016). Detection of viable *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in powdered infant formula by phage-PCR and confirmed by culture. *International Journal Food Microbiology*, 216, 91–94.
- Brito, L. F., Mallikarjunappa, S., Sargolzaei, M., Koeck, A., Chesnais, J., Schenkel, F. S., ... & Karrow, N. A. (2018). The genetic architecture of milk ELISA scores as an indicator of Johne's disease (paratuberculosis) in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 101(11), 10062-10075.
- Bush, R. D., Windsor, P. A., & Toribio, J. A. (2006). Losses of adult sheep due to ovine Johne's disease in 12 infected flocks over a 3-year period. *Australian Veterinary Journal*, 84(7), 246–253.
- Buyuk, F., Celebi, O., Akca, D., Otlu, S., Tazegul, E., Gulmez, A., & Sahin, M. (2014). Estimated apparent and true prevalences of paratuberculosis in sheep herds of the Kars Region in Northeastern Turkey. *Veterinari Medicina*, 59, 331–335.
- Cecchi, F., Russo, C., Iamartino, D., Galiero, A., Turchi, B., Fratini, F., Degl'Innocenti, S., Mazza, R., Biffani, S., Preziuso, G., & Cantile, C. (2017). Identification of candidate genes for paratuberculosis resistance in the native Italian Garfagnina goat breed. *Tropical Animal Health and Production*, 49(6), 1135-1142.
- Cinar U, M., Hizlisoy, H., Akyüz, B. I., Arslan, K., Aksel, E. G., & Gümüşsoy, K. S. (2018). Polymorphisms in toll-like receptor (TLR) 1, 4, 9 and SLC11A1 genes and their association with paratuberculosis susceptibility in Holstein and indigenous crossbred cattle in Turkey. *Journal of Genetics*, 97(5), 1147-1154.

- Çelik, A., & Turutoglu, H. (2017). Seroprevalence of Paratuberculosis in Cattle, Sheep and Goats in Burdur, Southwestern Turkey. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 72(1), 30–36.
- DEFRA. (2022). Department of Environment Food and Rural Affairs. <http://sciencesearch.defra.gov.uk/>, Erişim: Eylül 2022.
- Diéguez, F. J., Arnaiz, I., Sanjuán, M. L., Vilar, M. J., López, M., & Yus, E. (2007). Prevalence of serum antibodies to *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in cattle in Galicia (northwest Spain). *Preventive Veterinary Medicine*, 82(3-4), 321-6.
- Doré, E., Paré, J., Côté, G., Buczinski, S., Labrecque, O., Roy, J. P., & Fecteau, G. (2012). Risk factors associated with transmission of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis to calves within dairy herd: a systematic review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 32-45.
- EU Commission Decision 2003/100/EC: Laying down minimum requirements for the establishment of breeding programmes for resistance to transmissible spongiform encephalopathies in sheep. *Official Journal* 2003; L41–45.
- FAO. (2007). *The State of the World's Animal Genetic Resources for Food and Agriculture*, edited by Barbara Rischkowsky & Dafydd Pilling. Rome. <http://www.fao.org/3/a1250e/a1250e.pdf>
- Garrido, J. M., Vazquez, P., Molina, E., Plazaola, J. M., Sevilla, I. A., Geijo, M. V., Alonso-Hearn, M., & Juste, R. A. (2013). Paratuberculosis vaccination causes only limited cross-reactivity in the skin test for diagnosis of bovine tuberculosis. *PLoS One*, 8(11), e80985.
- Garvey, M. (2018). *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis: A possible causative agent in human morbidity and risk to public health safety. *Open Veterinary Journal*, 8(2), 172–181.
- Gibson, J. P., & Bishop, S. C. (2005). Use of molecular markers to enhance resistance of livestock to disease: A global approach. *Revue Scientifique Et Technique*, 24(1), 343–353.
- Gopi, B., Singh, R. V., Kumar, S., Kumar, S., Chauhan, A., Kumar, A., & Singh, S. V. (2020). Single-nucleotide polymorphisms in CLEC7A, CD209 and TLR4 gene and their association with susceptibility to paratuberculosis in Indian cattle. *Journal of Genetics*, 99:14.

- Gupta, S., Singh, S. V., Singh, M., Chaubey, K. K., Karthik, K., Bhatia, A. K., Kumar, N., & Dhama, K. (2019). Vaccine approaches for the 'therapeutic management' of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection in domestic livestock. *Veterinary Quarterly*, 39(1), 143-152.
- Gümüşsoy, K. S., İça, T., Abay, S., Aydın, F., & Hizlisoy, H. (2015). Serological and molecular diagnosis of paratuberculosis in dairy cattle. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 39, 147–153.
- Haase, B., Doherr, M. G., Seuberlich, T., Drögemüller, C., Dolf, G., Nicken, P., Schiebel, K., Ziegler, U., Groschup, M. H., Zurbriggen, A., & Leeb, T. (2007). PRNP promoter polymorphisms are associated with BSE susceptibility in Swiss and German cattle. *BMC Genetics*, 8, 15.
- Hansen, D. S., Clery, D. G., Estuningsih, S. E., Widjajanti, S., Partoutomo, S., & Spithill, T. W. (1999). Immune responses in Indonesian thin tailed sheep during primary infection with *Fasciola gigantica*: Lack of a species IgG2 antibody response is associated with increased resistance to infection in Indonesian sheep. *International Journal for Parasitology*, 29(7), 1027–1035.
- Heaton, M. P., Clawson, M. L., Chitko-Mckown, C. G., Leymaster, K. A., Smith, T. P. L., Harhay, G. P., White, S. N., Herrmann-Hoesing, L. M., Mousel, M. R., Lewis, G. S., Kalbfleisch, T. S., Keen, J. E., & Laegreid, W. W. (2012). Reduced Lentivirus Susceptibility In Sheep With TMEM154 Mutations. *PLoS Genetics*, 8(1), 1–12.
- Ikeda, T., Horiuchi, M., Ishiguro, N., Muramatsu, Y., Kai-Uwe, G. D., & Shinagawa, M. (1995). Amino acid polymorphisms of PrP with reference to onset of scrapie in Suffolk and Corriedale sheep in Japan. *Journal of General Virology*, 76, 2577–2581.
- Jovanović, S., Savić, M., & Živković, D. (2009). Genetic variation in disease resistance among farm animals. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 25(5-6), 339–347.
- Juste, R. A., & Perez, V. (2011). Control of paratuberculosis in sheep and goats. *The Veterinary clinics of North America Food animal practice*, 27, 127–138.
- Khare, S., Ficht, T. A., Santos, R. L., Romano, J. E., Ficht, A., Zhang, S., ... & Adams, L. G. (2004). Rapid and sensitive detection of *mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in bovine milk and feces by a combination

- of immunomagnetic bead separation-conventional pcr and real-time pcr. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(3), 1075-1081. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.3.1075-1081.2004>
- Khol, J. L., Stein, B., Dreier, S., & Baumgartner, W. (2006). Paratuberculosis (Johne's disease) in small ruminants in Austria. *Slovenian Veterinary Research*, 43, 129–130.
- Koets, A., Santema, W., Mertens, H., Oostenrijk, D., Keestra, M., Overdijk, M., ... & Rutten, V. (2010). Susceptibility to paratuberculosis infection in cattle is associated with single nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor 2 which modulate immune responses against *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Preventive Veterinary Medicine*, 93(4), 305-15.
- Korou, L. M., Liandris, E., Gazouli, M., & Ikonopoulou, J. (2010). Investigation of the association of the SLC11A1 gene with resistance/sensitivity of goats (*Capra hircus*) to paratuberculosis. *Veterinary Microbiology*, 144(3-4), 353-358.
- Kumar, S., Kumar, S., Singh, R. V., Chauhan, A., Kumar, A., Sulabh, S., ... & Singh, S. V. (2019). Genetic association of polymorphisms in bovine TLR2 and TLR4 genes with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection in Indian cattle population. *Veterinary Research Communications*, 43(2), 105-114.
- Kumar, S., Kumar, S., Singh, R. V., Chauhan, A., Kumar, A., Bharati, J., & Singh, S. V. (2020). Association of genetic variability in CD209 gene with bovine paratuberculosis disease: a case-control study in the Indian cattle population. *Animal Biotechnology*, 28, 1-8.
- Lamont, E. A., Bannantine, J. P., Armién, A., Ariyakumar, D. S. Sreevatsan, S. (2012). Identification and characterization of a spore-like morphotype in chronically starved *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis cultures. *PLoS One*, 7, e30648.
- le Roex, N., Koets, A. P., van Helden, P. D., & Hoal, E. G. (2013). Gene polymorphisms in African buffalo associated with susceptibility to bovine tuberculosis infection. *PLoS One*, 8(5), e64494.
- Mallikarjunappa, S., Sargolzaei, M., Brito, L. F., Meade, K. G., Karrow, N. A., & Pant, S. D. (2018). Short communication: Uncovering quantitative

- trait loci associated with resistance to *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis infection in Holstein cattle using a high-density single nucleotide polymorphism panel. *Journal of Dairy Science*, 101(8), 7280-7286.
- Mattioli, R. C., Bah, M., Faye, J., Kora, S., & Cassama, M. (1993). A comparison of field tick infestation on N'Dama, Zebu and N'Dama × Zebu crossbred cattle. *Veterinary Parasitology*, 47(1–2), 139–148.
- McAloon, C. G., Whyte, P., More, S. J., Green, M. J., O'Grady, L., Garcia, A., ... & Doherty, M. L. (2016). The effect of paratuberculosis on milk yield—a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, 99(2), 1449-1460.
- McAloon, C. G., Roche, S., Ritter, C., Barkema, H. W., Whyte, P., More, S. J., ... & Doherty, M. L. (2019). A review of paratuberculosis in dairy herds — part 2: on-farm control. *The Veterinary Journal*, 246, 54-58.
- McGovern, S. P., Purfield, D. C., Ring, S. C., Carthy, T. R., Graham, D. A., & Berry, D. P. (2019). Candidate genes associated with the heritable humoral response to *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis in dairy cows have factors in common with gastrointestinal diseases in humans. *Journal of Dairy Science*, 102(5), 4249-4263.
- McNees, A. L., Markesich, D., Zayyani, N. R., & Graham, D. Y. (2015). *Mycobacterium paratuberculosis* as a cause of Crohn's disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 9(12), 1523–1534.
- Moioli, B., D'Andrea, S., De Grossi, L., Sezzi, E., De Sanctis, B., Catillo, G., ... & Pilla, F. (2016a). Genomic scan for identifying candidate genes for paratuberculosis resistance in sheep. *Animal Production Science*, 56, 1046-1055.
- Moioli, B., De Grossi, L., Steri, R., & Pilla, F. (2016b). Identification of missense mutations in the PCP4 and CD109 genes to validate the effect of neutral genetic markers. *Czech Journal of Animal Science*, 61, 317–325.
- Murdoch, B. M., Clawson, M. L., Yue, S., Basu, U., McKay, S., Settles, M., Capoferri, R., Laegreid, W. W., Williams, J. L., & Moore, S. S. (2010). PRNP haplotype associated with classical BSE incidence in European Holstein cattle. *PLoS One*, 5(9), e12786.

- O'Brien, D., Scudamore, J., Charlier, J., & Delavergne, M. (2017). DISCONTTOOLS: a database to identify research gaps on vaccines, pharmaceuticals and diagnostics for the control of infectious diseases of animals. *BMC Veterinary Research*, 13, 1.
- Oner, Y., Yesilbag, K., Tuncel, E., & Elmaci, E. (2011). Prion protein gene (PrP) polymorphisms in healthy sheep in Turkey. *Animal*, 5(11), 1728–1733.
- Oztabak, K., Ozkan, E., Soysal, I., Paya, I., & Un, C. (2009). Detection of prion gene promoter and intron1 indel polymorphisms in Anatolian water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 126(6), 463–467.
- Pant, S. D., Schenkel, F. S., Verschoor, C. P., You, Q., Kelton, D. F., Moore, S. S., & Karrow, N. A. (2010). A principal component regression based genome wide analysis approach reveals the presence of a novel QTL on BTA7 for MAP resistance in holstein cattle. *Genomics*, 95(3), 176-182.
- Pant, S. D., Verschoor, C. P., Schenkel, F. S., You, Q., Kelton, D. F., & Karrow, N. A. (2011). Bovine PGLYRP1 polymorphisms and their association with resistance to *Mycobacterium avium* ssp. *Paratuberculosis*. *Animal Genetics*, 42(4), 354-360.
- Paratuberculosis: organism, disease, control. (2020). <https://doi.org/10.1079/9781789243413.0000>
- Patel, D. D., Danelishvili, L., Yamazaki, Y., Alonso, M. C., Paustian, M. L., Bannantine, J. P., ... & Bermudez, L. E. (2006). The ability of *mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* to enter bovine epithelial cells is influenced by preexposure to a hyperosmolar environment and intracellular passage in bovine mammary epithelial cells. *Infection and Immunity*, 74(5), 2849-2855.
- Pauciullo, A., Küpper, J., Brandt, H., Donat, K., Iannuzzi, L., & Erhardt, G. (2015). Wingless-type MMTV integration site family member 2 (WNT2) gene is associated with resistance to MAP in faecal culture and antibody response in Holstein cattle. *Animal Genetics*, 46(2), 122-132.
- Pérez de Val, B., Nofrarias, M., López-Soria, S., Garrido, J. M., Vordermeier, H. M., & Villarreal-Ramos, B. (2012). Effects of vaccination against paratuberculosis on tuberculosis in goats: Diagnostic interferences and cross-protection. *BMC Vet Res*, 8:191.

- Pierce, E. S. (2018). Could *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease, ulcerative colitis ... and colorectal cancer? *Pierce Infectious Agents and Cancer*, 13, 1–6.
- Pinedo, P. J., Buergelt, C. D., Donovan, G. A., Melendez, P., Morel, L., Wu, R., Langae, T. Y., & Rae, D. O. (2009a). Candidate gene polymorphisms (BoIFNG, TLR4, SLC11A1) as risk factors for paratuberculosis infection in cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 91(2-4), 189–196.
- Pinedo, P. J., Wang, C., Li, Y., Rae, D. O., & Wu, R. (2009b). Risk haplotype analysis for bovine paratuberculosis. *Mammalian Genome*, 20(2), 124–129.
- Pithua, P., & Kollias, N. S. (2012). Estimated prevalence of caprine paratuberculosis in Boer goat herds in Missouri, USA. *Veterinary Medicine International*, 2012, 674085.
- Rastislav, M., & Mangesh, B. (2011). BoLA-DRB3 exon 2 mutations associated with paratuberculosis in cattle. *The Veterinary Journal*, 192(3), 517-519.
- Reddacliff, L. A., Beh, K., McGregor, H., & Whittington, R. J. (2005). A preliminary study of possible genetic influences on the susceptibility of sheep to Johne's disease. *Australian Veterinary Journal*, 83(7), 435-441.
- Reddacliff, L., Eppeleston, J., Windsor, P., Whittington, R., & Jones, S. (2006). Efficacy of a killed vaccine for the control of paratuberculosis in Australian sheep flocks. *Veterinary Microbiology*, 115(1–3), 77–90.
- Ruiz-Larrañaga, O., Garrido, J. M., Manzano, C., Iriondo, M., Molina, E., Gil, A., ... & Estonba, A. (2010a). Identification of single nucleotide polymorphisms in the bovine solute carrier family 11 member 1 (SLC11A1) gene and their association with infection by *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Journal of Dairy Science*, 93(4), 1713-1721.
- Ruiz-Larrañaga, O., Garrido, J. M., Iriondo, M., Manzano, C., Molina, E., Montes, I., ... & Estonba, A. (2010b). SP110 as a novel susceptibility gene for *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection in cattle. *Journal of Dairy Science*, 93(12), 5950-5958.
- Salgado, M., Kruze, J., & Collins, M. T. (2007). Diagnosis of paratuberculosis by fecal culture and ELISA on milk and serum samples in two types of

- Chilean dairy goat herds. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19(1), 99-102.
- Sanchez, M. P., Guatteo, R., Davergne, A., Saout, J., Grohs, C., Deloche, M. C., Taussat, S., Fritz, S., Boussaha, M., Blanquefort, P., Delafosse, A., Joly, A., Schibler, L., Fourichon, C., & Boichard, D. (2020). Identification of the ABCC4, IER3, and CBFA2T2 candidate genes for resistance to paratuberculosis from sequence-based GWAS in Holstein and Normande dairy cattle. *Genetics Selection Evolution*, 52(1), 14.
- Sardaro, R., Pieragostini, E., Rubino, G., & Petazzi, F. (2016). Impact of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis on profit efficiency in semi-extensive dairy sheep and goat farms of Apulia, southern Italy. *Prev Vet Med*, 136, 56-64.
- Scanu, A. M., Bull, T. J., Cannas, S., Sanderson, J. D., Sechi, L. A., Dettori, G., ... & Hermon-Taylor, J. (2007). *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection in cases of irritable bowel syndrome and comparison with Crohn's disease and Johne's disease: common neural and immune pathogenicities. *Journal of Clinical Microbiology*, 45, 3883–3890.
- Sechi, L. A., Scanu, A. M., Molicotti, P., Cannas, S., Mura, M., Dettori, G., ... & Zanetti, S. (2005). Detection and isolation of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from intestinal mucosal biopsies of patients with and without Crohn's disease in Sardinia. *The American Journal of Gastroenterology*, 100, 1529–1536.
- Semret, M., Zhai, G., Mostowy, S., Cleto, C. L., Alexander, D. C., Cangelosi, G. A., ... & Behr, M. A. (2004). Extensive genomic polymorphism within *mycobacterium avium*. *Journal of Bacteriology*, 186(18), 6332-6334.
- Sergeant, E. S. (2001). Ovine Johne's disease in Australia--the first 20 years. *Australian Veterinary Journal*, 79(7), 484-91.
- Serrano, M., Elguezabal, N., Sevilla, I. A., Geijo, M. V., Molina, E., Juste, R. A., Garrido, J. M. (2017). Preliminary Results Indicate That Inactivated Vaccine against Paratuberculosis Could Modify the Course of Experimental *Mycobacterium bovis* Infection in Calves. *Front Vet Sci*, 2017.

- Sharma, B. S., Abo-Ismaill, M. K., Schenkel, F. S., You, Q., Verschoor, C. P., Pant, S. D., ... & Karrow, N. A. (2015). Association of TLR4 polymorphisms with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection status in Canadian Holsteins. *Animal Genetics*, 46(5), 560-5.
- Shehu, F., Bijo, B., Pinto, A. D., & Bozzo, G. (2012). *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis identification in milk by means of is900 pcr. *Macedonian Journal of Animal Science*, 2(1), 63-66. <https://doi.org/10.54865/mjas1221063sh>
- Singh, P. K., Singh, S. V., Singh, M. K., Saxena, V. K., Horin, P., Singh, A. V., & Sohal, J. S. (2012). Effect of genetic variation in the MHC Class II DRB region on resistance and susceptibility to Johne's disease in endangered Indian Jamunapari goats. *International Journal of Immunogenetics*, 39(4), 314-320.
- Song, Y., Sun, L., Guo, A., & Yang, L. (2014). Toll-like receptor 6 gene polymorphisms increase the risk of bovine tuberculosis in Chinese Holstein cattle. *Acta Histochemica*, 116(7), 1159-1162.
- Tsairidou, S., Allen, A. R., Pong-Wong, R., McBride, S. H., Wright, D. M., Matika, O., Pooley, C. M., McDowell, S. W. J., Glass, E. J., Skuce, R. A., Bishop, S. C., & Woolliams, J. A. (2018). An analysis of effects of heterozygosity in dairy cattle for bovine tuberculosis resistance. *Animal Genetics*, 49(2), 103-109.
- Tütüncü, M., Kılıçoğlu, Y., Güzel, M., Pekmezci, D., & Gülhan, T. (2018). Seropositivity of *Mycobacterium paratuberculosis* in Cattle with Chronic Diarrhea in the Middle Black Sea Region. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1), 1–5.
- Verschoor, C. P., Pant, S. D., You, Q., Schenkel, F. S., Kelton, D. F., & Karrow, N. A. (2010). Polymorphisms in the gene encoding bovine interleukin-10 receptor alpha are associated with *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis infection status. *BMC Genetics*, 11, 23.
- Wells, S. J., Collins, M. T., Faaberg, K. S., Wees, C., Tavoranpanich, S., Petrini, K. R., ... & Whitlock, R. H. (2006). Evaluation of a rapid fecal pcr test for detection of *mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in dairy cattle. *Clinical and Vaccine Immunology*, 13(10), 1125-1130.

- Whittington, R. J., Donat, K., Weber, M., Kelton, D., Nielsen, S. S., Eisenberg, S., ... & De Waard, J. H. (2019). Control of paratuberculosis: who, why and how. A review of 48 countries. *BMC Veterinary Research*, 15(1).
- Yaman, Y., Soysal, M.İ., & Ün, C. (2015). Evaluation of the genetic resistance status to classical and atypical scrapie in Karacabey merino rams. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 39, 736-740.
- Yaman, Y., Karadağ, O., & Ün, C. (2017). Investigation of the prion protein gene (PRNP) polymorphisms in Anatolian, Murrah and crossbred water buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Tropical Animal Health and Production*, 49, 427-430.
- Yaman, Y., Keleş, M., Aymaz, R., Sevim, S., Sezenler, T., Önalı, A. T., Kaptan, C., Başkurt, A., Koncagül, S., Öner, Y., Öztürk, E. E., İriadam, M., Ün, C., & Heaton, M. P. (2019). Association of TMEM154 variants with visna/maedi virus infection in Turkish sheep. *Small Ruminant Research*, 177, 61-67.
- Yaman, Y. (2020a). Evaluation of two SNP markers in DPPA2 and SYTL3 genes for association with Visna/Maedi infection in Turkish sheep. *Livestock Studies*, 60(2), 68-73.
- Yaman Y., Aymaz, R., Keleş, M., Bay, V., Özüiçli, M., & Şenlik, B. (2020b). Association between ovine Toll-like receptor 4 (TLR4) gene coding variants and presence of *Eimeria* spp. in naturally infected adult Turkish native sheep. *Animal Biotechnology*, 24, 1-6.
- Yaman, Y. (2020c). Association of Toll-like Receptor 4 (TLR 4) gene exon 3 variants with serostatus of the ovine Johne's disease (paratuberculosis). *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 44, 542-547.
- Yaman, Y., Aymaz, R., Keleş, M., Bay, V., Hatipoğlu, E., Kaptan, C., Başkurt, A., Yılmaz, O., & Heaton, M.P. (2021a). Evaluation of CD109, PCP4, and SEMA3D genes for their association with ovine Johne's disease in Turkish sheep. *Animal Biotechnology*, 1-10.
- Yaman, Y., Aymaz, R., Keleş, M., Bay, ÜN, C., Heaton, M., P. (2021b). Association of TLR2 haplotypes encoding Q650 with reduced susceptibility to ovine Johne's disease in Turkish sheep. *Scientific Reports*, 11:14435.

Yıldırım, D., & Civelek, T. (2013). Prevalence of Subclinical Paratuberculosis in Dairy Cattle in Uşak Region. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 121-126.

BÖLÜM 4

DİNAMİK TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZININ HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ

Doç. Dr. Kıvanç İRAK¹, Prof. Dr. Tuncay TUFAN²

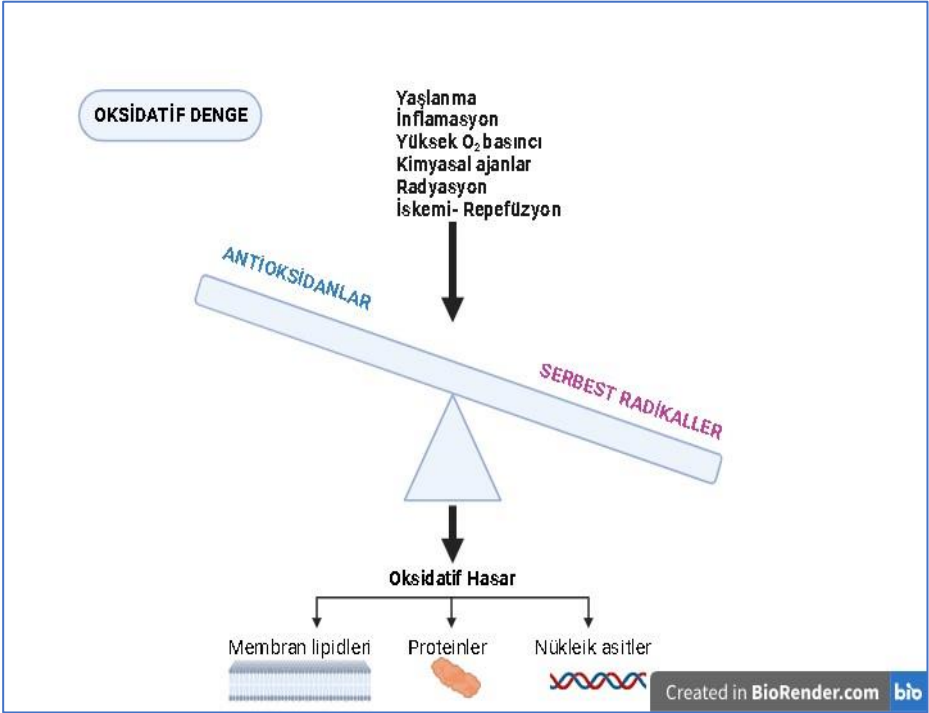
DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454019>

¹ Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye. kivancirak@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-9765-0330

² Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye tuncaytufan@siirt.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-8420-4235

1. Giriş

Normal fizyolojik fonksiyonların devamı, iyi düzenlenmiş bir redoks durum ile mümkün olabilmektedir (Baba ve Bhatnagar, 2018). Endojen ve eksojen kaynaklara bağlı olarak serbest radikallerin oluşumunun artışı ve antioksidan aktivitenin eksikliğinden dolayı, serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması (Şekil 1) oksidatif stres olarak adlandırılır (Tarhan, 2022). Hücrelerin makromolekül ve membranlarının peroksidatif hasarı ve canlı organizmaların hücre bileşenlerindeki metabolik faaliyetlerin bozulması ile birlikte artan oksidatif stres sonucu organ ve doku patolojilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir (Kükürt ve ark., 2021; Çelik ark., 2022; Irmak ve ark., 2022).



Şekil 1. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki denge (Özcan ve ark., 2015'dan uyarlanmıştır).

Kalp, beyin ve iskelet kası gibi dokularda oksijen kullanım oranlarının artışı, bu dokuların mitokondrilerindeki elektron taşıma zincirinin aktivitesinden kaynaklanan kısmen indirgenmiş oksijen formlarının veya reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşmasına yol açar. Birçok biyomolekülle

reaksiyona girebilen ROT'nin ana hedeflerini doymamış lipidler ve hücre içi tiyoller oluşturmaktadır. Doymamış lipidlerin ROT aracılı oksidasyonu sonucu, hidroperoksitler, 4-hidroksi trans-2-nonenal ve akrolein gibi çok sayıda reaktif ara ürün oluşmaktadır (Baba ve Bhatnagar, 2018). Güçlü elektrofilik karaktere sahip olan lipid peroksidasyon ara ürünleri, hücre içi tiyollerle reaksiyona girer. Buna ek olarak tiyoller indirgeyici özellikteki bir dizi detoksifiye edici enzim, lipid peroksidasyon ürünlerinin uzaklaştırılmasında rol oynar (Srivastava ve ark., 2005). Peptit ve proteinlerdeki tiyoller, yüksek nükleofilik karakterleri nedeniyle ROT tarafından doğrudan oksidasyona karşı savunmasız kalmakta ve sonuçta protein yapısı/işlevinde değişiklikler meydana gelebilmektedir. Bazı protein tiyollerini düşük fizyolojik seviyelerdeki oksidanlar tarafından seçici olarak oksitlenir ve bu tür oksidatif modifikasyonlar sinyal iletimi, metabolizma, proliferasyon ve hücre ölümünde önemli bir rol oynar. Tiyoller, aynı zamanda oksidatif stresin neden olduğu biyokimyasal bozulmalara karşı çok yönlü ve sağlam bir savunma sistemini temsil etmektedir (Baba ve Bhatnagar, 2018).

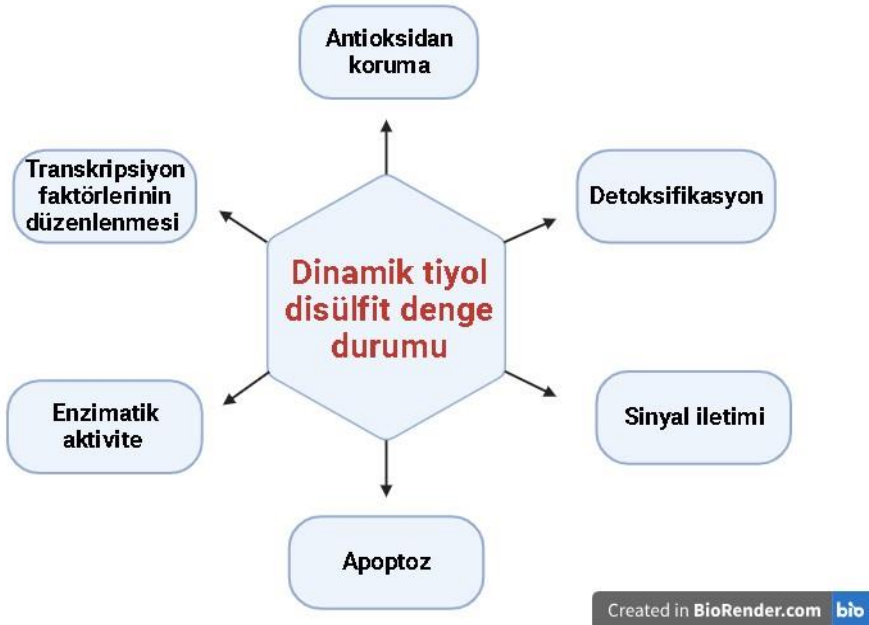
Tiyoller, antioksidan ve pro-oksidan etkilere sahip olmakla birlikte; oksidatif stres, fizyolojik koşullar ve sülfür içeren aminoasitlerin ortamdaki seviyeleri bu etkilerin belirleyicisidir (Tarhan, 2022). Düşük molekül ağırlıklı moleküller olan sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sistein plazma tiyol havuzunun küçük bir bölümünü oluştururken, albümin ve diğer proteinlerin tiyollerini plazma tiyol havuzunun daha büyük bir bölümünü oluşturur (Turell ve ark., 2013).

Organizmada oluşan oksidatif ürünler fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktarmak suretiyle indirgenerek tiyol gruplarının okside olmasına ve sonuçta disülfid (-S-S-) bağlarının oluşmasına neden olur. Tiyoller (indirgenmiş durum) ile disülfid grupları (oksidlenmiş durum) arasında karşılıklı bir değişim vardır (Kemp ve ark., 2008; Erel ve Neselioglu, 2014).

Tiyollerin disülfidlere oksidasyonu; tiyollerin disülfidlere dönüşümünün kendiliğinden gelişmesi, tiyoller ve iki elektron oksidan arasındaki reaksiyon sonucu kararsız bir bileşik olan sülfonik asit üretilmesi, oksidasyon sürecini takiben tiyol radikallerinin oluşumu gibi çeşitli reaksiyonlar yoluyla gerçekleşebilmektedir. Sırasıyla disülfidler, disülfid bağlarının bölünmesinde rol oynayan bir enzim olan redüktaz

tarafından katalize edilen bir reaksiyon yoluyla tiyollere dönüştürülür (Erel ve Neselioglu, 2014; Yüksel ve Ülfer, 2019). Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı (DTDH) korunur (Jones ve Liang, 2009). Dinamik tiyol disülfid denge durumu; antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (Biswas ve ark., 2006; Circu ve Aw, 2010) (Şekil 2).

Plazma tiyol seviyesi en yaygın olarak klasik Ellman reaktifi olan 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik) asit (DTNB) kullanılarak ölçülür (Ellman ve Lysko, 1979).Yapılan birkaç çalışmada, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Chen ve ark., 2008; Głowacki ve Bald, 2009), kapiler elektroforez (Carru ve ark., 2004) kullanılarak disülfid ve tiyol seviyeleri belirlenmiş olmakla birlikte, Erel ve Neşelioglu (2014) tarafından DTDH' yi belirleyen yeni ve otomatik bir test tanımlanmış ve dinamik disülfid (-S-S-), nativ tiyol (-SH), disülfid [-S-S-] / nativ tiyol (-SH) %, disülfid (-S-S-) / total tiyol [(-SH)+(-S-S-)] ve ve nativ tiyol (-SH) / total tiyol [(-SH)+(-SS-)] içeren bir test kümesi ortaya konmuştur.



Şekil 2. Dinamik tiyol disülfid denge ile ilişkili durumlar (Biswas ve ark., 2006; Circu ve Aw, 2010'den uyarlanmıştır).

Dinamik tiyol disülfid homeostazının birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Anormal bir tiyol disülfid homeostaz (TDH) durumunun; tip 1 diabetes mellitus (Durmuş ve ark., 2019), tip 2 diabetes mellitus (Kalayci ve ark., 2021), gestasyonel diabetes mellitus (Cakina ve ark., 2020; Cindoglu ve ark., 2023), kardiyovasküler hastalıklar (Caliskan ve ark., 2021; Tanyildiz ve ark., 2023), kanser (Eryilmaz ve ark., 2019; Şener ve ark., 2020; Sezgin ve ark., 2020; Senel ve ark., 2020), Çölyak hastalığı (Kaplan ve ark., 2017; Comba ve ark., 2020), nefrotik sendrom (Yazılıtaş ve ark., 2019; Yılmaz ve ark., 2021), eklem hastalıkları (Tuzcu ve ark., 2019; Alisik ve ark., 2021; Polat ve ark., 2023), Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu (Akkoyunlu ve ark., 2020), Alzheimer hastalığı (Gündüztepe ve ark., 2020), multiple skleroz (Can Demirdöğen ve ark., 2023), karaciğer hastalıkları (Dertli ve ark., 2018; Tursun ve ark., 2021), deri hastalıkları (Emre ve ark., 2020; Karacan ve ark., 2020; Georgescu ve ark., 2022), koronavirüs hastalığı (COVID-19) (Mete ve ark., 2021) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, dinamik tiyol disülfid homeostazının hastalıklarla ilişkisinin güncel araştırmalarla irdelenmesi amaçlanmıştır.

2. Dinamik Tiyol Disülfid Denge Durumunun Hastalıklarla İlişkisi

2.1. Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus (DM) hiperglisemi, kronik inflamasyon, otoimmünitinin eşlik ettiği dejeneratif bir hastalık olup, oksidatif stres ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Tip 1 DM hastalarında kontrol grubuna kıyasla disülfid, disülfid/natif tiyol ve disülfid/toplam tiyol düzeyleri daha yüksek, natif tiyol ve toplam tiyol düzeyleri ise çok daha düşük bulunmuş ve hiperglisemi ve kronik inflamasyonun oksit tiyol formundaki artışın başlıca nedeni olabileceği belirtilmiştir (Ates ve ark., 2016).

TDH sistemi, başlıca anti-oksidan sistemlerden biridir. Proliferatif olmayan ve proliferatif diyabetik retinopatili Tip 2 DM hastalarında tiyol-disülfid homeostazının değerlendirildiği çalışmada, proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda ve TDH'nin disülfidler lehine bozulmasının diğer gruba göre daha belirgin olduğu belirlenmiştir. (Gulpamuk ve ark., 2018). Tip 2 DM hastalarında diyabetik maküla ödemi gelişiminde TDH'ı ve iskemi modifiye albümin düzeyinin rolünün değerlendirildiği bir çalışmada, TDH'deki

bozulmanın, artmış diyabetik makula ödemi gelişimini etkilediği sonucuna varılmıştır (Kalayci ve ark., 2021).

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) klasik olarak gebelik sırasında ortaya çıkan en yaygın tıbbi komplikasyondur (Alfadhli, 2015). GDM' nin patofizyolojisi net olarak anlaşılmamış olsa da serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda birçok çalışmada prediyabet, diabetes mellitus ve GDM'de TDH'nin değiştiği bildirilmiştir. GDM'li gebelerde DTDH'nin incelendiği bir çalışmada; disülfid, disülfid/total tiyol, disülfid/nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranının anlamlı derecede yüksek olması GDM'li kadınlarda oksidatif stresin arttığı şeklinde değerlendirilmiştir (Cakina ve ark., 2020). Ayrıca farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda da DTDH ile gestasyonel diabetes mellitus arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Ozler ve ark., 2017; Aktun ve ark., 2018).

2.2. Kardiovasküler Hastalıklar

Koroner arter hastalığı tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en yaygın nedenidir ve bu hastalıklar çok çeşitli patofizyolojik mekanizmaları kapsar. Son zamanlarda tiyol/disülfid oranının yeni bir oksidatif stres belirteci olduğu ve akut koroner sendromlarda düzeyinin değişebileceği rapor edilmiştir (Kundi ve ark. 2015a; Kundi ve ark. 2015b). Kundi ve ark. (2015a) akut miyokard enfarktüsünde disülfid/tiyol oranının arttığını bildirmişler ve disülfid/tiyol oranının akut miyokard hasarını tespit etmede bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Serum tiyol düzeyleri ve TDH'nin koroner arter hastalıkları ile ilişkisini araştırıldığı farklı bir çalışmada; nativ tiyol düzeylerinin azalması koroner arter hastalıklarının varlığı ve şiddeti ile ilişkili bulunurken, disülfid/tiyol oranının anlamlı olarak değişmediği tespit edilmiştir (Altıparmak ve ark., 2016).

Kalp yetmezliği (KY), kalbin düzgün çalışmaması nedeniyle yaşam kalitesinin bozulduğu, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. KY'nin farklı evreleri arasında TDH'nin sağlıklı kişilerle karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği ve KY hastalarında olası prognostik rolünün araştırıldığı bir çalışmada; KY vakalarında TDH'nin disülfid lehine bozulduğu ve bu bulgunun prognostik belirteç olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (Caliskan ve ark., 2021).

Tanyildiz ve ark. (2023), konjenital kalp ameliyatı geçiren pediatrik hastaların kardiyopulmoner bypass öncesi ve sonrası oksidatif durumunu tahmin etmek için TDH parametre ölçümlerinin yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmada; ameliyat öncesi ve sonrası tiyol/disülfid düzeylerinin yorumlanmasının bu hastaların mortalitesinin ve sonuçlarının daha erken tahmin edilmesinde faydalı olabileceğini tespit etmişlerdir.

2.3. Kanser

Tiyol, bir karbon atomuna bağlı kükürt ve hidrojen atomlarından oluşan ve hücrelerde oksidatif stres oluşumunu önlemede önemli rol oynayan organik bir bileşiktir. Yapılarındaki fonksiyonel sülfhidril grupları (-SH), antioksidan enzimler için substrat görevi görür ve serbest radikal temizleyici olarak görev yapar. Oksidatif stres koşulları altında tiyol grupları, disülfid bağları (-S-S-) adı verilen tersinir formlarına dönüşür. Bu disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir ve böylece DTDH korunur (Jones ve Liang, 2009; Turell ve ark., 2013).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli kanser türleri ile DTDH arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Eryilmaz ve ark. (2019), meme kanseri hastalarında sistemik oksidatif stresin bir biyobelirteci olan TDH'yi değerlendirdikleri çalışmada, meme kanseri hastalarında serum nativ tiyol düzeylerini sağlıklı kontrollere (380.60 ± 7.35) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, serum disülfid düzeylerini ise anlamlı düzeyde yüksek tespit etmişler ve bu bulgunun meme kanseri patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır.

Serviks kanseri, kadınlarda hem yeni vakalar hem de ölümler açısından önde gelen kanser türlerinden biridir. Uterin serviks kanserli hastalarda DTDH'nin değerlendirilmesi amacıyla 62 serviks kanseri hastası ve 61 sağlıklı kadında yürütülen çalışmada; serviks kanseri hastalarında plazma nativ tiyol ve total tiyol seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiş, DTDH'nin serviks kanserinin patofizyolojik mekanizmalarına katılabileceği ve gelecekte serviks kanserinin erken teşhisi için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Sezgin ve ark.,2020).

Prostat kanseri, yaşlı erkek nüfusunun yoğun olduğu gelişmiş ülkelerde endişe kaynağı oluşturmaktadır. Sönmez ve ark. (2018) TDH ile transrektal

ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx) sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve benign ve malign prostat hastalığı ayırımında etkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada; prostat kanseri hastalarında TDH'nin bozulduğu ve serum nativ tiyol, total tiyol düzeyi ve oranlarının hastalık etiopatogenezinde oksidatif stresin rolü için yeni bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varmışlardır. Oksidatif stresin önemli bir göstergesi olan TDH ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği farklı bir çalışmada; prostat kanseri ve yüksek Gleason skoru olan hastalarda plazma tiyol düzeylerinin düşük olmasının dikkate değer bir sonuç olduğu ortaya konmuştur (Senel ve ark., 2020).

Tiroid nodülü boyutu ve malignite riski değerlendirilmesi gereken önemli parametrelerdir. Tiroid kanserinin tanısında ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi sıklıkla kullanılmaktadır. TDH ile tiroid nodüllerinin sitolojik ve histopatolojik tanısı arasında bir ilişki olup olmadığının araştırıldığı çalışmada, 81 ötiroid nodüler (tek/çoklu) guatrılı birey hasta grubunu, ultrasonografik değerlendirmede tiroid nodülü olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu 28 birey sağlıklı gönüllü grubunu oluşturmuştur. Tiyol ve disülfid seviyeleri otomatik spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiş ve malignite riskinin arttığı Bethesda kategorileri ile disülfid/natif tiyol oranı ve disülfid/total tiyol oranı arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (Bilginer ve ark., 2022).

2.4. Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı (glutene duyarlı enteropati), glutene karşı kalıcı duyarlılığa genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişen, gliadin kaynaklı mukozal hasar, malabsorbsiyon, anemi, ishal ve büyüme geriliği gibi semptomlarla karakterize ince bağırsağın kronik/otoimmün bir hastalığıdır (Di Sabatino ve Corazza, 2009; Lurz ve ark., 2009).

Gluten esas olarak gliadinlerden ve gluteninden oluşur (Rowicka ve ark., 2018). Gluten peptidleri, özellikle p31-43 α -gliadin peptidleri, lizozomlarda birikerek belirli sinyal iletim yollarını indükler ve oksidan radikallerin düzeylerini arttırır (Zimmer ve ark., 2018). Kaplan ve ark. (2017) tarafından çölyak hastalığında dinamik DTDH ve çölyak otoantikörleri ile glutensiz diyet arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için amacıyla 73 çölyak hastası ve 73 sağlıklı gönüllüden oluşan iki grupta TDH kolorimetrik yöntemle incelenmiş ve çölyak hastalarında nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri kontrol

grubuna göre daha düşük, disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca disülfid/doğal tiyol oranının glutensiz diyetle uymayan hastalarda diyetle uyan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada çölyak otoantikörleri ile doğal tiyol, toplam tiyol düzeyleri ve doğal tiyol/toplam tiyol oranı arasında negatif korelasyon; disülfid, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Toksik gliadin peptidi, çölyak hastalığında oksidatif strese neden olarak enterositlere zarar verir. Çölyak hastalığı olan çocuklarda tiyol-disülfid homeostazisindeki değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada, gastrointestinal sistemin önemli bir antioksidan savunma bileşeni olan tiyol-disülfid homeostazisinin çölyak hastalığı olan çocuklarda bozulduğu, glutensiz bir diyetin bu düşüşün kısmen iyileştirilmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir (Comba ve ark., 2020).

2.5. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom, idrarda protein artışı, hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve ödem ile karakterize, tedavi edilememesi durumunda geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğine neden olabilen bir böbrek hastalığıdır (Çakır ve Sivrikaya, 2020).

Nefrotik sendromlu hastalarda böbrek hasarı ile oksidatif hasar arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Pediatrik nefrotik sendromlu hastalarda DTDH'nin antioksidan durumun belirlenmesindeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada; 39 nefrotik sendromlu birey hasta grubunu, 40 sağlıklı birey ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki grupta hastalarda dinamik DTDH, Erel ve Neselioğlu (2014) tarafından geliştirilen kalorimetrik ve otomatik bir yöntem kullanılarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda nüks ve ilk atak sırasında nefrotik sendromlu hastalarda nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri ile nativ tiyol/total tiyol oranı anlamlı derecede düşük, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Yazılıtaş ve ark., 2019).

Steroide duyarlı nefrotik sendromu olan çocuklarda TDH'nin değerlendirildiği farklı bir çalışmada; hasta grubunda total tiyol, nativ tiyol düzeyleri ile nativ tiyol/ total tiyol oranlarının kontrol grubuna göre azaldığı,

disülfid/ doğal tiyol ve disülfid// total tiyol oranlarının ise arttığı belirlenmiştir (Yılmaz ve ark., 2021).

2.6. Romatoid Artrit

Romatoid artrit, inflamatuvar sinovyal hiperplazi ve lökosit infiltrasyonunun bir sonucu olarak eklem iltihabı ve kemik erozyonu ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır (Batooei ve ark., 2018; Despotović ve ark., 2021) Tiyollere bağlı olarak antioksidan savunma sistemindeki bozulmanın, romatoid artritte görülen pro-oksidan/antioksidan dengesizliğine neden olabileceği ileri sürülmektedir. Romatoid artritli hastalarda TDH'yi sağlıklı kontrollere kıyasla değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada; nativ tiyol, total tiyol düzeyleri ve nativ tiyol/ total tiyol oranı romatoid artritli hastalarda sağlıklılara göre daha düşük; disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise daha yüksek tespit edilmiştir (Polat ve ark., 2023).

Romatoid artrit hastalarında hücre içi indirgenmiş/oksidize glutatyon homeostazisi ve serum TDH'nin belirlenerek oksidatif durumu değerlendirildiği çalışmada; aktif hücre içi ve hücre dışı tiyol grubu oksidasyon sürecinin romatoid artritin patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Alisik ve ark., 2021). Tuzcu ve ark. (2019), romatoid artrit hastalarında tiyol düzeylerinde azalma, disülfid düzeylerinde artış ile hastalık aktivite skorları arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmiştir.

2.7. Karaciğer Hastalıkları

Hepatit B, dünya çapında yaygınlığının %3,6 civarında olduğu tahmin edilen önemli bir sağlık sorunudur (Schweitzer ve ark., 2015). Hepatit B kaynaklı kronik karaciğer hastalıklarıyla ilişkili hepatoselüler hasarın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı bildirilmektedir (Bolukbas ve ark., 2005). Hepatit B virüsüne bağlı kronik hepatit ve karaciğer sirozu olan hastalarda DTDH'nin araştırıldığı çalışmada, Hepatit B virüsüne bağlı kronik hepatit ve karaciğer sirozu olan hastalarda DTDH'nin bozulduğu bildirilmiştir (Dertli ve ark., 2018).

Dünya çapında obezite prevalansının artması nedeniyle alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı zamanla epidemik boyutlara ulaşmıştır. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile oksidatif stres arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Diyetle indüklenen alkole bağlı olmayan yağlı

karaciğer hastalıklı obez sıçanlarda ve sağlıklı sıçanlarda oksidan/antioksidan dengesini belirlemek için TDH parametrelerindeki değişikliklerin araştırıldığı çalışmada, obez sıçanlarda TDH'nin oksidatif stres lehine bozulduğu gösterilmiştir (Tursun ve ark., 2021).

2.8. Diğer Hastalıklar

TDH'nin; deri hastalıkları (Yüksel ve Ülfer, 2019; Sener ve ark., 2019; Otal ve ark., 2021; Georgescu ve ark., 2022), koronavirüs hastalığı (COVID-19) (Mete ve ark., 2021), Alzheimer hastalığı (Gumusyayla ve ark., 2016; Gündüztepe ve ark., 2020), multiple skleroz (Vural ve ark., 2019; Ozben ve ark., 2021; Arslan ve ark., 2021; Can Demirdöğen ve ark., 2023), HIV enfeksiyonu (Akkoyunlu ve ark., 2020), epilepsi hastalığı (Kösem ve ark., 2021; Kocatürk ve Kirit, 2022), mantar hastalıkları (Kilinc ve ark., 2018; Metin ve ark., 2021) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

3. Sonuç

Biyolojik bir sistemdeki oksidatif stres düzeyini değerlendirmek için çok sayıda belirteç kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin yeni bir belirteci olarak tiyol-disülfid homeostazisine odaklanılmıştır. Dinamik tiyol/disülfid homeostazisi; antioksidan savunma, sinyal iletimi, enzim fonksiyonlarının düzenlenmesi, apoptoz ilişkilidir. Son zamanlarda Erel ve Neselioğlu, tiyol/disülfid homeostazisinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntem haline gelen yeni bir otomatik spektrofotometrik yöntem geliştirilmiş ve dinamik disülfid, nativ tiyol, disülfid / nativ tiyol %, disülfid / total tiyol ve ve nativ tiyol / total tiyol içeren bir test kümesi ortaya konmuştur. Birçok hastalığın tiyol/disülfid homeostazisi ile ilişkisi bildirilmiş olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışmadaki şekillerin hazırlanmasında <https://www.biorender.com> adresinden yararlanılmıştır.

KAYNAKÇA

- Akkoyunlu, Y., Koçyiğit, A., Okay, G., Guler, E. M., & Aslan, T. (2020). Integrase inhibitor-based antiretroviral treatments decrease oxidative stress caused by HIV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24 (23): 12389-12394.
- Aktun, L. H., Aykanat, Y., Erel, Ö., Neşelioğlu, S., & Olmuscelik, O. (2018). A study over thiol disulfide homeostasis in cord blood in women with gestational diabetes. *Journal of family & reproductive health*, 12(4), 217-222.
- Alfadhli, E. M. (2015). Gestational diabetes mellitus. *Saudi medical journal*, 36(4), 399-406.
- Alisik, M., Alisik, T., Nacir, B., Neselioglu, S., Genc-Isik, I., Koyuncu, P., & Erel, O. (2021). Erythrocyte reduced/oxidized glutathione and serum thiol/disulfide homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Biochemistry*, 94, 56-61.
- Altıparmak, I. H., Erkuş, M. E., Sezen, H., Demirbag, R., Gunebakmaz, O., Kaya, Z., ... & Erel, O. (2016). The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 74(11), 1346-1353.
- Arslan, B., Arslan, G. A., Tuncer, A., Karabudak, R., & Dinçel, A. S. (2021). Evaluation of Thiol homeostasis in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Frontiers in Neurology*, 1348.
- Ates, I., Kaplan, M., Yuksel, M., Mese, D., Alisik, M., Erel, Ö., ... & Guler, S. (2016). Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*, 51, 47-51.
- Baba, S. P., & Bhatnagar, A. (2018). Role of thiols in oxidative stress. *Current opinion in toxicology*, 7, 133-139.
- Batooei, M., Tahamoli-Roudsari, A., Basiri, Z., Yasrebifar, F., Shahdoust, M., Eshraghi, A., ... & Ataei, S. (2018). Evaluating the effect of oral N-acetylcysteine as an adjuvant treatment on clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind clinical trial. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 13(2), 132-138.

- Bilginer, M. C., Tam, A. A., Faki, S., Güler, B. Y., Erel, Ö., Kilinc, I., ... & Cakir, B. (2022). Association of thiol/disulphide homeostasis with Bethesda classification of thyroid nodules and thyroid cancer. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 52(4), 990-996.
- Biswas, S., Chida, A. S., & Rahman, I. (2006). Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochemical pharmacology*, 71(5), 551-564.
- Bolukbas, C., Bolukbas, F. F., Horoz, M., Aslan, M., Celik, H., & Erel, O. (2005). Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *BMC infectious diseases*, 5, 1-7.
- Cakina, S., Aydın, B., & Beyazit, F. (2020). Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 36(11), 1006-1009.
- Caliskan, H. M., Sivri, S., Sokmen, E., Celik, M., Ilanbey, B., Ozbek, S. C., & Celik, B. (2021). Prognostic value of thiol/disulfide homeostasis in symptomatic patients with heart failure. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 127(5), 462-467.
- Can Demirdöğen, B., Kiliç, O. O., Yilmaz, A. A., Mungan, S., Neşelioğlu, S., & Erel, Ö. (2023). Neurocognitive impairment in multiple sclerosis and its association with thiol-disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin. *Journal of Neuroscience Research*, 101(4), 508-523.
- Carru, C., Deiana, L., Sotgia, S., Pes, G. M., & Zinellu, A. (2004). Plasma thiols redox status by laser-induced fluorescence capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, 25(6), 882-889.
- Chen, W., Zhao, Y., Seefeldt, T., & Guan, X. (2008). Determination of thiols and disulfides via HPLC quantification of 5-thio-2-nitrobenzoic acid. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 48(5), 1375-1380.
- Cindoglu, C., Uyanikoglu, H., Esercan, A., Eren, M. A., Koyuncu, I., & Sabuncu, T. (2023). Evaluation of Nrg4 and thiol/disulfide homeostasis in patients with GDM. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 285, 105-109.
- Circu, M. L., & Aw, T. Y. (2010). Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free radical biology and medicine*, 48(6), 749-762.

- Comba, A., Güreşer, A. S., Karasartova, D., Şenat, A., Erel, Ö., & Taylan Özkan, A. (2020). Thiol–disulfide homeostasis in children with celiac disease. *Pediatrics International*, 62(8), 950-956.
- Çakır, B., & Sivrikaya, S. K. (2020). Nefrotik Sendrom ve Hemşirelik Yönetimi. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 15(3), 260-266.
- Çelik, B. A., Çelik, Ö. Y., İrak, K., & Bolacalı, M. (2022). Oxidant/Antioxidant Status and Certain Trace Elements Relationship in Hair Goats Naturally Infected by *Neospora caninum*. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 73(3), 4417-4424.
- Dertli, R., Keskin, M., Biyik, M., Ataseven, H., Polat, H., Demir, A., ... & Asil, M. (2018). Dynamic thiol-disulfide homeostasis is disturbed in hepatitis B virus-related chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Turkish journal of medical sciences*, 48(5), 985-992.
- Despotović, M., Stoimenov, T. J., Stojanović, S., Bašić, J., Kundalić, J., Đorđević, B., ... & Pavlović, D. (2021). Association of vitamin D receptor genetic variants with bone mineral density and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clinical Biochemistry*, 87, 26-31.
- Di Sabatino, A., & Corazza, G. R. (2009). Coeliac disease. *The Lancet*, 373(9673), 1480-1493.
- Durmuş, S. Y., Şahin, N. M., Ergin, M., Neşelioğlu, S., Aycan, Z., & Erel, Ö. (2019). How does thiol/disulfide homeostasis change in children with type 1 diabetes mellitus?. *Diabetes research and clinical practice*, 149, 64-68.
- Ellman, G., & Lysko, H. (1979). A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Analytical biochemistry*, 93, 98-102.
- Emre, S., Kalkan, G., Erdoğan, S., Aktaş, A., & Ergin, M. (2020). Dynamic thiol/disulfide balance in patients with seborrheic dermatitis: A case–control study. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*, 8(1), 12-16.
- Erel, O., & Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 47(18), 326-332.
- Eryilmaz, M. A., Kozanhan, B., Solak, I., Çetinkaya, Ç. D., Neselioglu, S., & Erel, Ö. (2019). Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer

- patients. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 15(5), 1062-1066.
- Georgescu, S. R., Mitran, C. I., Mitran, M. I., Matei, C., Popa, G. L., Erel, O., & Tampa, M. (2022). Thiol-disulfide homeostasis in skin diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1507.
- Głowacki, R., & Bald, E. (2009). Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cysteinylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection. *Journal of chromatography B*, 877(28), 3400-3404.
- Gulpamuk, B., Tekin, K., Sonmez, K., Inanc, M., Neselioglu, S., Erel, O., & Yilmazbas, P. (2018). The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 78(1-2), 136-142.
- Gumusyayla, S., Vural, G., Bektas, H., Deniz, O., Neselioglu, S., & Erel, O. (2016). A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta neuropsychiatrica*, 28(6), 315-320.
- Gündüztepe, Y., Bukan, N., Zorlu, E., Karaman, Y., Topkan, T. A., Gurbuz, N., ... & Erel, Ö. (2020). The evaluation of thiol-disulfite balance, ischemia albumin modification and seruloplazmine as a new oxidative stress in mild cognitive impairment and early stage alzheimer's disease patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 75, 188-194.
- Irmak, M., Kayri, V., Tufan, T., Coşkun, D., Özcan, C., Çelik, Ö. Y., & Denli, M. (2022). The effect of β -carotene and vitamin E on metabolic profiles in nutritionally flushed sheep. *South African Journal of Animal Science*, 52(6), 867-872.
- Jones, D. P., & Liang, Y. (2009). Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(10), 1329-1338.
- Kalayci, M., Cetinkaya, E., Yigit, K., Sabaner, M. C., Duman, R., Balik, A. R., & Erel, Ö. (2021). Ischemia-Modified albumin levels and thiol-disulphide homeostasis in diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus type 2. *Current Eye Research*, 46(5), 683-688.

- Kaplan, M., Ates, I., Yuksel, M., Ozin, Y. O., Alisik, M., Erel, O., & Kayacetin, E. (2017). Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(2), 120.
- Karacan, G., Ercan, N., Bostanci, I., Alisik, M., & Erel, O. (2020). A novel oxidative stress marker of atopic dermatitis in infants: Thiol–disulfide balance. *Archives of Dermatological Research*, 312, 697-703.
- Kemp, M., Go, Y. M., & Jones, D. P. (2008). Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: a perspective on redox systems biology. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(6), 921-937.
- Kilinc, F., Akbas, A., Sener, S., Ergin, M., Baran, P., & Metin, A. (2018). The effect of tinea versicolor on thiol/disulphide homeostasis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 35(3), 299-303.
- Kocatürk, M., & Kirit, A. (2022). Evaluation of IL-10, IFN- γ , and thiol–disulfide homeostasis in patients with drug-resistant epilepsy. *Neurological Sciences*, 43(1), 485-492.
- Kösem, A., Yücel, Ç., Titiz, A. P., Sezer, S., Neşelioğlu, S., Erel, Ö., & Turhan, T. (2021). Evaluation of serum thiol-disulphide homeostasis parameters as oxidative stress markers in epilepsy patients. *Acta Neurologica Belgica*, 121, 1555-1559.
- Kundi, H., Ates, I., Kiziltunc, E., Cetin, M., Cicekcioglu, H., Neselioglu, S., ... & Ornek, E. (2015a). A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *The American journal of emergency medicine*, 33(11), 1567-1571.
- Kundi, H., Erel, Ö., Balun, A., Çiçekçioglu, H., Cetin, M., Kiziltunç, E., ... & Örnek, E. (2015b). Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 49(2), 95-100.
- Kükürt, A., Gelen, V., Başer, Ö. F., Deveci, H. A., & Karapehlivan, M. (2021). Thiols: Role in oxidative stress-related disorders. *Accenting Lipid Peroxidation*. London: IntechOpen, 27-47.
- Lurz, E., Scheidegger, U., Spalinger, J., Schöni, M., & Schibli, S. (2009). Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *European journal of pediatrics*, 168, 839-845.

- Mete, A. Ö., Koçak, K., Saracaloglu, A., Demiryürek, S., Altınbaş, Ö., & Demiryürek, A. T. (2021). Effects of antiviral drug therapy on dynamic thiol/disulphide homeostasis and nitric oxide levels in COVID-19 patients. *European journal of pharmacology*, 907, 174306.
- Metin, M. S., Elmas, Ö. F., Demirbaş, A., Erel, Ö., Atasoy, M., Türsen, Ü., & Lotti, T. (2021). The role of oxidative stress in onychomycosis: Thiol/disulphide homeostasis. *Mycoses*, 64(8), 947-953.
- Otal, Y., Koz, N. Ö., Kahraman, F. A., Ercan, F. G. H., Erel, Ö., & Avcioğlu, G. (2021). Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute urticaria. *Indian Journal of Dermatology*, 66(5), 449.
- Ozben, S., Kucuksayan, E., Koseoglu, M., Erel, O., Neselioglu, S., & Ozben, T. (2021). Plasma thiol/disulphide homeostasis changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *International Journal of Clinical Practice*, 75(7), e14241.
- Ozler, S., Oztas, E., Erel, O., Guler, B. G., Ergin, M., Uygur, D., & Danisman, N. (2017). Impact of gestational diabetes mellitus and maternal obesity on cord blood dynamic thiol/disulfide homeostasis. *Fetal and pediatric Pathology*, 36(1), 8-15.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Polat, Y. H., Erten, Ş., Kor, A., Dogan, İ., Maraş, Y., Küçükşahin, O., ... & Erel, Ö. (2023). Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in rheumatoid arthritis and disease activity. *Clinical Biochemistry*, 111, 81-86.
- Rowicka, G., Czaja-Bulsa, G., Chełchowska, M., Riahi, A., Strucińska, M., Weker, H., & Ambroszkiewicz, J. (2018). Oxidative and antioxidative status of children with celiac disease treated with a gluten free-diet. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018; 2: 1324820.
- Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., & Ott, J. J. (2015). Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*, 386(10003), 1546-1555.
- Senel, C., Aslan, Y., Imamoglu, M. A., Karakoyunlu, A. N., Altinova, S., Ozcan, M. F., ... & Tuncel, A. (2020). Is Thiol/Disulphide homeostasis important in prostate cancer diagnosis?. *Arch Esp Urol*, 73, 819-825.

- Sener, S., Akbas, A., Kilinc, F., Baran, P., Erel, O., & Aktas, A. (2019). Thiol/disulfide homeostasis as a marker of oxidative stress in rosacea: a controlled spectrophotometric study. *Cutaneous and ocular toxicology*, 38(1), 55-58.
- Sezgin, B., Kinci, M. F., Pirinççi, F., Camuzcuoğlu, A., Erel, Ö., Neşelioğlu, S., & Camuzcuoğlu, H. (2020). Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(11), 2423-2429.
- Sönmez, M. G., Kozanhan, B., Deniz, Ç. D., Göger, Y. E., Kılınç, M. T., Neşelioğlu, S., & Erel, Ö. (2018). Is oxidative stress measured by thiol/disulphide homeostasis status associated with prostate adenocarcinoma?. *Central European Journal of Immunology*, 43(2), 174-179.
- Srivastava, S. K., Ramana, K. V., & Bhatnagar, A. (2005). Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocrine reviews*, 26(3), 380-392.
- Şener, M. U., Sönmez, Ö., Keyf, İ. A., Erel, Ö., Alışık, M., Bulut, S., & Erdoğan, Y. (2020). Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in lung cancer. *Turkish Thoracic Journal*, 21(4), 255.
- Tanyildiz, M., Yetimakman, A. F., Yazici, M. U., Kumbasar, U., Alisik, M., Oguz, S., ... & Erel, O. (2023). Effect of cardiopulmonary bypass on thiol/disulfide homeostasis in congenital heart surgery. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 31(4), 454.
- Tarhan M. Babesiosisli Köpeklerde Tiyol-Disülfit Dengesinin, Total Oksidan-Antioksidan ve İskemi Modifiye Albümin Seviyelerinin Araştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2022.
- Turell, L., Radi, R., & Alvarez, B. (2013). The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 244-253.
- Tursun, S., Gülerman, H. F., Gazyağcı, S., Şahin, Y., Erel, Ö., & Neşelioğlu, S. (2021). Investigation of Thiol/Disulfide Balance in Obese Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 24(5), 443.

- Tuzcu, A., Baykara, R. A., Omma, A., Acet, G. K., Dogan, E., Cure, M. C., ... & Erel, O. (2019). Thiol/Disulfide homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rom J Intern Med*, 57(1), 30-36.
- Vural, G., Gümüşyayla, Ş., Deniz, O., Neşelioğlu, S., & Erel, Ö. (2019). Relationship between thiol-disulphide homeostasis and visual evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 40, 385-391.
- Yazılıtaş, F., Oztek-Celebi, F. Z., Erel, Ö., Çakıcı, E. K., Alışık, M., & Bülbül, M. (2019). Dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with nephrotic syndrome. *Nephron*, 142(1), 17-25.
- Yılmaz, K., Çakırca, G., & Erel, Ö. (2021). Impaired thiol/disulphide homeostasis in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *International Journal of Clinical Practice*, 75(4), e13794.
- Yüksel, M., & Ülfer, G. (2019). Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with pityriasis rosea. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 38(4), 338-343.
- Zimmer, K. P., Fischer, I., Mothes, T., Weissen-Plenz, G., Schmitz, M., Wieser, H., ... & Naim, H. Y. (2010). Endocytotic segregation of gliadin peptide 31–49 in enterocytes. *Gut*, 59(3), 300-310.

BÖLÜM 5

ANTİDEPRESAN İLAÇLAR VE CİNSEL İŞLEV ÜZERİNE YAN ETKİLERİ

Doktora Öğrencisi Tuğçe KARAAHMETLİ¹
Doç. Dr. Erdinç TÜRK²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454103>

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü Hatay/Türkiye. tugcekrhmetli@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-0303-8891

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü Hatay/Türkiye erdincturk48@gmail.com Orcid ID: 0000-0003-1735-1774

GİRİŞ

Depresyon, toplumda yaygın olarak görülen, çökme, azalmış benlik, kişinin kendini mutsuz, üzüntülü, karamsar, hevesiz hissettiği duygu durumunda, sosyal hayatta aktivenin azalma, bozulma hali olarak tanımlanır. Depresyonda meydana gelen sınırlı olma durumu ve sosyal hayattaki geri çekilme kişinin sosyal ilişkilerini zedelemektedir. Depresyon tanısının konulması hastanın durumunu yeterli ölçüde ifade edememesinden dolayı zordur (Toksöz ve Yıkılmaz, 2015; Gujral ve ark., 2017; Mete, 2008; Salık, 2017). Depresyon tedavi edilse bile sıklıkla yinelenmektedir (Uzbyay ve Yüksel, 2004).

Hayat akışı içerisinde doğal olarak yaşanabilecek olumsuzluklardan kaynaklı kötü hissetme durumunu depresyondan ayırmak için kabul edilen tanı kriterleri kullanılmaktadır (Örsel, 2004). Bu kriterler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Majör Depresyon Dönem Kriterleri

Neredeyse günün her bölümünde depresif ruh hali
Aktivitelerin tamamına veya nerdeyse tamamına karşı azalan ilgi
Önemli kilo kaybı veya kilo alımı (bir ayda %5'ten fazla değişiklik)
Neredeyse her gün uykusuzluk veya hipersomni
Neredeyse her gün yorgunluk veya enerji kaybı
Değersizlik veya aşırı uygunsuz suçluluk duyguları

Kaynak : (Greenberg ve ark., 2012).

Epidemiyolojik olarak depresyon, yetişkinlerde psikiyatrik hastalıklar arasında en yaygın olarak rastlanan rahatsızlıklardan birisidir. Major depresyonun prevalansının kadınlarda % 10-25; erkeklerde ise bu oranın % 5-12 olduğu bildirilmiştir (Salık, 2017). Cinsel işlev; santral sinir sistemi gibi bazı sistemlerin arasındaki etkileşimini içeren, toplumdaki bazı değer, kural, yargı ve tabularla belirlenen psikolojik, biyolojik ve sosyal süreçlerden oluşur (Doğan, 2011; Yelboğa ve Korgalı, 2015).

Cinsel işlev istek, uyarılma, orgazm ve çözülme olarak biriyle bağlantılı dört evreden meydana gelmektedir. İstek evresi cinsellikle ilgili fantezilerin ve cinsel ilişkiye girme isteği olmasıdır. Uyarılma, erkekte peniste büyüme ve sertleşme, kadında vajinada ıslanma ve kabarma ile karakterize bir evredir. Orgazm evresi her iki cinsiyette de cinsel gerilimin boşalması ve perineal kasların ve üreme kaslarının kasılması ile birlikte cinsel doygunluğa ulaşma

durumudur. Erkeklerde semenin dışarı atılması ile karakterize boşalmaya orgazm eşlik eder (Sultan Doğan, 2011).

Ön medial beyin demeti, medial preoptik anterior bölgesi ve bununla ilgili limbik-hipokampal yapılar ve orta beyinin ventral tegmentumun cinsel davranışı kontrol eden bölümlerdir (Yelboğa, ve Korgalı, 2015).

Cinsel işlevlerdeki bozukluk libido düşüklüğü, azalmış uyarılma, ilişkide orgazm olamama durumunu ifade eder. Bu tarz sıkıntıların yaşanması ilişki kalitesinin düşmesine ve kişilerin arasında problemlere yol açabilir. Yapılan araştırmalarda cinsel işlevlerde bozulmanın erkek ve kadınlarda yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir. Buna ek olarak, depresyon tanısı konulmuş hastalarda cinsel işlev bozukluğunun görülme sıklığının daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. (Kennedy ve ark., 2009). Cinsel fonksiyonda bazı hormonlar aktif rol oynar (dopamin ve norepinefrin, oksitosin, vazopressin) (Lurati, 2022).

DEPRESYON TEDAVİSİ

Depresyon tedavisinin toplumda dışlanmaya yol açması ve damgalanmaktan korkulması, hastalığın farkında olmama, tedavi sistemine yeteri kadar güven duyulmaması gibi sebeplerden dolayı istenilen seviyede olmadığı ifade edilmiştir. Depresyonun tedavisi psikolojik ve biyolojik süreçlerden oluşmaktadır. Major depresyon bozukluğunda (MDB), psikoterapiler, egzersiz, antidepresan ilaçlar, EKT (Elektro-konvülsif tedavi) yaygın olarak kullanılan tedavilerdir. Bu tedavi yöntemleri bir arada veya ayrı ayrı uygulanabilir (Salık, 2017).

Psikoterapi

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), depresyonun tedavisinde kullanılan kanıta dayalı yöntem olarak tanımlanmıştır. BDT, bireylerin duygu durumlarının, davranış biçimlerinin, düşünce yapılarını dikkate alarak depresyon ve anksiyeteden kaynaklı sorunların giderilmesini amaçlar. BDT bu sorunları 2 farklı yöntemle ele alır: davranışsal ve bilişsel yöntem (Greenberg ve ark., 2012).

Davranışsal yöntemde, depresyondaki bireyden önceden keyif aldığı spor yapmak, resim çizmek gibi bir aktivite yapması talep edilir. Depresyondaki hastalarda bu davranışsal aktivitelere karşı yönelimde azalma azalma meydana gelebilir (Greenberg ve ark., 2012).

Bilişsel yöntemde ise, depresyon durumunun düşüncede yanlışlık ve inanç durumuyla ilgili olduğunu kabul eder. Hastalara duygu ve düşünce şekillerini anlamaya yönelik form doldurtulur, yanlış yapıdaki düşünce tespiti yapılarak tedavi de kullanılır (Greenberg ve ark., 2012).

Egzersiz

Egzersiz, hastalıkların ve meydana gelebilecek tıbbi durumun önlemesi ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Çalışmalar, fiziksel aktivitelerin ruh sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu olumlu etkilere rağmen depresyon tedavisinde egzersizin reçete edilmesi çok yaygın görülmez (Carek ve ark., 2011).

Farmakolojik Tedaviler

Depresyon tedavisindeki farmakolojik yaklaşım, hastalığın beyinde meydana getirdiği bir takım kimyasal dengesizliği yani serotonin, norepinefrin ve dopamini seviyelerini düzenleyerek gidermeyi amaçlar (Higgins ve ark., 2010; Greenberg ve ark., 2012). Etkin ilaç tedavisinde genellikle düşük doz ilaçla başlanır ve etkinliğin görülmesi 2-4 hafta içerisinde gerçekleşir (Salık, 2017). Tedavide kullanılan başlıca antidepresan ilaç grupları şunlardır:

- Trisiklik antidepresanlar (imipramin, amitriptilin, klomipramin, nortriptilin, doksepin)
- Monoamin oksidaz inhibitörleri (moklobemid, fenelzin, selejilin, tranilsipromin)
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (sitalopram, paroksetin, sertralin, essitalopram, fluvoksamin)
- Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin)

Antidepresanların ortaya çıkışı tesadüfi keşiflerin devamında yapı bakımından benzerlerini üretmek için yapısal değişikliklerin yapılmasıyla ilerledi. Bunların çoğu depresyon için etkili ve/veya etkisiz beyinde farklı bölgeleri etkilediği ve çoğunlukla etki mekanizması bilinmediği ifade edilmiştir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi yeni nesil kabul antidepresan ilaçlar ise serotonin gibi bir nörotransmitteri hedefleyerek etki gösterecek şekilde tasarlanmıştır (Feighner, 1999).

Klinik olarak bulunan antidepresan ilaçların sinaptik kavşakta serotonin ve norepinefrinin geri alımıyla ya da yıkımını engelleyerek bölgedeki nörotransmitter konsantrasyonunu artırdığı bu sayede antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir. Daha sonra geliştirilen antidepresan etkili ilaçların bazıları hariç genelinin monoamin nörotransmisyonunu aktive ederek etki gösterdiği ifade edilmiştir. Bu etkilerin farkındalığından sonra trisiklik antidepresanlar, tedavide yaygın olarak kullanılan grup haline gelmiştir. Genelde melankoli durumunda kullanılan bu grup ilaçların etkinliği ve yan etkilerinin çok yüksek olmasından dolayı yeni ilaç arayışı sonucu serotonin selektif inhibitörleri ve norepinefrinin geri alımında azalma yapan yeni nesil ajanlar geliştirilmiştir (Higgins ve ark., 2010; Hamer ve ark., 2017).

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) sitalopram fluoksetin, sertralin gibi ilaçlar etki ve yüksek tolerans nedeniyle, majör depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, anksiyete bozuklarının tedavisinde kullanılan birincil antidepresan ilaç grubudur (Bishop ve ark., 2012; Jing ve Straw-Wilson, 2016; Bala ve ark., 2018; Giatti ve ark., 2018).

ANTİDEPRESANLARIN CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞUNA ETKİSİ

Antidepresanların etkisi depresyon belirtilerini gidermesi için belirli bir süre kullanılması gerekir (Salık, 2017). Depresyon tedavisinde bildirilen cinsel fonksiyon şikayetleri ile sorgulama sonucu tespit edilen şikayetlerin oranında önemli ölçüde farklılık görüldüğü ifade edilmiştir (Uzbay ve Yüksel, 2004). Antidepresan ilaçların cinsel yan etkilerinin prospektüslerinde yazarlardan daha fazla olduğu ilaçların kullanım süresinin uzaması ile daha bir belirgin olmakla birlikte, cinsel disfonksiyona neden olan etkilerinin geçici veya kalıcı olup olmadığı ile ilgili çok net bulgular olmadığı ifade edilmiştir (Özdedeli ve Akdere, 2013).

Cinsel işlev bozukluğu şikâyeti ile doğru ve fazla veriye ulaşmak biraz zordur. Sınırlı bilgilerin sebebi bu bozukluğun hem hayati tehlike oluşturmaması hem de toplumda bu tarz konuların konuşulmasına yönelik bazı çekinceler mevcut olması ve ek olarak cinsellikte normal belirlenimin güç olmasıdır (Gereklioğlu ve ark., 2015; Namlı ve ark., 2016). Bu sorunu tespit etmek hastanın mevcut tedavisini yarıda bırakmasını önlemek, hastanın yakın ilişki kurdukları kişilere karşı ek bir stres yaşamaması ve depresyonun

semptomlarından olan kendini değersiz ve yetersiz hissetme sorununa yol açmamak için oldukça önemlidir (Segraves ve Balon, 2014).

Cinsel fonksiyonlar hormonlar, nörotransmitterler ve nöropeptidlerce düzenlenmektedir (Uzbay ve Yüksel, 2004). Bunlar arasında dopamin, noradrenalin, serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT), asetilkolin, γ -aminobutirik asit, oksitosin, nitrik oksit, anjiyotensin II, gonadotropin salgılayan hormon, P maddesi, nöropeptid Y ve kolesistokinin bulunur. Bunlardan dopamin, serotonin ve nitrik oksit cinsel bozuklukların patofizyolojisinde ve tedavisinde en önemli rollere sahip olabilir (Baldwin ve Mayers, 2003).

Depresyon tedavisi sonucu cinsel işlev bozukluğunun neredeyse tüm grup antidepressan ilaçlarda ortaya çıktığı ifade edilmiştir. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlardan kaynaklı cinsel işlev bozukluklarının birbirinden farklı etki mekanizmaları vardır. İlaçların birçoğu nörotransmisyon üzerine etki ederek cinsel fonksiyonlarda yan etkiye neden olur (Yılmaz ve ark., 2011). Uluocak ve ark., yaptıkları çalışmada depresyon tedavisinde kullanılan SSRI grubuna ait ilaçların kullanımının erkek hastalarda ejakülasyon ve orgazm üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu ifade etmiştir (Uluocak ve ark., 2006).

Antidepressan ilaçlar genel olarak serotonin düzeylerine etki ettiği için yüksek serotonin düzeyinin cinsel fonksiyonlarda azalma meydana getirdiği düşünülmektedir (Higginis ve ark., 2010). Genel etki mekanizması bu olarak kabul edilse de cinsel fonksiyonlar üzerindeki farklı etkilerinin ilaçların farklı farmakolojik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Baldwin ve Foong, 2013).

Antidepressan ilaçların sinaptik kavşakta 5-HT seviyelerinde artışa neden olan serotonin taşınımında antagonist etki göstererek 5-HT'nin geri alımında inhibe edici rol oynarlar. Cinsel fonksiyonlar üzerinde 5-HT reseptörlerinin negatif etkili, dopaminin de pozitif etkili olduğu ifade edilmiştir (Özdedeli ve Akdere, 2013).

Serotonin; dopamin ve norepinefrin yollarını hedef alarak antagonizmayla merkezi sinir sisteminde (MSS) bunların seviyelerinde azalışa neden olur bu da cinsel uyarılma, erektil disfonksiyon, geç ejakülasyon gibi cinsel işlevlerde bozukluklara neden olur. Çünkü her iki transmitter de cinsel

tepki döngüsünün arzu ve uyarılma aşamalarında rol alır (Kuloğlu ve ark., 2000; Uzbay ve Yüksel, 2004; Higgini ve ark., 2010; Hutters ve Giraldi, 2022).

Dopamin cinsel istek ve uyarılmanın daha kolay gerçekleşmesini sağlarken serotonin tam tersi etki gösterir. Serotonin, 5-HT₂ reseptörünü uyararak inhibitör etkisini 5-HT_{2C} uyarılmasıyla ereksiyon, 5-HT_{1A} reseptörünün uyarılmasıyla boşalma olaylarını kolaylaştırır da mezolimbik bölgede dopamin seviyelerinin azaltılmasıyla gösterdiği düşünülmektedir (Graf ve ark., 2014; Hutters ve Giraldi, 2022). Seçici serotonin geri alım inhibitör grubu ilaçların cinsel fonksiyonlar üzerinde görülen yan etkilerin patofizyolojisi çok net olmamakla birlikte, serotonerjik aktivitenin inhibitör sistemde aşırı aktiviteye neden olduğu düşünülmektedir (Hutters ve Giraldi, 2022).

SSRI'lerin ek olarak kadınlarda menopoz sonrası bazı şikayetlerin giderilmesinde de kullanılır (Csoka ve ark., 2008). Başlangıçta bu grup ilaçların cinsel işlevler üzerindeki etkisi klinisyenler tarafından çok dikkat edilmediği ifade edilmiştir. Daha sonrasında bazı ajanların diğerlerine göre daha az cinsel yan etkiye sahip olduğu üzerine çalışmalar ilgiyi bu konuya yoğunlaştırmıştır (Se Graves ve Balon, 2014).

Antidepresan ilaçların cinsel işlev üzerindeki istenmeyen etkisi genellikle tedavinin başlarında ilaç kullanımından birkaç gün içinde ortaya çıktığı fakat farkına varmanın daha uzun süre sonra olduğu belirtilmiştir (Namlı ve ark., 2021). Antidepresanların cinsel işlev bozukluğu riski Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Antidepresanların Cinsel İşlev Bozukluğu Riski

Grup	İlaç İsmi	Risk Faktörü
SSRI	• Sitalopram	Sınırlı kanıtlar SSRI'ların yüksek risk
SNRI	• Desvenlafaksin • Duloksetin • Venlafaksin	SNRI'lar yüksek risk taşır. Duloksetinin venlafaksine göre daha düşük bir riske sahip olduğu öne sürülmüştür, fakat bunu konula ilgili yeterli kanıtlar mevcut değil.
TCA	• Klomipramin • Amitriptylin • Dosulepin (dothiepin) • Doxepin	Klomipramin, SSRI'lara benzer şekilde yüksek risk taşır. Diğer TCA'lar orta risk taşır; ancak, çok az sayıda çalışma TCA'larla SSRI'ları karşılaştırmıştır.

	<ul style="list-style-type: none"> • Imipramin • Nortriptylin 	
MAOI	• Moklobemid	Plaseboyla karşılaştırılabilir düşük riske sahiptir. Veriler sınırlı.
Diğerleri	• Agomelatin	Plasebo ile karşılaştırılabilir, düşük risk
	• Bupropion	Plasebo ile karşılaştırılabilir, düşük risk
	• Mirtazapin	SSRI'lardan daha az düşük, orta risk
	• Reboksetin	Plasebo ile karşılaştırılabilir, düşük risk
	• Vortiksetin	Orta ila yüksek risk: 5-10 mg dozlarda duloksetinden daha az, ancak daha yüksek dozlarda risk duloksetinle aynı. Veriler sınırlıdır

Kaynak : (Rothmore, 2020).

Trisiklik Antidepresanlar (TCA) ve Cinsel İşlev Üzerine Etkisi

Bu grup ilaçlarda, cinsel arzuda azalma, menstrüasyonda düzensizlikler, ereksiyonda zorluk, anorgazmi, vajinal kayganlıkta azalma gibi birçok yan etki bildirilmiştir (Namli ve ark., 2016). Trisiklik antidepresanlar birden fazla etki mekanizmasına sahiptir. Serotonin ve noradrenalin geri alımının bloke edilmesi, α_1 reseptör antagonizması, muskarinik reseptörde (ACh M1) asetilkolin antagonizması ve histaminin (H1) blokajı bu etki mekanizmaları arasındadır. Klomipramin bu grup ilaçların serotonerjik etki gösteren ilacıdır, dolayısıyla istek duymama ve orgazm olamama durumlarına yol açma ihtimalinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Werneke ve ark., 2006).

Öte yandan nortriptilin, noradrenalinin geri alımını inhibe ettiği için bu tarz bozukluklara daha az yol açacağı ifade edilmiştir. Amitriptiline göre antikolinerjik etkisi daha fazla olduğundan erektil disfonksiyon görülme olasılığı daha fazladır (Werneke ve ark., 2006). TCA'lar arasında cinsel işlev üzerindeki yan etkisi en az olan dezipramin ve nortriptalin, orta derecede etki edenlerin protriptilin ve imipramin, en çok yan etkiye sahip olanların klomipramin, amitriptalin ve doksepin olduğu ifade edilmiştir (İncesu, 2001).

Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitörleri ve Cinsel İşlev Üzerine Etkisi

MAO inhibitörleri, monoaminin parçalanmasını engeller. 2 tip monoamin oksidazdan MAO-A, serotonin, dopamin ve noradrenalini metabolize ederken; MAO-B sadece dopamini metabolize eder. Bu gruptan felzin ve tranilsiklopropromin seçici olmayan inhibitörler olduğu için her iki izoenzimi de inhibe ederken, moklobemid gibi seçici olan türevler sadece birine bağlanıp onu inhibe eder. Dolayısıyla MAO-A ve MAO-B inhibisyonu dopamin seviyesini genel olarak artıracacağı için cinsel işlevde de artış görülecektir fakat serotonerjik etkilerden dolayı da orgazm ve cinsel istek işlevlerinde bozulma yaratabilir (Werneke ve ark., 2006). Ek olarak, TCA'lara benzer şekilde etki ederek prolaktin ve serotonin seviyelerinde artışa neden olarak gösterdiği ifade edilmiştir (İncesu, 2001).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ve Cinsel İşlev Üzerine Etkisi

Serotonin alt reseptörleri, mide bulantısı, depresyon, anksiyete, uyku, iştah ve cinsel işlev gibi olaylara aracılık eder (Ferguson, 2001). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler; fluoksetin, sertraline, paroksetin, sitalopram), majör depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, dürtü kontrolü ve anksiyete gibi şikayetlere ek olarak menopoz öncesi ve sonrası dönemlerdeki sendromları, sıcak basması gibi şikayetler için de yaygın olarak kullanılan ilaç grubudur (Gregorian ve ark., 2002; Bala ve ark., 2018; Atmaca, 2020). Seçici serotonin geri alım inhibitörü kullanımından sonra cinsel işlev üzerindeki yan etkileri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü Kullanımından Sonra Cinsel İşlev Üzerindeki Yan Etkiler

Genital anestezi
Azalmış libido
Erektile disfonksiyon
İsteksiz veya azalmış orgazm
Erken boşalma
Vajinal kayganlık problemleri
Meme ucu duyarsızlığı

Kaynak : (Bala ve ark., 2017).

SSRI'ların depresyon tedavisinde sıkça reçetelenmesi cinsel işlev bozukluğu yan etkisinin tolere edilmesi pek mümkün olmamaktadır. Cinsel uyarılma ve libido kaybı SSRI'ların daha çok santral sinir sisteminde ve kısmen periferik sistem üzerindeki dopaminerjik tonusta azalma meydana getirmesinden kaynaklanır (Graf ve ark., 2014). Uluocak ve ark., yaptıkları çalışmada SSRI tedavisi altındaki hastaların yaklaşık %77'sinde orgazm kaybı ve ejakülasyon bozukluğu ortaya çıktığı belirtilmiştir (Uluocak ve ark., 2006). Ek olarak, hastada görülen libidoda azalma, iktidarsızlık anorgazm gibi sorunlar hem depresyonun hem de antidepresan tedavinin ortak yan etkileri arasındadır (Ferguson, 2001).

Serotonin geri alımının inhibisyonu artması, etkileşime girdiği nörotransmitter sayısını artırır ve serotonin reseptörleri veya alt reseptörleriyle etkileşime girmeyi artırabilir. Oluşan yan etkiler de doza ve seratonerjik etkilere bağlanmıştır (Ferguson, 2001). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ismen selektif olsa da başka nörotransmitterleri de etkilemesi söz konusudur (Özdedeli ve Akdere, 2013).

Sertralinin SSRI'lara ve moklobemide kıyasla yan etki şiddetinin daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Sitalopram en iyi tolere edilen SSRI grubu ilaçtır. (Ferguson, 2001; Smucny ve Park, 2004). SSRI'lar arasında paroksetinin diğerlerine göre daha fazla ve fluvoksaminin daha düşük oranda cinsel işlevde bozukluk yaptığı belirtilmiştir (Sevrages, 2007). Bu grup ilaçların cinsel işlev üzerine olan etkilerine müdahale karmaşık olup genelde müdahale nitrik oksit içermektedir (Ferguson, 2001).

SSRI'ların neden olduğu cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde; verilen dozu azaltmak, ilaca belirli süre ara vermek, tolerans gelişmesini beklemek, cinsel yan etkisi nispeten daha düşük olan veya olmayan başka bir ilaca geçmek, tedaviye antidot bir ilaç eklemek genel yaklaşımlardandır (Sultan Doğan, 2011).

Diğer Antidepresanların Cinsel İşlev Üzerine Etkisi

Mirtazapin

Mirtazapin, 5HT₂ ve 5HT₃ reseptörü üzerinde direkt etkili blokaj yapar ve 5HT₁ nörotransmisyonunu ve serotonin seviyesini artırır. 5HT₂ reseptörünü bloke etmesine rağmen, SSRI'lar kıyaslandığında önemli bir üstünlük sağlamadığı fakat özellikle cinsel işlev üzerine etkilileri değerlendirmek üzere

tasarlanmış çalışmalarla doğrulanması gerektiği ifade edilmiştir (Schweitzer ve ark.,2009; Jing ve Straw-Wilson, 2016).

Bupropion

Bupropion, norepinefrin ve dopamin nörotransmitterlerinin geri alımını inhibe ederek etki gösterir. Yapılan bir çalışmada SSRI tedavisine ek olarak bupropion da verilmiş olup plasebo grubuyla karşılaştırıldığında cinsel aktivitedeki sıklığın ve isteğin daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada, bupropion düzenli kullanıldığında deneklerin üçte ikisinde SSRI'ların neden olduğu cinsel işlev bozukluğunda düzelme görüldüğü ifade edilmiştir. Bunun neticesinde de cinsel işlev bozukluğu yaşayan hastalarda SSRI tedavisine ek olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (Jing ve Straw-Wilson, 2016). Fluoksetin tedavisinden bupropiona geçildiğinde veya SSRI tedavisiyle birlikte kullanıldığında cinsel işlevlerde düzelme görüldüğü ifade edilmiştir (Uğurlucan ve Özgör, 2016).

Yüksek yan etki gösteren antidepresan tedavisinin yanına bupropion eklemenin, kadınlar bakımından yararlı etkiler oluşturduğuna dair kanıtların erkeklerde aynı oranda sağlam kanıtlar olmadığı ifade edilmiştir (Rothmore, 2020).

Vilazodon

Vilazodon, majör depresyon bozukluğunda (MDB) kullanılan 5HT_{1A} reseptöründe kısmi antagonist etkiye sahiptir. Bu etkiden dolayı cinsel işlev üzerindeki yan etkiler bakımından daha az riske sahip olduğu düşünülmektedir (Montejo ve ak., 2015; Jing ve Straw-Wilson, 2016).

Duloksetin

Duloksetin, venlafaksinden daha fazla afinite gösteren bir SNRI (serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü) grubu antidepresandır. Histamin H₁, α_1 ve α_2 , opioid reseptörlerine ilgisi düşüktür MAOI (monoamin oksidaz inhibitörü) aktivitesi yoktur (Schweitzer ve ark.,2009). Yapılan çalışmalarla, duloksetinin prematür ejakülasyonun tedavisinde plaseboya göre üstün olduğu bildirilmiştir (Yelboğa ve Korgalı, 2015).

Yapılan bir çalışmada, paroksetin ve duloksetin cinsel işlev üzerindeki yan etki insidansı tarafından karşılaştırıldığında her ikisinin de önemli ölçüde yüksek etkiye sahip olduğunu; plaseboya karşı akut tedavide yine önemli

derecede yüksek olduğu fakat uzun süreli tedavide benzer etki gösterdiklerini ifade etmişlerdir (Schweitzer ve ark.,2009).

Agomelatin

Agomelatin, 5HT_{2C} antagonist özellik gösteren melatonerjik (MT₁ ve MT₂ agonisti) bir antidepresandır. Depresyon bozukluğunda SSRI'larla agomelatinini birincil olarak cinsel işlev üzerindeki etkilerine odaklanılan bir çalışma olmadığı ifade edilmiştir. Ancak sağlıklı gönüllü erkeklerde yapılan bir çalışmada agomelatin 25 m/gün, 50 mg/gün, paroksetin 20 mg/gün ve plaseboyla 8 hafta boyunca karşılaştırıldı. Uluslararası Eretil İşlev İndeksine göre derecelendirme yapıldığı ve agomelatin ve plasebo grupları 8 haftalık tedavide meydana gelen cinsel işlev bozukluğu insidansının paroksetine göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu ifade edilmiştir (Schweitzer ve ark.,2009).

Venlafaksin

Venlafaksinin cinsel işlev üzerindeki yan etkilerinin serotonerjik ve dopaminerjik etkilerinden dolayı daha az olacağı fakat yapılan çalışmalarla yan etkilerinin SSRI'larla benzer şiddette olduğu ifade edilmiştir. Venlafaksin hem kadın hem erkeklerde libido düşüklüğü, kadında orgazmda gecikme ve erkekte ereksiyon bozukluğu yaygın rastlanan cinsel işlev bozukluklarıdır (Yelboğa ve Korgalı, 2015).

Desvenlafaksin

Desvenlafaksin, 5HT'yi düşük dozlarda serotonerjik etki gösteren bir venlafaksinin ana metabolitidir. Cinsel işlev üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma yapılmadığı ifade edilmiştir (Schweitzer ve ark., 2009).

Reboksetin

Reboksetin, 5HT veya dopaminin geri alımında etkisi oldukça az olan, monoamin oksidaz inhibasyonu yapmayan, adrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik reseptörlere karşı düşük ilgi gösteren seçici noradrenalin inhibitörüdür. Reboksetinin kullanıldığı cinsel işlev bozukluğuna dikkat çeken 3 çalışma olduğu bildirilmiştir (Schweitzer ve ark., 2009).

Reboksetinin etkisi plaseboyla benzer ölçüde olduğu ve her iki cins için de fluoksetine göre önemli ölçüde üstün olduğu ifade edilmiştir. Fakat

erkeklerde fluoksetin ve plasebo üstünlüğünü gösteren, reboksetin karşısında anlamlı farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir (Schweitzer ve ark., 2009).

Yapılan diğer çalışmada, Rush Cinsel Envanter'in görsel analog ölgelele kullanılarak hastaların 8 haftalık reboksetin ve paroksetin tedavisinin cinsel işlev bozukluğunun çözümü incelenmiş olup; reboksetin lehinde önemli farklar görüldüğü bildirilmiş ve zaman içerisinde iki tedavinin de cinsel işlevde ve tatmin artış gözlemlendiği fakat küçük örneklem nedeniyle toplam çalışma popülasyonunda doğrulanması gerektiği ifade edilmiştir (Schweitzer ve ark., 2009).

Depresyon özellikle son zamanlarda yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Bundan dolayı antidepresanların reçetelenme sıklığı artmaktadır. Kullanılan antidepresan ilaçların bazı yan etkilele bulunmaktadır. Cinsel işlev üzerindeki yan etkilele bunlardan biridir ve antidepresanların kontrolsüz bırakılmasına ve tedaviye uyuncu zorlaştırmaktadır. Antidepresan ilaçların cinsel yan etkilelelerinin saptanması oldukça zordur. Çünkü bu konuyu konuşmanın bireylerde rahatsızlık yaratması, utanılması veya farkına varılmaması gibi faktörler söz konusudur. Cinsel işlev üzerinde etkinin tam olarak anlaşılabilmesi ve etki mekanizmasının belirlenebilmesi için daha çok bu konuyu referans alan çalışmalara ve doktorların hastalarını bu konuda daha detaylı takibe alarak mevcut veri sayısının artırılması gerekmektedir. Böylece alternatif tedavilele, en az yan etkiye sahip olan ilaçlar veya ilaç kombinasyonlarının kullanılması hastanın konforunu artırmada yardımcı olabilir.

KAYNAKÇA

1. Atmaca M. (2020). Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: Current Management Perspectives. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 1043–1050. <https://doi.org/10.2147/NDT.S185757>
2. Bala, A., Nguyen, H. M. T., & Hellstrom, W. J. (2018). Post-SSRI sexual dysfunction: a literature review. *Sexual medicine reviews*, 6(1), 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.07.002>
3. Baldwin, D., & Mayers, A. (2003). Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Advances in Psychiatric Treatment*, 9(3), 202-210.
4. Baldwin, D. S., & Foong, T. (2013). Antidepressant drugs and sexual dysfunction. *The British Journal of Psychiatry*, 202(6), 396-397.
5. Bishop, J. R., Chae, S. S., Patel, S., Moline, J., & Ellingrod, V. L. (2012). Pharmacogenetics of glutamate system genes and SSRI-associated sexual dysfunction. *Psychiatry research*, 199(1), 74-76.
6. Carek, P. J., Laibstain, S. E., & Carek, S. M. (2011). Exercise for the treatment of depression and anxiety. *International journal of psychiatry in medicine*, 41(1), 15–28. <https://doi.org/10.2190/PM.41.1.c>
7. Csoka, A., Bahrack, A., & Mehtonen, O. P. (2008). Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *The journal of sexual medicine*, 5(1), 227-233
8. Doğan, S. (2011). Cinsel işlev bozuklukları, depresyon ve antidepressanlar. *Journal of Mood Disorders*, 1(2), 81-6.
9. Feighner, J. P. (1999). Mechanism of action of antidepressant medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(4), 4-13.
10. Ferguson, J. M. (2001). SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(1), 22.
11. Gereklioğlu, Ç., Başhan, İ. & Akpınar, E. (2015). Erkek cinsel işlev bozukluklarında aile hekimliği yaklaşımı. *Marmara Medical Journal*, 23 (2), 308-315. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/marumj/issue/409/2935>

12. Giatti, S., Diviccaro, S., Panzica, G., & Melcangi, R. C. (2018). Post-finasteride syndrome and post-SSRI sexual dysfunction: two sides of the same coin? *Endocrine*, 61(2), 180–193. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1593-5>
13. Graf, H., Walter, M., Metzger, C. D., & Ablner, B. (2014). Antidepressant-related sexual dysfunction—perspectives from neuroimaging. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 121, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.12.003>
14. Greenberg, J., Tesfazion, A. A., & Robinson, C. S. (2012). Screening, diagnosis, and treatment of depression. *Military medicine*, 177(8 Suppl), 60–66. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-12-00102>
15. Gregorian, R. S., Golden, K. A., Bahce, A., Goodman, C., Kwong, W. J., & Khan, Z. M. (2002). Antidepressant-induced sexual dysfunction. *The Annals of pharmacotherapy*, 36(10), 1577–1589. <https://doi.org/10.1345/aph.1A195>
16. Gujral, S., Aizenstein, H., Reynolds, C. F., 3rd, Butters, M. A., & Erickson, K. I. (2017). Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *General hospital psychiatry*, 49, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.04.012>
17. Higgins, A., Nash, M. ve Lynch, AM (2010). Antidepresanla ilişkili cinsel işlev bozukluğu: etki, etkiler ve tedavi. İlaç, sağlık ve hasta güvenliği, 141-150.
18. Hutters, C. L., & Giraldi, A. (2022). *Ugeskrift for laeger*, 184(14), V11210824.
19. İncesu, C. (2001). Antidepresif ilaçların yol açtığı cinsel yan etkiler ve başa çıkma yolları. *Düşünen Adam*, 14(4), 221-226.
20. Jing, E., & Straw-Wilson, K. (2016). Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: A narrative literature review. *Mental Health Clinician*, 6(4), 191-196.
21. Kennedy, SH ve Rizvi, S. (2009). Cinsel işlev bozukluğu, depresyon ve antidepresanların etkisi. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29 (2), 157-164.
22. Kuloğlu, M., Atmaca, M., Geçici, Ö., Kılıç, N., & Tezcan, A. E. (2000). Antidepresan ilaçların cinsel işlev üzerine etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 10(2), 97-102.

23. Lurati, A. R. (2022). Management of Antidepressant Therapy–Induced Sexual Dysfunction in Women. *The Journal for Nurse Practitioners*, 18(5), 522-524.
24. Mete, H. E. (2008). Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 11(3), 3-18.
25. Montejo, A. L., Montejo, L., & Navarro-Cremades, F. (2015). Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Current opinion in psychiatry*, 28(6), 418-423.
26. Namlı, Z., Karakuş, G., Tamam, L., & Demirkol, M. E. (2016). Bipolar bozuklukta cinsellik ve cinsel işlev bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(4), 309-320.
27. Namlı, Z., Tamam, L., Demirkol, M. E., Karaytuğ, M. O., Kerim, U. Ğ. U. R., & Özge, E. R. İ. Ş. (2021). Antidepresanların ilaç ilişkili hareket bozuklukları ve cinsel yan etkiler açısından karşılaştırılması. *Cukurova Medical Journal*, 46(2), 610-620.
28. Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, 4, 17-24.
29. Özdedeli, K., & Akdere, H. Antidepresan ilaç kullanımı; iki ucu keskin kılıç. *ANDROLOJİ*, 79.
30. Rothmore, J. (2020). Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Medical Journal of Australia*, 212(7), 329-334.
31. Salık, S. (2017). Tanı almış ilaç almamış depresyon hastalarında kognitif işlevler (Master's thesis, Çağ Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).
32. Schweitzer, I., Maguire, K., & Ng, C. (2009). Sexual side-effects of contemporary antidepressants. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(9), 795-808.
33. Segraves, R. T. (2007). Sexual dysfunction associated with antidepressant therapy. *Urologic Clinics of North America*, 34(4), 575-579. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.08.003>
34. Segraves, R. T., & Balon, R. (2014). Antidepressant-induced sexual dysfunction in men. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 121, 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.003>
35. Smucny, J., & Park, M. S. (2004). Which antidepressant is best to avoid sexual dysfunction?.

36. Doğan, S. (2011). Cinsel işlev bozuklukları, depresyon ve antidepresanlar. *Journal of Mood Disorders*, 1(2), 81-6.
37. TOKSÖZ, S., & YIKILMAZ, T. N. Erektile disfonksiyon ve depresyon. *The New Journal of Urology*, 10(1), 55-59.
38. Uğurlucan, F. G., & Özgör, U. D. B. Y. (2016). Kadın cinsel disfonksiyonu tanısı ve tedavisinde yenilikler: 2016 güncelleme. *Androloji Bülteni*, 18(67), 282-8.
39. Uluocak, N., Erdemir, F., Cumurcu, B. E., Çelikel, F. Ç., & Parlaktaş, B. S. (2006). Erkeklerde Antidepresan ilaç kullanımının Orgazm ve Ejakülasyona Olan Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 16(2).
40. Uzbay, T. ve Yüksel, N. (2004). Antidepresanlar ve cinsel fonksiyon karışımı. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 7 (Ek: 3), 14-24.
41. Werneke, U., Northey, S., & Bhugra, D. (2006). Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 114(6), 384–397. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00890.x>
42. Yelboğa, Z., & Korgalı, E. (2015). Psikofarmakoloji ve cinsel işlev. *Androloji Bülteni*, 17(62), 189-193.
43. Yılmaz, E. E., Güler, J., & İncesu, C. (2011). Psikiyatrik İlaç Tedavilerine Bağlı Cinsel İşlev Bozuklukları. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 48.

BÖLÜM 6

ABC (ATP-BINDING CASSETTE) TAŞIYICI PROTEİNLERİ

Öğr. Gör. Şerafettin KARTAL¹

Doç. Dr. Orhan ÇORUM²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454123>

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi, Samandağ Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü Hatay/Türkiye, serafettinkartal98@gmail.com Orcid ID: 0000-0003-0935-2590

² Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay/Türkiye, orhancorum46@hotmail.com Orcid ID: 0000-0003-3168-2510

GİRİŞ

İlaç taşıyıcı proteinlerin birincil işlevi besinler, şekerler, amino asitler, nükleotidler ve vitaminler gibi endojen substratları hücre içine veya dışına taşımaktır. Bu taşıyıcılar fizyolojik substratların yanında yapısal olarak fizyolojik substratlara benzeyen ilaçları da tanıma ve taşıma potansiyeline sahiptir. İlaç taşıyıcı proteinler, ilaçların emilimi, dağılımı ve atılımında rol oynar. Bu nedenle bu taşıyıcıların işlevindeki değişiklikler veya bireyler arasındaki farklılıklar ilaçların farmakokinetiğini dolayısıyla terapötik etkinliğini veya toksik etkilerini değiştirebilir (You ve Morris 2022). Tedavide kullanılan ilaçların önemli kısmının bu taşıyıcı proteinlerin substratı ve/veya inhibitörü olduğu düşünüldüğünde, ilaç etkinliğinde veya toksik etkilerin görülmesinde bu taşıyıcıların önemi daha da artmaktadır (Virkel ve ark. 2019).

İlaç taşıyıcı proteinlerin sınıflandırılması

İlaç taşıyıcı proteinler görevlerine göre farklı şekilde sınıflandırılırlar. İlaç taşıyıcı proteinler pasif veya aktif olarak sınıflandırılır. Pasif taşıyıcılar (üniport veya kolaylaştırıcı taşıyıcılar) enerjiye gerek duymazlar ve substratları bir konsantrasyon gradyanı boyunca taşır. Aksine, aktif taşıyıcılar, enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bu taşımada iki madde eğer aynı yönde taşınırsa ko-transport yada simport, zıt yönde taşınırsa antiport taşıma denir (Vasiliou ve ark. 2009). İlaç taşıyıcı proteinler, substratı hücre zarları boyunca taşıdıkları yöne göre dışa akış (efflux) veya içeri akış (influx) taşıyıcılar olarak da sınıflandırılır. Substratları hücrelerden dışarı pompalayan taşıyıcılar dışa akış taşıyıcıları, substratları hücrelere aktaran taşıyıcılar ise içeri akış taşıyıcıları olarak adlandırılır (You ve Morris 2022). İlaç taşıyıcı proteinler emici ve salgılayıcı taşıyıcılar olarak da adlandırılır. Substratlarını sistemik kan dolaşımına aktaran taşıyıcı emici taşıyıcı, substratlarını kan dolaşımından safra, idrar veya bağırsak lümenine salgılayan taşıyıcıya salgılayıcı taşıyıcı denir. Beyin ve fetüs insan vücudunda iki izole bölme olarak kabul edilir. Bu nedenle kan-beyin bariyeri ve plasentadaki emici ve salgılayıcı taşıyıcı tanımı farklılık gösterir ve beyne veya fetüse ilaç penetrasyonunu kolaylaştıran taşıyıcılara emici taşıyıcılar denilir (You ve Morris 2022).

Genel olarak ilaç taşıyıcı proteinler iyon kanalları, aquaporinler, taşıyıcılar (transporters) ve ATP bağımlı transmembran proteinler olmak üzere 4'e ayrılır (He ve ark. 2009, Vasiliou ve ark. 2009). İyon kanalları, tüm canlı

hücrelerin hücre zarı boyunca uzanan, iyonların zarın bir tarafından diğer tarafına geçişine izin veren protein molekülleridir. İyon kanalları sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları gibi sınıflara ayrılır ve kliniklerde kullanılan birçok ilacın da ana hedefini oluşturur (Camerino ve ark. 2008, Vasiliou ve ark. 2009). Aquaporinler (su kanalları), hücrelerin zarlarında gözenekler oluşturan kanal proteinleridir ve hücreler arasında su (H_2O) moleküllerini taşınmasını kolaylaştırır. Aquaporinler için itici gücü zarlar boyunca var olan ozmotik basınç farkı oluşturur (Vasiliou ve ark. 2009). Taşıyıcılar, substratın hareketini kolaylaştıran taşıyıcı proteinlerdir. Bu taşıyıcıların çoğu pasif taşıyıcılar, simporterler ve antiporterlerin yanı sıra mitokondriyal ve veziküler taşıyıcıları da içeren SLC (Solute carrier) gen üst ailesinde yer alır (He ve ark. 2009, Vasiliou ve ark. 2009). SLC taşıyıcıları, ABC taşıyıcılarının aksine, ATP bağlama bölgelerine sahip değildir. Bazı SLC taşıyıcıları, taşınan substratın elektrokimyasal potansiyel farkını kullanır ve bu nedenle kolaylaştırılmış taşıyıcılar olarak sınıflandırılır. Diğer SLC taşıyıcıları, birincil aktif taşıyıcılar tarafından zar boyunca üretilen sodyum ve proton gradyanları gibi bir iyon gradyanını ve elektrokimyasal bir farka karşı taşıma substratlarını kullanır ve bu taşıyıcılar ikincil aktif taşıyıcılar olarak sınıflandırılır (You ve Morris 2022).

ATP bağımlı transmembran proteinler, ATP ile çalışan kaset (ABC) pompalarını içeren bir zar taşıma proteinleri ailesidir. Bu taşıyıcılar, ATP hidrolizi sonucu oluşan enerjiyi kullandıkları için birincil aktif taşıyıcılar olarak adlandırılır. ABC taşıyıcı proteinleri substratlarını elektrokimyasal gradyanlarına karşı hücrelerin içindeki ve dışındaki zarlar boyunca taşır (You ve Morris 2022). ABC taşıyıcı protein ailesi geniş yayılım alanına sahiptir ve vücudun birçok yerinde bulunur. ABC genlerinin çoğu, çeşitli moleküllerin zarlar boyunca taşınmasına doğrudan katılan zara bağlı proteinleri kodlar. ABC taşıyıcı proteinleri, sitoplazmada taşıma yönüne göre importer veya exporter olarak sınıflandırılır (Vasiliou ve ark. 2009).

İlaç taşıyıcı proteinler farklı sınıflara ayrılmasına karşın ilaçların emilimi, dağılımı ve atılımı üzerinde özellikle ABC ve SLC taşıyıcı protein aileleri önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle bu seminerde ABC taşıyıcı protein ailesinin genel özellikleri, farmakolojik ve toksikolojik önemi, substratları ve inhibitörleri hakkında bilgi verilmiştir.

1. ABC TAŞIYICI PROTEİNLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

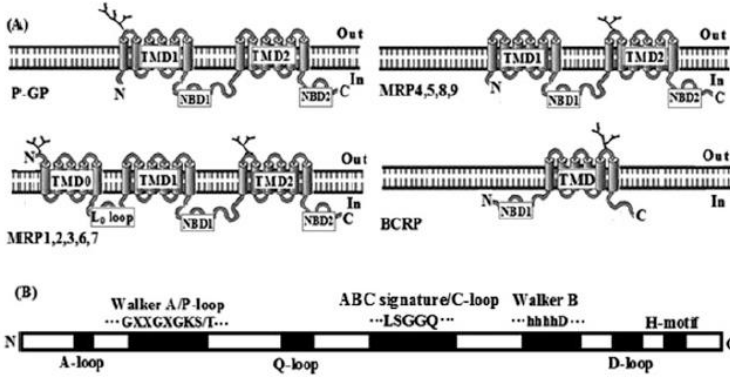
ABC taşıyıcı protein ailesi efflux karakterde taşıyıcılardan oluşur. Bu proteinler aktif taşıyıcılardır ve substratlarını biyolojik zarlar boyunca taşımak için enerji olarak ATP'yi kullanır. ABC taşıyıcıları ATP-Mg²⁺ bağlanmasını, ATP hidrolizini ve ADP/fosfat salınımını mekanik olarak birleştirerek çeşitli maddelerin zarlar boyunca taşınmasını sağlayan transmembran proteinlerdir (Schinkel ve Jonker 2012, Thomas ve Tampé 2020). ABC taşıyıcı proteinlerin substratlarını; ilaçlar ve konjuge metabolitleri, peptidler, hormonlar ve ksenobiyotikler oluşturur. Bu proteinler ilaç emiliminde bariyer görevi gören ve ilacın vücuttan eliminasyonunu artıran çeşitli dokularda eksprese edilir (Liu ve Pan 2019). Bu proteinler ilaç absorpsiyonunu ve özel dokulara ilaç girişini önleme ve ilaç atılımını artırma gibi etkilerinden dolayı genel olarak toksik ksenobiyotiklere maruz kalmayı azaltarak organizma için koruyucu bir rol oynar (Szakács ve ark. 2008). Bu nedenle, ABC taşıyıcı proteinlerinin yetersizliği, substrat ilaçlara maruziyetin artmasına neden olur. ABC taşıyıcı proteinlerinin ekspresyonunda eksiklik olan hayvanlarda, substrat ilaçların uzaklaştırılmaması sonrası aşırı ilaç duyarlılığı görülmesi bu durum ile açıklanabilir (Mealey 2013).

Spesifik moleküllerin zarlardan taşınması, tüm canlı organizmaların temel bir işlevidir. Bu süreçlere genellikle belirli taşıyıcılar aracılık eder. En büyük taşıyıcı ailelerden biri ABC taşıyıcı protein ailesidir. ABC taşıyıcı proteinleri, karaciğer, bağırsak, böbrek ve beyin gibi çeşitli dokularda eksprese edilir ve ilaçların emiliminde, dağılımında ve atılımında önemli roller oynar. ABC taşıyıcıları ATP'yi bağlar ve enerjiyi; şekerler, amino asitler, metal iyonları, peptidler, proteinler, hidrofobik bileşikler ve bunların metabolitleri dahil olmak üzere çeşitli moleküllerin plazma zarı boyunca ve ayrıca endoplazmik retikulumun hücre içi zarları boyunca taşınması için kullanır. Bazı ABC taşıyıcı proteinleri ayrıca ozmotik homeostazın korunması, antijen işleme, hücre bölünmesi, bağışıklık gibi çeşitli hücre işlemlerde de yer alır (Liu ve Pan 2019).

Hasta insanlarda ve fare modellerinde yapılan araştırmalar, ABC taşıyıcı proteinlerinin işlevindeki farklılığa bağlı olarak ilaç dağılımının değiştiği bildirilmiştir. İlaç taşıyıcılarının içsel olarak (genetik polimorfizmler) veya dışsal olarak (ilaç-ilaç etkileşimleri) değişen işlevi, hastalarda ilaç etkinliğinin

azalmasına veya toksisite riskinin artmasına neden olabilir (Kerb 2006). İnsan veya fare çalışmalarından elde edilen verilerin diğer türlere uyarlanabilmesi zordur. Çünkü doku ekspresyonunda ve/veya taşıyıcının substrat özgüllüğünde tür farklılıkları olabilmektedir (Mealey 2013).

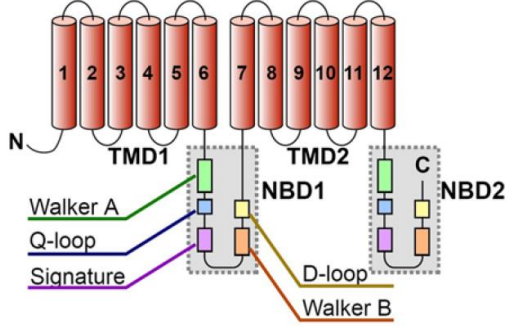
ABC taşıyıcı proteinleri tipik olarak iki nükleotit bağlayıcı alan (NBD) ve iki transmembran alan (TMD) içerir (Şekil 1.1). TMD'ler altı transmembran kapsayan α -helislerden (TM) oluşur ve substrat için özgüllük sağlar. NBD'ler sitoplazmada bulunur ve substratı zar boyunca taşımak için gerekli olan enerjiyi aktarır (Liu ve Pan 2019). NBD'ler, enerji üretmek için ATP hidrolizini kolaylaştırırken TMD'ler üretilen enerjiyi substrat tanıma ve lipit zarı boyunca translokasyonu katalize etmek için kullanır (Poku ve Iram 2022).



Şekil 1.1 Bazı ABC Transportların Yapısı

Kaynak (Liu ve Pan 2019)

NBD'ler içerisinde Walker A, Walker-B, A-loop, H-loop, D-loop, Q-loop ve imza motifi "LSSGQ" konsensüs dizileri dahil olmak üzere çeşitli motifler tanımlanmıştır (Şekil 1.2). Bu motifler ABC transportlarının sınıflandırılmasına yarar sağlamıştır.

P-glycoprotein (ABCB1)

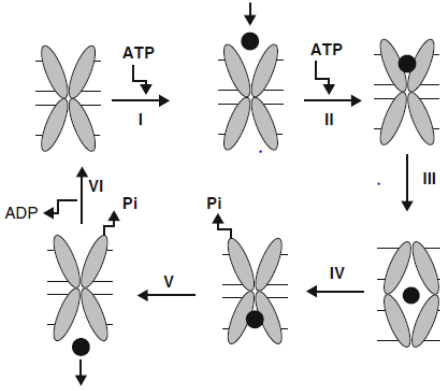
Şekil 1.2 Bir ABC Taşıyıcısının (P-glycoprotein) Topolojik Yapısı
Kaynak (Al-Shawi 2011)

ABC taşıyıcı proteinlerinin substratı taşıma mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte ATP anahtarı modeli ile açıklanabileceği belirtilmiştir. (Şekil 1.3). Model aşağıda belirtilen üç ana unsurdan oluşur (Liu ve Pan 2019).

1- Substratın apo formunun TMD'lere yüksek afinite ile bağlanması ve taşıma döngüsünün başlaması.

2-ATP bağlanması, kapalı nükleotid sandviç yapısının oluşumunu indükler. ATP, iki NBD'yi bir arada tutan moleküler yapııştırıcı görevi görür. NBD'ler tarafından kazanılan bağlanma enerjisi, TMD'lere iletilir ve bu da onların erişimini, zarın diğer tarafında "düşük afiniteli dışa dönük yönelime" değiştirir. İçeriye açılan kapı kapanır ve zarın dışına açılan kapı açılır. Taşınan varlığın afinitesi, yüksek afiniteden (alt tabakanın düşük kimyasal potansiyeli) düşük afiniteye (yüksek kimyasal potansiyel) değişir. ATP bağlama aşaması, taşınan varlığın kimyasal potansiyelinin değiştiği güç darbesi olarak düşünülebilir.

3-ATP hidrolizi ekstra negatif yük oluşumuna yol açarak kapalı nükleotid sandviç yapısını açar. Nükleotit sandviç yapısının açılması, Pi salınımını ve ADP ayrışmasını kolaylaştırır, bu da TMD'lerin ve erişim kapılarının, zarın orijinal tarafındaki yüksek afiniteli oryantasyona sınırlanmasına izin verir (Liu ve Pan 2019).



Şekil 1.3 ATP Anahtarı Modeli

Kaynak (Liu ve Pan 2019)

2. ABC TAŞIYICI PROTEİNLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

İnsanda gen yapıları, amino asit dizileri, alan organizasyonları ve filogenetik analizlerine göre ABCA'dan ABCG'ye kadar 7 alt aileye ait 50'ye yakın ABC taşıyıcı protein tanımlanmıştır. İnsanlarda tanımlanan ABC taşıyıcı proteinleri hücre zarı üzerinde bulunur ve ilaçları, ilaç konjugatlarını ve metabolitleri hücrelerden dışarı aktarırlar (Liu ve Pan 2019).

Tablo 2.1 ABC Taşıyıcı Proteinlerin Sınıflandırılması

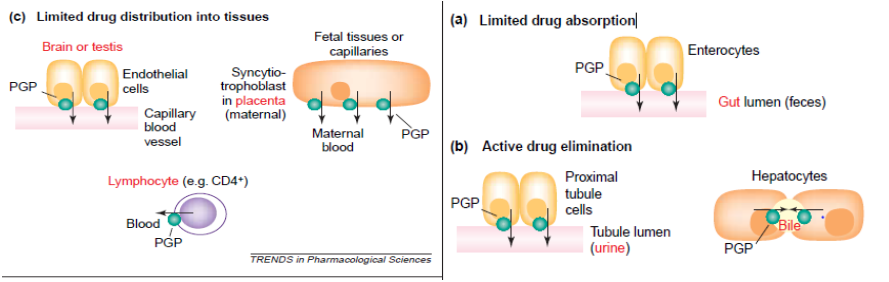
ALT AİLE	TAKMA ADI	GEN SAYISI	LOKALİZASYON YERİ
ABCA	ABC1	12	
ABCB	MDR-(P-GP)	11	Apikal
ABCC	MRP	13	Apikal-Basolateral
ABCD	ALD	4	
ABCE	OABP	1	
ABCF	GGN20	3	
ABCG	White-(BCRP)	5	Apikal
TOPLAM		49	

Kaynak (Vasiliou ve ark 2009)

2.1 P-Glikoprotein (P-gp/ABCB1/MDR1)

P-Glikoprotein (P-gp), hakkında en çok çalışma bulunan ABC taşıyıcı proteindir. İlk olarak Julian ve Ling tarafından ilaca dirençli hücrelerde keşfedilen P-gp, 170 kilo Dalton ağırlığa sahip efflux membran proteindir ve MDR1 geni (ABCB1) tarafından kodlanır. P-gp, her biri 6 segmentli ve bir hücre içi ATP bağlama bölgesi içeren benzer iki yarımdan oluşur (Şekil 1.2) (Schinkel ve Jonker 2012). P-gp geniş substrat özgülüğüne sahiptir ve eksprese edildiği hücrelerin birçok sitotoksik ilaca karşı çapraz direnç göstermesinden dolayı çoklu ilaç direnci olarak adlandırılır. P-gp ilk olarak, P-gp'nin aşırı ekspresyonunun bir sonucu olarak çeşitli antikanser ajanlara dirençli olan tümör hücrelerinde tanımlandı. Daha sonrasında P-gp'nin sadece tümör hücrelerinde değil, aynı zamanda boşaltım işlevine sahip çok çeşitli doku ve organlarda (ince bağırsak, karaciğer, böbrek, beyin, testis, plasenta ve göz) ve kan-doku bariyerlerinde (kan-beyin, kan-testis, kan-fetus ve kan-retina) eksprese edildiği ortaya konuldu (Chen ve ark. 2016, Liu ve Pan 2019). Özellikle, knock out (ilgili proteinin bulunmadığı, ilgili proteinden yoksun) farelerin üretilmesinin ardından, P-gp'nin substratları olan ilaçların oral uygulaması sonrası ilaçların emilimini sınırladığı, ilacın safra ve idrara atılmasını teşvik ettiği ve çeşitli dokuları potansiyel olarak koruduğu açık hale gelmiştir (Fromm 2004). P-gp diğer taşıyıcılardan iki açıdan oldukça farklılık gösterir. Birincisi belirli bir substratı taşımaz, çok çeşitli kimyasalları ve çeşitli bileşikler taşıyabilir ve ikincisi ise substratlarını doğrudan (direkt) membrandan dışarı çıkarır (Seelig ve Landwojtowicz 2000).

P-gp, canlılarda ilaç dağılımını etkileyen en önemli ABC taşıyıcı proteinlerinden biri olduğu varsayılmaktadır. P-gp dokuda yapısal olarak bulunur ve ksenobiyotik metabolize edici enzimlerle birlikte potansiyel olarak toksik ksenobiyotiklere karşı önemli bir koruyucu mekanizma sağlamaktadır. P-gp yerleştiği yere göre farklı şekillerde işlev görür. P-gp'nin enterositlerin apikal zarındaki ekspresyonu oral ilaç uygulamasından sonra ilacın vücuda girişini sınırlarken, hepatositlerin kanaliküler zarında ve böbreklerdeki proksimal tübül hücrelerinin lümen zarındaki ekspresyonu ile ilacın safra ve idrarla atılmasını sağlar (Fromm 2004).



Şekil 2.1.1. P-glikoprotein Doku Dağılımı ve Fonksiyonu

Kaynak (Fromm 2004)

P-gp ayrıca farklı patojenik mikroorganizmalar ile CD34⁺ kök hücreleri, c-kit⁺ kök hücreleri, CD56⁺ doğal öldürücü hücreler ve CD8⁺ sitotoksik T hücreleri gibi birçok hematopoietik hücre tipinde de ifade edilir. Bu da P-gp'nin immün modülasyondaki rolünü ortaya koyar (Seelig ve Landwojtowicz 2000, Liu ve Pan 2019).

Veteriner hekimlik alanında ABC taşıyıcı proteinler hakkındaki ilk raporlar P-gp taşıt proteinler üzerine bildirilmiştir. P-gp'nin aşırı ekspresyonu ilk olarak köpek lenfomasında gözlenmiştir. Sonrasında Collie ırkı köpeklerin P-gp'nin polimorfizmine bağlı olarak antiparaziter bir ilaç olan ivermektine duyarlı oldukları belirlenmiştir. Bu bilgi ile Collie ırkı ve çoban köpeklerinde ivermektin kaynaklı nörotoksisitenin nedeni de ortaya konulmuştur (Virkel ve ark. 2019).

2.1.1 P-gp'nin Doku Dağılımı

İnsanlarda P-gp'nin kolon, ince bağırsak, pankreas kanalları, safra kanalları, böbrek proksimal tubülleri, adrenal bez epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde yüksek miktarlarda, diğer doku ve organlarda düşük oranda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca kan-beyin, kan-testis, kan-fetus, kan-meme dokusu ve kan-iç kulak bariyerinde aynı zamanda kapiller endotel hücrelerinde bulunur. P-gp'nin kan-doku bariyerlerindeki rolünün muhtemelen bu organları dolaşım sistemine giren toksik bileşiklerden koruması olduğu bildirilmiştir (You ve Morris 2022).

2.1.2 P-gp Substratları

Çok sayıda ilaç P-gp substratı olarak bilinmektedir. P-gp substratları genel olarak büyük molekül yapı (200–1900 Da), lipofilik ve zayıf amfipatik bileşiklerdir. Substratların çoğu düzlemsel aromatik halkalar ve pozitif yüklü üçüncül N atomlarını içerir (You ve Morris 2022). Kemoterapötik ilaçlar, HIV proteaz inhibitörleri, immün baskılayıcı maddeler, antiaritmikler, kalsiyum kanal blokörleri, analjezikler, antihistaminikler, antibiyotikler, doğal ürünler ve böcek ilaçları gibi çok sayıda ilaç P-gp substratlarıdır (Tablo 2.1.2.1) (Higgins ve Gottesman 1992, Schinkel ve Jonker 2012, Liu ve Pan 2019).

Tablo 2.1.2.1 P-gp Substratı İlaçlar

GRUP	SUBSTRATLAR
Analjezikler	Asimadoline, fentanyl, morphine, pentazocine
Kanser İlaçları	5-fluorouracil, actinomycin D, bisantrene, chlorambucil, cytarabine, daunorubicin, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, etoposide, gefitinib, hydroxyurea, irinotecan, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, paclitaxel, tamoxifen, teniposide, topotecan, vinblastine, vincristine, imatinib, lapatinib, nilotinib
Antibiyotikler	Cefoperazone, ceftriaxone, clarithromycin, doxycycline, erythromycin, gramicidin A, gramicidin D, grepafloxacin, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, levofloxacin, rifampicin, sparfloxacin, tetracycline, valinomycin
Antihistaminikler	Cimetidine, fexofenadine, ranitidine, terfenadine
Kalsiyum Kanal Blokörleri	Azidopine, bepridil, diltiazem, felodipine, nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, tiapamil, verapamil
HIV Proteaz İnhibitörleri	Saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, lopinavir, amprenavir, maraviroc
Nöroleptikler	Chlorpromazine, phenothiazine, trifluoperazine
Antiaritmikler	Loperamide, amiodarone, lidocaine, propafenone, quinidine
İmmüsupresantlar	Cyclosporin A, cyclosporin H, sirolimus, tacrolimus, everolimus
Kortikoidler	Dexamethasone, hydrocortisone, corticosterone, triamcinolone
Antiepileptik İlaçlar	Phenytoin, phenobarbital, topiramate, oxcarbazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, eslicarbazepine acetate
DPP-4 İnhibitörleri	Saxagliptin, sitagliptin
Antihipertansif İlaçlar	Aliskiren, ambrisentan, talinolol, tolvaptan, epidril

Teşhis Boyaları (Diagnostic dyes)	Calcein acetoxymethyl ester, Hoechst 33342, rhodamine 123, BCECFAM, calcein AM
Diğerleri	Endosulfan, leupeptin, methyl parathion, paraquat, pepstatin A, transflupentixol, ivermectin, abamectin, emetine, reserpine, aristolochic acid, loperamide, dabigatran etexilate, ranolazine, digoxin,

Kaynak (Liu ve Pan 2019)

2.1.3. P-gp inhibitörleri

P-gp aracılı substratların taşınması bazı bileşikler tarafından inhibe edilir. İnhibitörler, ATP'nin hidrolizini bozarak, P-gp ekspresyonunu değiştirerek veya bir bağlanma yeri için geri dönüşümlü/dönüşümsüz rekabet yoluyla P-gp'nin işlevini inhibe edebilir. P-gp inhibitörlerinin gösterdiği en yaygın mekanizmalardan biri, ilaç bağlama bölgeleriyle yarışmaya girmektir. Verapamil, kinidin ve siklosporin A gibi inhibitörlerin çoğu, yarışmalı inhibitörler olarak etkinlik gösteren P-gp substratlarıdır (Liu ve Pan 2019).

Daha etkili kanser kemoterapisi elde etmek, ilaçların oral biyoyararlanımını iyileştirmek ve ilaçların beyne geçişini kolaylaştırmak gibi klinik-farmakolojik durumlarda P-gp etkisi bilinçli olarak inhibe edilir. P-gp inhibitörleri spesifiteleri, afiniteleri ve toksisitelerine göre üç gruba ayrılır (Tablo 2.1.3.1) (You ve Morris 2022).

Tablo 2.1.3.1 P-gp İnhibitörlerinin Sınıflandırılması

1. Nesil İnhibitörler	2. Nesil İnhibitörler	3. Nesil İnhibitörler
Verapamil	(R)- Verapamil	Tariquidar (XR9576)
Siklosporin A	Valspodar (PSC-833)	Zosuquidar (LY335979)
Vincristine	Dexniguldipine	Laniquidar (R101933)
Reserpine	Elacridar (GF120918)	ONT-093 (OC144-093)
Quinidine	Biricodar (VX-710)	Mitotane (NSC-38721)
Tamoxifen	Dofequidar	Annamycin
Trifluoperazine		

Kaynak (You ve Morris 2022)

2.1.3.1. Birinci Nesil P-gp İnhibitörleri

Bu grupta bulunan ilaçların etkileri tesadüfi olarak ortaya konulmuştur ve toksik olmaları ve düşük etkinlik göstermeleri dezavantaj oluşturmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar aynı zamanda P-gp substratıdır ve inhibisyonu için yüksek dozda kullanılmaları gerekir. Ayrıca kendi farmakolojik etkilerinden dolayı

hasta üzerinde istenmeyen ciddi etkilere neden olabilirler. Bu nedenle, bu inhibitörler, klinik uygulamalar için uygun değildir (Liu ve Pan 2019).

2.1.3.2. İkinci Nesil P-gp İnhibitörleri

Valspodar, deksniguldipin, elacridar, biricodar ve dofecuidar gibi 2. nesil P-gp inhibitörleri terapötik kullanımı olmayan bileşiklerdir ve birinci nesil P-gp inhibitörlerinden daha yüksek afiniteye sahiptirler. Valspodar bir siklosporin A analogudur, ancak siklosporin A' gibi immünosüpresif etkisi yoktur ve hastalara oldukça yüksek dozlarda verilebilir. Valspodar P-gp inhibitörleri etkisinin yanında CYP3A4 inhibitör etkisi de bulunur. Sonuç olarak, hastalara uygulandığında, P-gp'yi inhibe etmenin yanı sıra, CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçları da etkileyebilir. Etoposid ve doksorubisin gibi birçok sitotoksik antikanser ilacı, hem P-gp hem de CYP3A4 substratlarıdır. Bu nedenle, valspodar ile uygulama, bu ilaçların toksik etkilerini artırabilir ve hastanın güvenli tedavisi için dozun azaltılmasını gerektirir. Elacridar oldukça etkili bir P-gp ve BCRP inhibitörüdür. Farelerde, elacridar tedavisi, P-gp ve BCRP taşıyıcılarını inhibe ederek implante edilen tümörlerin kemoterapiye tepkisini iyileştirmiştir (Liu ve Pan 2019).

2.1.3.3. Üçüncü Nesil P-GP İnhibitörleri

Bu bileşikler genellikle P-gp için yüksek özgüllük ve düşük toksisite gösterir. CYP3A4 aktivitesini etkilemeden, P-gp fonksiyonu üzerinde önceki nesil inhibitörlerden yaklaşık on kat daha fazla etkiye sahiptirler. Zosucuidar (LY335979), intraperitoneal uygulamayı takiben doksorubisin veya etoposidin plazma klirensini değiştirmeden, tümörlü farelerde kemoterapötik yanıtını iyileştirdiği bildirilmiştir (Dantzig ve ark 1999). Tariquidar ve OC144-093 P-gp inhibitörleri tümörlü farelerde kemoterapötik yanıtını iyileştirmek için hem oral hem de intravenöz olarak uygulanabilirler. Bu ilaçların paklitakselin plazma farmakokinetiğini etkilemediği bildirilmiştir (Mistry ve ark. 2001).

2.1.4. P-gp'nin Fizyolojik Fonksiyonları

2.1.4.1. Kan-Beyin Bariyerinde P-gp'nin İşlevi

Beyin kılcal damarlarının endotel hücreleri, kan-beyin bariyerini oluşturan sıkı bağlantılar yoluyla birbirine yakından bağlanır. Kan-beyin bariyerinin işlevi, ilaçların beyne girişini sınırlamak ve beyni eksojen bileşiklerin toksik etkilerinden korumaktır. P-gp, beyin mikro damar endotel

hücrelerinin lümen zarında yüksek oranda bulunur. Çoğu P-gp substratı hidrofobik özellikte olduğu için endotelial hücre zarlarından beyne kolayca girebilir. Bununla birlikte, kan-beyin bariyerindeki P-gp substratı olan ilaçları endotel hücrelerinden kana taşır ve beyne penetrasyonu azaltır. P-gp'nin kan-beyin bariyerine katkıları çeşitli klinik çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Farelerde yapılan çalışmada kan-beyin bariyerinde P-gp yokluğunda, substrat ilaçların beyin penetrasyonunun 10 ila 100 kata kadar arttığı belirtilmiştir. Benzer şekilde, P-gp inhibitörlerinin uygulanması, P-gp substratlarının beyin dağılımını artırdığı ve merkezi sinir sistemi aktivitesini güçlendirdiği bildirilmiştir. Bazı hastalıklar kan-beyin bariyerindeki P-gp'nin ekspresyonunu ve işlevini değiştirerek, ilaçların merkezi sinir sistemi etkilerinde değişikliklere neden olur (Geyer ve ark. 2009, Liu ve Pan 2019).

P-gp substratlarının dağılımını ABCB1 (mutant/mutant) köpeklerde artabilir. İvermektin gibi makrosiklik laktonlar, hayvanlarda yüksek dozlarda (>2 mg/kg) nörolojik toksisiteye neden olurken ABCB1 (mutant/mutant) köpeklerde ivermektinin düşük dozunun (>120 µg/kg) tek uygulamasından sonra bile nörolojik toksik etkiler görülebilir. ABCB1 (mutant/mutant) ile ABCB1 (normal/normal) köpeklerde ivermektinin beyin dağılımı farklılık gösterir. ABCB1 mutasyonuna sahip köpekler ayrıca diğer makrosiklik laktonların (milbemisin, selamektin ve moksidektin) yanı sıra ishal önleyici bir ilaç olan loperamidin de nörolojik yan etkilerine duyarlıdır. Loperamid P-gp tarafından beyin hücrelerine girişi sınırlandırdığı için genellikle merkezi sinir sistemi aktivitesi görülmez. Ancak loperamid rutin olarak kullanılan terapötik dozlarda ABCB1 (mutant/mutant) köpeklerde derin merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olur (Mealey 2013).

2.1.4.2. Fetal-Maternal Bariyer Fonksiyonunda P-gp 'nin İşlevi

P-gp plasental sinsityotrofoblastların apikal zarında bulunur. Sinsityotrofoblastlar, maternal ve fetal kan dolaşımı arasındaki fonksiyonel engeli oluşturur ve besin ve atık ürün değişimi ve fetal dolaşımın korunmasında görev alır. Plasentada bulunan P-gp, oldukça hassas gelişmekte olan fetüsü anne dolaşımında bulunan toksinlerden ve ilaçlardan korur. Normal farelerle karşılaştırıldığında; P-gp knock out farelerde, P-gp substratı digoksin, sakinavir ve paklitakselin gibi ilaçların fetal penetrasyonunun oldukça fazla olduğu

belirtilmiştir. Ayrıca fetal taşikardi tedavisinde P-gp inhibisyonunun, annenin digoksine maruziyetini en aza indirirken, fetüs için kullanılabilirliğini artırdığı rapor edilmiştir (Liu ve Pan 2019).

2.1.4.3. Kan-Testis Bariyerinde P-gp'nin İşlevi

İlaç taşıyıcıları testiste ilaç dahil ksenobiyotik girişini ve birikimini sınırlandırır. Testisin işlevsel birimi, kan testis bariyeri tarafından bazal ve adluminal bölmeye ayrılan seminifer epiteldir. Kan testis bariyeri memeli vücudundaki en sıkı kan-doku bariyerlerinden birisidir ve birçoğu testislere özgü olan ortak işlevli sıkı hücre bağlantı noktalarından oluşur. P-gp, peritübüler miyoid hücreleri, endotelial kapillerler, sertoli hücreleri, genç spermatidler ve leyding hücrelerinde lokalize olur (van de Ven ve ark. 2009, Mruk ve ark. 2011). Kan testis bariyerinin sıkı bağlantı noktaları ve polarize epitel hücreleri, hidrofilik bileşiklerin girişini sınırlar. Kan testis bariyerinin koruyucu etkisine P-gp'nin yanında ABC taşıyıcı protein ailesinde yer alan meme kanseri direnç proteini (BCRP) ve MRP'ler'de katkıda bulunur. Kemoterapötikler, antiviraller, kontraseptifler ve testiküler hastalık durumlarında bu taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunun değişebileceği ve bu nedenle substrat ilaçların etkilerinde farklılıklar görülebileceği belirtilmiştir (Miller ve Cherrington 2018).

2.1.5. P-gp'nin Farmakolojik Fonksiyonları

2.1.5.1. İlaçların Oral Biyoyararlanımını Kısıtlamadaki İşlevi

P-gp, bağırsak epitelinin apikal tarafında bulunur ve ilaçların veya toksinlerin bağırsak lümeninden kan dolaşımına girişini sınırlar. P-gp substratları olan birçok ilacın biyoyararlanımının düşük olması bağırsaktaki P-gp ekspresyonundan kaynaklanmaktadır. Örneğin, P-gp substratı olan paklitakselin, vahşi tip farelerdeki oral biyoyararlanımı %11 iken ABCB1 knock out farelerdeki oral biyoyararlanımı %35'tir. Ayrıca yabani tip farelerde ilacın %87'si ve ABCB1 knock out farelerde ise %3'ünün feçesle atıldığı belirtilmiştir (Liu ve Pan 2019).

2.1.5.2. İlaç Metabolizmasındaki Önemi

İnsanlarda CYP3A4 enzimi ilaçların hepatik ve bağırsak metabolizmasında yer alan başlıca enzimdir. CYP3A4 substratları ile P-gp substratları arasında önemli bir bağlantı vardır. P-gp, karaciğer ve böbrekte

CYP3A enzimleri ile birlikte ekspre edildiği için ilaç metabolizmasında önemli bir rol oynar. P-gp, karaciğerde safra kanalı lümenine bakan hepatik kanalların lümen zarında ve böbrekte proksimal tübüler hücrelerin lümeninde yer alırken, barsak epitel hücrelerinin giriş yerinde lokalizedir. Bu nedenle ilaç molekülleri, hücre içi dağılım ve metabolizmadan önce P-gp'ye maruz kalır (Lin ve Yamazaki 2003).

2.1.5.3. Hepatobiliyer ve Renal Atılımdaki İşlevi

P-gp, safra kanalı zarında bulunur ve görevi substrat ilaçlarını ve diğer bileşikleri karaciğer hepatositinden safraya atılmasını sağlamaktır (Liu ve Pan 2019). İlaçlar vücuttan metabolizma ve/veya atılım yoluyla elimine edilir. Hem karaciğer hem de böbrek, değişmemiş ilaçların ve bunların metabolitlerinin atılımında önemli bir rol oynar. Safra ile atılım için, bir ilacın önce hepatositlerin sinüzoidal zarını pasif difüzyon ve/veya hepatik taşıyıcılar aracılığıyla geçmesi gerekir. Hepatositin sinüzoidal zarı, katyonların, anyonların ve endojen maddelerin dolaşımdan hepatositlere alınmasından sorumlu bir dizi aktif taşıyıcı içerir. Hepatositlere girdikten sonra, ilaç molekülleri yayılmaya devam eder ve P-gp ve diğer akış taşıyıcı sistemlerin ilaç moleküllerini safraya pompalayacağı zara ulaşır. Çoğu zaman, biyotransformasyon, ilaç molekülleri hepatositlerden geçerken meydana gelir. Bu nedenle, ilaçların biliyer atılımı değerlendirilirken hepatik alım, hücre içi difüzyon ve metabolizmanın yanı sıra diğer taşıyıcı sistemlerde dikkate alınmalıdır (Lin ve Yamazaki 2003). Digoksinin küçük bir kısmı (<3%) metabolize edilir ve önemli bir kısmı safra ve idrardan ddeğişmeden atılır. Digoksinin biliyer klerensi, MDR1 normal farelerde (2.3 ml/dak/kg), MDR1 knock out farelere göre (0.84 ml/dak/kg) önemli ölçüde daha yüksektir (Lin ve Yamazaki 2003). Böbrekte P-gp, mezengiumda, proksimal tübüllerde, henle kulpunun kalın kolunda ve toplama kanallarında bulunur ve ilaçların tübüler sekresyonunda önemli rol oynar (Lin ve Yamazaki 2003, Liu ve Pan 2019)

2.2. Çoklu İlaça Dirençle İlişkili Proteinler (MRPs/ ABCCs)

İnsan ABCC alt ailesi, 9 MRP, kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) ve sülfonilüre reseptörleri (SUR-1 ve SUR-2) olmak üzere 12 üyeden oluşur. ABCC1 geninin aşırı ekspresyonunun, Vinca alkaloidleri ve antrasiklinler gibi doğal ilaçlara karşı direnci arttırdığı için "çok ilaca dirençli protein" veya "çoklu ilaca dirençle ilişkili protein" olarak ifade etmektedir.

MRP, birçok endojen ve ksenobiyotik lipofilik organik anyonun dışarı akışına aracılık eder ayrıca çeşitli kemoterapötik ve antiviral ajanları hücre dışına pompaladığı için de ilaç direnci oluşumuna da neden olur. MRP taşıyıcılarının bağırsak ve böbrek epitelinde, hepatositlerde ve kan-doku bariyerlerinde lokalize olması ilaç absorpsiyonu, dağılımı ve eliminasyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir (You ve Morris 2022). MRP'ler ATP'ye bağlı efflux taşıt proteinlerdir ve ilaçlar dahil olmak üzere endojen veya ksenobiyotik maddelerin glutatyon (GSH), glukuronat, sülfat veya fosfat ile kovalent modifikasyonu sonucu oluşan ürünler bu taşıtların substratıdır (You ve Morris 2022).

Tablo 2.2.1 ABCC Alt Ailesi ve İsimlendirmesi

ABCC1-MRP1	ABCC4-MRP4	ABCC10-MRP7	ABCC7-CFTR
ABCC2-MRP2	ABCC5-MRP5	ABCC11-MRP8	ABCC8-SUR1
ABCC3-MRP3	ABCC6-MRP6	ABCC12-MRP9	ABCC9-SUR2

2.2.1. MRP1/ABCC1

MRP1 tümör hücreleri, akciğer, testis, böbrek, iskelet kası, beyin ve periferik kan mononükleer hücrelerinde yüksek seviyelerde bulunurken karaciğerde düşük seviyede bulunur. MRP1 kemoterapi tedavisinde ilaç direnci oluşmasında önemlidir (Liu ve Pan 2019, You ve Morris 2022). Sıçan, köpek, sığır ve maymun gibi hayvanlarda bulunan MRP1'in insanda bulunan MRP1'e %88, %92, %91 ve %98 oranında benzer olduğu belirtilmiştir. Türler arasında MRP1 benzer olmasına karşın substratlarda farklılıklar gözlemlenmiştir. Örneğin, fare ve insanlarda bulunan MRP1 vinkristin'e benzer direnç gösterir. Ancak doksorubisin, daunorubisin ve epirubisin gibi antrasiklinlere karşı fare ve sıçanlar düşük düzeyde direnç gösterirken, insanda bulunan MRP1 güçlü direnç gösterir (Liu ve Pan 2019).

2.2.1.1. MRP1 Doku Dağılımı

Sıçanlarda, köpeklerde, farelerde ve ineklerde MRP1'in büyük ölçüde benzer bir doku dağılımı gösterdiği kaydedilmiştir. Bununla birlikte, MRP1'in doku dağılımı türler arasında farklılık gösterebilir. Köpek karaciğerinde yüksek bir MRP1 ekspresyonu görülürken normal insan karaciğerlerinde MRP1'e zorlukla saptanabilir. Böbrek ve karaciğerde MRP1 ifadesinde cinsiyetle değişir ve dişi farelerde daha yüksek MRP1 ekspresyonu bildirilmiştir. Ayrıca

MRP1'in ekspresyon seviyeleri çeşitli organlarda, dokularda ve hücre hatlarında farklılıklar gösterebilir (Peng ve ark. 1999, He ve ark. 2011). MRP1 vücutta geniş dağılım gösterir ve esas olarak akciğerdeki bronşiyal epitel hücreleri ve hiperplastik tip II pnömositleri içeren spesifik hücre tiplerinde, kolonda ve ince bağırsakta çoğalan Paneth hücrelerinde, testiste Leydig ve sertoli hücrelerinde, plasental sinsityotrofoblastlar ve endoplazental kesesinin epitelyal hücrelerinde, mast hücreleri ve periferik kan mononükleer hücrelerinde, eozinofillerde, yardımcı T hücrelerinde ve kandaki eritrositlerde bulunur (Jiye ve Jianting 2011). MRP1'in insan korneasında eksprese edilmez tavşanda konjonktival epitel hücrelerinde bulunur (He ve ark. 2011).

2.2.1.2. MRP 1'in Farmakolojik Fonksiyonları

ABCC taşıyıcı proteinleri bileşiklerin bağırsak lümenine, safraya ve idrara hareketine neden olur. İlaç absorpsiyon ve eliminasyon organlarındaki ekspresyona ek olarak, ABCC dışı akış taşıyıcıları kan-doku bariyerlerinde (kan-beyin , kan-beyin omurilik sıvısı, kan-testis ve kan-plasenta) bulunur ve ilaç dağılımını azaltır (You ve Morris 2022). ABCC taşıyıcıları bazı hastalıkların tedavisini zorlaştırır. Örneğin bu taşıyıcılar beyin tümörü, meme kanseri veya epilepsi tedavisinde hedef bölgeye ilaç geçişini azaltarak tedaviyi zorlaştırır. Ayrıca deri veya akciğerde bulunan ABCC taşıyıcıları, sırasıyla topikal veya inhalasyon yoluyla uygulanan ilaçların farmakokinetiğinde değişikliğe neden olabilir (You ve Morris 2022). MRP1'in insan sağlığı ve hastalığında önemli rolleri olduğu bildirilmiştir. MRP1, vinkristin, doksorubisin ve metotreksat gibi birçok antineoplastik ajanın dışarı akışına aracılık eder, bu durumun MRP1'in klinik onkolojide çoklu ilaç direncine etkisinin olduğunu tanımlamaktadır (Filipits ve ark. 2005).

MRP1 taşıyıcıları kemoterapötik ajanlara bağlı gelişen mukozite karşı korunmada önemli rol oynar. MRP1 proteinin yokluğu veya azlığı durumunda yüksek doz etoposid uygulamasına bağlı olarak dilin ve yanağın mukozal tabakasında ciddi şekilde bozulmalar olduğu klinik çalışmalarda ortaya konulmuştur (Wijnholds ve ark. 1998). Ayrıca MRP1'in vücudu arsenik gibi toksinlere karşı koruduğu da belirtilmiştir (Liu ve Pan 2019).

Potansiyel proinflatuar moleküller olan LTC4, LTD4 ve LTE4 gibi sisteinil lökotrienler de MRP1'in substratıdır. Lökotrienlerin hem doğal hem de adaptif bağışıklık süreçlerinde rolleri vardır. Ayrıca lökotrienler hava

yollarında, düz kas kasılmasını indüklerler ve vasküler geçirgenliği ve mukus sekresyonunu arttırarak alerjik astım patogeneğinde görev alırlar. MRP1'in lökotrienlerin dışa taşınmasını düzenleyerek alerjik hava yolu hastalığının gelişimini etkilediği sonucuna ulaşılabilir. ABCC1 knock out farelerinin, vahşi tip farelere göre daha az hava yolu inflamasyonuna maruz kaldığı bildirilmiştir (Liu ve Pan 2019).

2.2.1.3. MRP 1 Substratları

MRP 1 taşıyıcıları antineoplastik ilaçlar, siklik tetrapeptitler, HIV proteaz inhibitörleri, antibiyotikler, metaller, fluorescent probesler (protein konumunu ve aktivasyonunu saptamak, protein kompleksi oluşumunu ve konformasyonel değişiklikleri belirlemek ve in vivo biyolojik süreçleri izlemek için kullanılan maddeler), mikotoksinler, GSH konjugatları, glükuronit konjugatları, sülfat konjugatları, folik asit, antihipertansif ilaçlar, peptitler ve diğer ilaç bileşikler gibi birçok ksenobiyotik ve ilaç grubuna taşıyıcılık ettiği belirtilmiştir (Tablo 2.2.1.3.1) (He ve ark. 2011, You ve Morris 2022).

Tablo 2.2.1.3.1 MRP1 Substratları

Grup	Substratları
Antineoplastikler	Folate-based antimetabolites (methotrexate, edatrexate, ZD1694), anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin), etoposide, vincristine, vinblastine, paclitaxel, irinotecan, geldanamycin, antiandrogen (flutamide and its metabolite hydroxyflutamide)
Histone deacetylase inhibitors (cyclic tetrapeptides)	FK228 (FR901228, NSC-630176), apicidin
HIV protease inhibitors	Saquinavir, ritonavir, indinavir
Antibiotics	Ciprofloxacin, difloxacin, grepafloxacin, pirarubicin
Metaller	Sodium arsenite, sodium arsenate, potassium antimonite, potassium antimony tartrate
Fluorescent probes	Calcein, calcein-AM, Fluo-3, CFDA, BCECF
Toxinler	Aflatoxin B1, methoxychlor, fenitrothion, chlorpropham, zearalenone

GSH conjugates	2,4-Dinitrophenyl-SG, biman-SG, N-ethylmaleimide-SG, doxorubicin-SG, thiotepa-SG, cyclophosphamide-SG, melphalan-SG, chlorambucil-SG, ethacrynic acid-SG, metolachlor-SG, atrazine-SG, sulforaphane-SG, aflatoxin B1-epoxide-SG, 4-nitroquinoline 1-oxide-SG, & As(SG) ₃
Glucuronide conjugates	Etoposide glucuronide, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)-3-O-glucuronide, SN-38 glucuronide, 4-methylumbelliferyl-D-glucuronide
GSH conjugates	LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , prostaglandin A ₂ -SG, 15-deoxy-12,14 prostaglandin A ₂ -SG, hydroxynonenal-SG
Glucuronide conjugates	Estradiol-17-D-glucuronide, glucuronosyl-bilirubin, bis-glucuronosyl-bilirubin, hyodeoxycholate-6-glucuronide
Sulfate conjugates	Estrone 3-sulfate, dehydroepiandrosterone sulfate, sulfatolithocholyl taurine
Antimalaryel	Berberin
Peptides	GSH, GSSG, N-acetyl-Leu-Leu-norleucinal (ALLN)
Diğer	Kobalamin, Folik asit, Bilirubin, sphingosine 1-phosphate

Kaynak (He ve ark. 2011, You ve Morris 2022)

2.2.1.4. MRP 1 İnhibitörleri

Amlodipin, siklosporin, kinidin, kinin, verapamil, nifedipin, deksniguldipin, valsopodar, biricodar, elacridar, zosucuidar, taricuidar, lanicuidar, disülfiram, pluronic L61 gibi ilaçların MRP1 inhibitörleri olduğu belirtilmiştir. MRP 1 inhibitörleri antikanser tedavisinin etkisini artırmak için kullanılabilir. MRP1'in aşırı ekspresyonunun kanser tedavisinde başarısızlığa ve tekrar nükslere neden olduğu belirtilmiştir. MRP 1 kanser tedavisinin başarısını bu kadar etkilemesine karşın P-gp ve BCRP kadar çalışılmamıştır (Poku ve İram 2022).

Bazı fitokimyasalların, antikorların (QCRL2, QCRL3, QCRL4) ve tirozin kinaz inhibitörlerin (ibrutinib) MRP1 için inhibitör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Fitokimyasal olarak; zerdeçal, tetrahidrosikurkumin gibi polifenollerin ve apigenin, kuersetin gibi biyoflavonoidlerin MRP1'in taşıma aktivitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Morin, chalcone, silymarin, phloretin, genistein, biochanin A ve kaempferol gibi diğer flavonoidlerin de MRP1 aracılı ilaç

taşınmasını inhibe ettiği bildirilmiştir. D3 vitamininin aktif metaboliti olan kalsitriolün (1.25-dihidroksivitamin) ve bunun analogu olan kalsipotriolün MRP1'in taşıma aktivitesini spesifik olarak inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Tirozin kinaz inhibitörleri kanserde yer alan çeşitli tirozin kinaz reseptörlerinin yukarı regüle edilmiş aktivitesini inhibe etmek için tasarlanmış küçük moleküllerdir ve MRP1'in aktivitesini inhibe ettikleri bildirilmiştir (Poku ve Iram 2022).

2.2.2. MRP2/ABCC2

Çoklu ilaç direnç proteini 2 MRP2, 190 kDa ağırlığında, ABCC2 geni tarafından kodlanan MRP dışı akış taşıyıcılarının alt ailesinin ikinci üyesidir. MRP2 daha önceleri cMOAT veya cMRP (kanaliküler multispesifik organik anyon taşıyıcı) olarak adlandırılmıştır. MRP2 insan MRP1'e sekans benzerliğinden yararlanan bir strateji kullanılarak sıçan karaciğerinden klonlanır. MRP2'nin boyutu ve topolojisi MRP1'e benzer, ancak MRP2 sitoplazmik bölgede TMD'yi apikal hedefleme için gerekli olan lizin bakımından zengin bir element olan TMD1'e bağlayan ek sekans motifleri içerir (Liu ve Pan 2019).

2.2.2.1. MRP2'nin Doku Dağılımı

MRP2 bağırsak epitel hücreleri, karaciğer kanaliküler membranları, böbrek proksimal tübülleri ve plasental sinsityotrofoblast hücreleri dahil olmak üzere endotel hücrelerinin apikal zarında bulunur (Kruh ve ark. 2007, Liu ve Pan 2019). Genel olarak, MRP2 ve P-GP'in doku dağılımı birbirine benzer ve bu iki taşıyıcının, farmakolojik ve toksikolojik işlevleri açısından benzer özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir (Kruh ve ark. 2007).

2.2.2.2 MRP 2 Farmakolojik ve Toksikolojik Önemi

Yapılan araştırmalarda MRP2 knock out farelerin sağlıklı olduğu ancak serum ve idrar bilirubin glukuronid seviyeleri, hepatosit ve biliyer glutatyon konsantrasyonları ve safra akış hızlarının azalmasından dolayı Dubin-Johnson Sendromu hastalarında benzer biyokimyasal anormallikler sergilediği görülmüştür. İnsanlarda kalıtsal eksiklik sonucu oluşan Dubin-Johnson Sendromu için iyi modeller olan sıçan suşlarının araştırılması, organik anyonların hepatobiliyer eliminasyonunda MRP2'nin önemini ortaya koymuştur (Kruh ve ark. 2007).

P-gp ve MRP2 arasındaki en çarpıcı fark, substrat profilleridir. P-gp yalnızca nötr veya bazik organik bileşikleri taşır. MRP2 ise nötr veya bazik ilaçları yanında GSH konjugatları, sülfatlar ve glukuronidlere afinitesi olan bir organik anyon taşıyıcısıdır (Tablo 2.2.2.). MRP2, taşıma için GSH ihtiyaç duyarken, P-gp ihtiyaç duymaz (Hoffmann ve Kroemer 2004).

Bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan pravastatinin atılımına MRP2 aracılık eder. İlacın OATP ailesi proteinleri tarafından portal venden alınmasından sonra pravastatin, metabolik dönüşüm olmadan MRP2 yoluyla safraya atılır. Bu nedenle, MRP2, entero-hepatik dolaşımın plazma seviyesinin korunmasından sorumludur. MRP2 ayrıca çeşitli doğal ürünlerin yanı sıra kamptotesinler, metotreksat ve sisplatin karşı direnç sağlar (Hoffmann ve Kroemer 2004).

Faz II reaksiyonlarında oluşan çeşitli metabolitler, MRP2'nin substratlarıdır. Bir herbisit olan metaklorun GSH konjugatını MRP2'nin taşıması buna örnek verilebilir. MRP2 konjuge bileşikler taşıdığından, ilgili faz II enzimleriyle birlikte düşünülmelidir. Glutatyon-S-transferazlar ve UDP-glukuronoziltransferazlar, MRP2 aracılı taşıma (faz III metabolizması olarak adlandırılır) tarafından sırasıyla glutatyon ve glukuronik asidin elektrofilik ve nükleofilik bileşiklere konjugasyonunu katalize eder (Hoffmann ve Kroemer 2004).

Tablo 2.2.2. MRP 2 Substratları

İlaç Substratları	Fizyolojik Substratları
Anthracyclinler	Bilirubin glucuronide
Vinca alkaloidleri	E217bG
Epipodophyllotoxins	GSSG
Campyothecins	Acidic bile salts
Methotrexate, Cisplatin	

Kaynak (Borst ve ark. 2006)

2.2.3. MRP3/ABCC3

MRP3, 190–200 kDa ağırlığında, 1.527 amino asitten oluşan ve yapı olarak %56 oranında MRP1'e benzeyen ABC taşıyıcı proteindir. MRP1 gibi, MRP3 de polarize hücrelerin bazolateral zarlarında bulunur. İnsanda, MRP3 karaciğer, adrenal bez, plasenta, testis, bağırsak, kolon ve safra kesesinde

yüksek seviyede bulunurken pankreas, böbrek, akciğer ve bademciklerde düşük seviyede eksprese edilir (Borst ve ark. 2006, Liu ve Pan 2019).

MRP3, ilaç substratlarında MRP1 ve MRP2 dahil olmak üzere diğer taşıyıcılarla önemli ölçüde örtüşen, oldukça geniş bir özgüllüğe sahip organik anyon taşıyıcısıdır. Genel olarak MRP3'ün, monovalan safra asitleri (taurokolat ve glikokolat) dahil olmak üzere organik anyonların hücre dışına çıkarılmasında görev alır. MRP3 daha çok glukuronat konjugatlarını tercih ederken konjuge olmayan organik anyonlar (metotreksat gibi), safra asidi sülfatları ve glutatyon konjugatları zayıf substratlarıdır. MRP1 ve MRP2 ile sekans benzerliğine rağmen, MRP3 GSH'ye ihtiyaç duymaması açısından farklılık gösterir (Liu ve Pan 2019).

MRP3'ün karaciğer bileşenlerinin ve ksenobiyotiklerin sinüzoidal hepatosit zarı boyunca taşınmasında rol oynar. MRP3'ün bağırsaktaki ekspresyonu ile apikal safra tuzu taşıyıcısı tarafından bağırsak lümeninden bu hücrelere alınan safra asitlerinin enterosit bazolateral yüzeyi taşınır. MRP3 hepatositlerde induksiyona neden olarak kolestatik hepatositleri safra asitleri gibi karaciğer bileşenlerinden koruyabilir. Ek olarak, MRP3'ün çeşitli kanserlerde eksprese olarak, hücrel direnç faktörü olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (Kruh ve ark. 2007).

MRP3'ün karaciğer ve bağırsakta bazolateral lokalizasyonuna dayanarak, bu taşıyıcı için çeşitli işlevler tanımlanmıştır. Karaciğer ve bağırsak, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımında olduğu kadar, biyotransformasyon ve atılım yoluyla endojen ve ekzojen bileşiklerin detoksifikasyonunda da önemli bir rol oynar. MRP3'ün bağırsak, böbrek ve özellikle karaciğer gibi yüksek glukuronidasyon kapasitesine sahip dokulardaki mevcudiyeti ile birlikte, ksenobiyotiklerin ve metabolik atık ürünlerin konjugasyondan sonra atılmasında önemli rolü vardır (Borst ve ark. 2007).

GSH, sülfat veya glukuronata konjüge edilmiş organik bileşikleri taşır ve morfin-3-glukuronid, etoposid-glukuronid, estradiol-17 β -glukuronid, bilirubin-glukuronitler ve bazı safra tuzları MRP3 substratlarının önemli örnekleridir (Tablo 2.2.3.1)(Borst ve ark. 2007).

Tablo 2.2.3.1 MRP 3 Substratları

Glucuronid	Acetaminophen– glucuronide	Taurocholate
E217βG	Bilirubin–glucuronide	Glycocholate
Ethinylestradiol- glucuronide	Glutathione conjugates	TLC–sulfate
Etoposide–glucuronide	LTC4	Hyocholate–glucuronide
E3040–glucuronide	GS–DNP	Hyodeoxycholate– glucuronide
Morphine–3-glucuronide	Bile salts (and conjugates)	Miscellaneous

Kaynak (Borst. ve ark 2007)

2.2.4. MRP4/ABCC4

MRP4, ABC taşıyıcı proteinlerin C alt ailesinin bir üyesidir. MRP4/ABCC4 gen transkriptinin ilk işlevsel özellikleri, 1999'da bir insan T-lenfoid hücre hattında tanımlanmış ve burada MRP4'ün aşırı ekspresyonu, bozulmuş antiviral etkinlik ve antiviral nükleosid bazlı ilaçların artan dışa atılmasıyla doğrudan bağlantılı bulunmuştur (Russel ve ark. 2008).

MRP4, akciğer, böbrek, mesane, safra kesesi, ince bağırsak ve bademcik dahil çoğu dokuda yaygın olarak eksprese edilir. MRP4'ün en yüksek eksprese edildiği yer akciğer, iskelet kası, pankreas, dalak, timus, testis, ovaryum, ince bağırsak ve prostattır. MRP4 polarize hücre tiplerinde çift zar lokalizasyonu ile diğer C alt ailesi üyelerinden ayrılır. MRP4, hücre ve doku özgüllüğüne bağlı olarak hedeflenen hücrelerin apikal veya bazolateral membranında yer alır. Örneğin MRP4, insanlarda prostat, hepatosit ve pankreas duktüler epitel hücrelerinin bazolateral zarında bulunurken; böbrek proksimal tübül hücrelerinin apikal zarında bulunur. Beyinde, MRP4, koroid pleksus epitelinin bazolateral zarında ve kapiller endoteliumun lümen tarafında bulunur (Liu ve Pan 2019).

MRP4 fizyolojik olarak birçok önemli fonksiyona sahiptir. MRP4 beyin kılcal damar endotel hücrelerinde lokalizedir ve kan-beyin bariyeri işlevine katkıda bulunur. Buna örnek olarak antikanser bir ilaç olan topotekanın beyin ve serebrospinal konsantrasyonları, MRP4 knock out farelerde, vahşi tip farelere kıyasla daha yüksek olması verilebilir. Antiviral nükleosidler, sistemik olarak verildiğinde beyne geçişi sınırlıdır ve bu da viral beyin hastalıklarının

tedavisini başarısızlığa neden olabilir. Yine MRP4'ün trombosit depolanması ve salınmasında, vasküler yaralanma durumunda efektör moleküller salgılayan hücreler olarak görev aldığı bildirilmiştir (Ritter ve ark. 2005, Russel ve ark. 2008).

2.2.4.1. MRP4 Substratları

MRP4'ün benzersiz bir özelliği, siklik nükleotidler, ADP, eikozanoidler, ürat ve konjuge steroid hormonları dahil olmak üzere hücresel iletişim ve sinyalleşmede kilit bir role sahip olan bir dizi endojen molekülü in vitro olarak taşımadaki rolüdür. Potansiyel olarak ilgili diğer fizyolojik substratlar, safra asitleri, safra asitleri ile taşınan folat ve glutatyondur (Tablo 2.2.4.1.1). Antiviral (adefovir, tenofovir, gansiklovir), antibiyotik (sefalosporinler), kardiyovasküler (loop diüretikler, tiazidler, anjiyotensin II reseptör antagonistleri) ve sitotoksik (metotreksat, 6-tiyoguanin) birçok ilaç MRP4 substratıdır (Tablo 2.2.4.1.1.) (Russel ve ark. 2008).

Tablo 2.2.4.1.1. MRP4 Endojen Substratları

Safra Asitleri	ADP	PGE2	Taurocholate
Folik Asit	Pürin Analogları	PGF2A	Cholate
cGMP	Eicosanoids	LTB4	Cholyglycine
cAMP	PGE1	LTC4	E217bG

Kaynak (Russel ve ark. 2008)

Tablo 2.2.4.1.2. MRP4 İlaç Substratları

Methotrexate	Tenofovir	Cefmetazole	Edaravone glucuronide
Leucovorin	Ceftizoxime	Hydrochlorothiazide	PAH
Topotecan	Cefazolin	Furosemide	
Adefovir	Cefotaxime	Olmesartan	

Kaynak (Russel ve ark. 2008)

2.2.4.2 MRP4 İnhibiyonu

Bazı hastalıklarda MRP 4 taşıt proteinlerin ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir (Poku ve Iram 2022). Örneğin pulmoner arterial hipertansiyonlu hastalarda arterler, endotel hücreleri ve pnömositlerde MRP4 ekspresyonunun arttığı ortaya konulmuştur. Farelerde yapılan çalışmada, MRP4 inhibitörü olan MK571 (Tablo 2.2.4.2.1)'ün, küçük pulmoner arterlerin damarlaşmasını ve

hipoksi kaynaklı inflamatuvar yanıtı azalttığı ve bu etkilerinden dolayı pulmenor arterial hipertansiyon tedavisinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (Hara ve ark. 2011).

Tablo 2.2.4.2.1 MRP4 İnhibitörleri

Dipyridamole	MK571	Indomethacin	Losartan	Celecoxib
Sildenafil	AEBSF	Sulindac	Quercetin	Probenecid

Kaynak (Russel ve ark. 2008)

2.2.5. MRP5

MRP3 ve MRP4 gibi, MRP5 insanlardan ilk olarak eksprese edilen sekans etiketlerinin MRP1'in homologları olarak tanımlanmıştır. MRP5'in ana işlevi, siklik nükleotitleri ve bunların nükleotit analoglarını taşımaktır. Bu nedenle, MRP5 bazen "siklik nükleotid akış pompası" olarak anılır. MRP4 ve MRP5, cAMP ve cGMP'yi taşır ve bu araçların hücre içi transdüksiyonunu etkiler. MRP4, MRP5 ve MRP8 hem cAMP'yi hem de cGMP'yi taşımasına rağmen, cGMP ve cAMP'ye afiniteleri büyük ölçüde farklılıklar gösterir. MRP5, cGMP için yüksek afiniteli bir taşıyıcı iken cAMP için düşük afiniteli bir taşıyıcıdır. MRP8 ise hem cAMP hem de cGMP'nin orta ila düşük afinite ile taşınmasına aracılık ettiği bildirilmiştir. Bu sonuçların, MRP5'in cGMP ihracatına katkısının diğer iki MRP'den daha fazla rol aldığını göstermektedir (Liu ve Pan 2019).

2.2.5.1. MRP 5 Doku Dağılımı

MRP5 beyin, iskelet kası, akciğer ve kalpte yüksek transkript seviyelerine sahip birçok dokuda tespit edilmiştir. MRP5 beyinde yüksek oranda eksprese edilir ve burada esas olarak piramidal nöronlarda ve astrositlerde bulunarak hücre sinyallemede rol oynar. MRP5 proteini korpus kavernozum, ureter, uretra ve mesanenin düz kas hücrelerinde olduğu kadar genital ve üriner sistemdeki kan damarlarında da tespit edilmiştir (Ritter ve ark. 2005). Kardiyovasküler düz kas hücrelerinde, kalp ve beyindeki kılcal damar endotel hücrelerinde de bulunur. İnsan kalbindeki MRP5 ekspresyonu önemlidir çünkü cGMP kalpte sadece vasküler düz kas tonusunun düzenlenmesinde değil, aynı zamanda kardiyak kontraktilitenin düzenlenmesinde de görev alır (Dazert ve ark. 2003, Ritter ve ark. 2005).

Ayrıca, MRP5'i insan plasentasında, tercihen sinsityotrofoblastların bazal zarında, fetal kan damarlarının içinde ve çevresinde tespit edilmiştir. MRP5 ekspresyonu gebelik sürecinde farklılıklar gösterdiği ve plasental gelişimde bir rol oynayabileceğini düşünülmüştür (Zu Schwabedissen ve ark. 2005).

Eksitotoksik nörotoksinler (kainik asit ve domoik asit) ve antikanser ilaçları (metotreksat) gibi eksojen glutamat analoglarını MRP5'in substratıdır. Ayrıca S-(2, 4-dinitrofenil) glutatyon (DNP-SG), GSH, asiklovir ve adefovir gibi ilaçlarda MRP5 substratıdır. İn vitro çalışmalarda ise sisplatin, pürin analogları (6-merkaptopürin ve 6-tioguanin gibi), pirimidin analogları (gemsitabin, sitozin arabinosid ve 5-florourasil gibi) ve doksorubisin dahil olmak üzere birçok antikanser ilacın MRP5 substratı olabileceği belirtilmiştir (Schinkel ve Jonker 2012, Liu ve Pan 2019).

Tablo 2.2.5.1: MRP 5 İnhibitörleri

Benzbromarone	MK571	Sildenafil	Glibenclamide
Probenecid	NBMR	Trequinsin	NPPB
Sulfinpyrazone	Dipyridamole	Zaprinast	

Kaynak (Borst ve ark. 2007)

2.2.6 MRP6/ABCC6

ABCC6 veya MRP6, ATP bağlayıcı kaset (ABC) transmembran taşıyıcılarının C alt familyasına aittir. Glutatyon konjugatlarının taşıma aktivitesi, ABC taşıyıcılarının C alt ailesinin ortak bir özelliğidir. Glutatyon ve glukuronat konjuge ilaçları çıkarma kabiliyeti nedeniyle çoklu ilaç direncinde önemli bir rol oynayan ATP'ye bağımlı bir organik anyon taşıyıcıdır. Karaciğer ve böbrekte en yüksek miktarları bulunur. Ayrıca jejunum, deri, damar duvarları, plaseenta, beyin kılcal damar endotel hücreleri, özofagus, duodenum, pankreas, ovaryum, tükürük bezi, kolon, mide ve akciğerde de tespit edilmiştir (Beck ve ark. 2005). ABCC6 genindeki resesif mutasyonlar, insanlarda psödoksantom elastikum olarak bilinen genetik bozukluğa neden olur. İn vitro olarak MRP6, GSH konjugatları LTC4 ve DNP-SG'nin taşınmasına aracılık eder (Liu ve Pan 2019).

2.2.7. MRP7/ABCC10

İnsan ABCC10 geni, kromozom 6p12'de bulunur. ABCC10, üç zar kapsayan alan (MSD'ler) ve iki nükleotit bağlama alanı (NBD'ler) içeren 171 kDa'lık bir proteindir ve 1492 amino asitten oluşur. ABCC10, ABCC1, ABCC2, ABCC3 ve ABCC6 gibi uzun ABCC sınıfına aittir. Hücrenin bazolateral yüzeyinde bulunur. Cilt, testis, dalak, mide, kolon, böbrek, kalp ve beyinde ABCC10 transkript ekspresyonu düşük seviyede bulunmuştur. Ek olarak, MRP7 pankreas, karaciğer, plasenta, akciğer, böbrek, beyin, yumurtalıklar, lenf düğümleri, dalak, kalp, lökositler ve kolonda (en yüksekten en düşüğe doğru) ifade edilir. ABCC10 mRNA'nın böbrek, beyin ve kolon dahil olmak üzere çeşitli dokularda yüksek oranda eksprese edilmesi, ilaçların ve diğer endojen moleküllerin taşınmasında yer aldığını düşündürmektedir. (Kathawala ve ark. 2014, Liu ve Pan 2019).

ABCC10'un lökotrien C4'ü taşıdığı ancak diğer MRP ailesi üyeleri için substratlar olan glikolik asit, taurokolik asit, metotreksat, folik asit, siklik adozin monofosfat veya siklik guanozin monofosfatı taşımadığını bildirmiştir. MRP7, glukuronid konjugatları (E217βG gibi) ve GSH konjugatları (LTC4 gibi) dahil olmak üzere fizyolojik substratları taşır. ABCC10, dosetaksel, paklitaksel, vinkristin, vinblastin, sitarabin, gemsitabin, 2',3'-dideoksisitidin, 9-(2-fosfonil metoksietil)adenin (PMEA) ve epotilon B dahil olmak üzere çeşitli kemoterapötik ilaçlara direnç kazandırdığı bildirilmiştir (Kathawala ve ark. 2014, Liu ve Pan 2019).

2.2.8. MRP8/ABCC11

ABCC11 geni tarafından kodlanan 1382 amino asitten oluşan bir proteindir. MRP8 meme, akciğer, kolon, prostat, yumurtalık ve pankreas tümör hücrelerinde tespit edilmiştir. MRP4 ve MRP5 gibi, MRP8 de kısa bir MRP'dir ve kararlı bir şekilde transfekte edilmiş polarize epitel hücrelerinde apikal membranlara lokalizedir. MRP8 proteini, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde nöronların aksonlarında eksprese edilir. Dehidroepiandrosteron 3-sülfat gibi nöromodülatör steroidlerin dışarı akışına aracılık eder. MRP8'i eksprese eden LLC-PK1 hücrelerinden membran veziküllerinden elde edilen veriler, MRP8'in siklik nükleotidler (cGMP ve cAMP gibi), safra asitleri, sülfatlanmış ve glukuronidlenmiş steroidler veya LTC4 gibi diğer konjuge

organik anyonlar dahil olmak üzere çeşitli bileşikleri taşıyabildiğini bildirilmiştir (Kruh ve ark. 2007, Liu ve Pan 2019).

2.2.3. Meme Kanseri Direnç Proteini (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP/ABCG2).

İnsan meme kanseri direnç proteini (BCRP), plasentaya özgü ABC taşıyıcı (ABCP) veya mitoksantron direnci ile ilişkili protein olarak da adlandırılır. BCRP ABCG2 geni tarafından kodlanır. BCRP ilk olarak doksorubisine dirençli bir MCF-7 meme kanseri hücre hattında (MCF-7/AdrVp) tanımlanmıştır. BCRP, negatif veya pozitif yüklü molekülleri, organik anyonları ve sülfat konjugatlarını tanıyan geniş substrat özgüllüğüne sahip yüksek kapasiteli bir efflux taşıyıcısıdır. Kök hücrelerde, bazı kanser hücrelerinde ve ilaç dağılımında yer alan epitellerin apikal zarlarında bulunur (Staud ve Pavsek 2005, Liu ve Pan 2019). En son keşfedilen ABC ilaç akış taşıyıcısı BCRP'dir ve diğer taşıyıcılardan farklı olarak yalnızca tek bir N-terminal, hücre içi ATP bağlama bölgesi ve ardından 6 varsayılan transmembran segmentinden oluşan bir yarı taşıyıcıdır (Schinkel ve Jonker 2012). P-gp ve BCRP substratları ve inhibitörleri arasında benzerlik vardır (Taskar ve ark. 2022). Hematolojik malign tümörler ve katı tümörlerden yapılan çalışmalarda BCRP ekspresyonunun yüksek olduğu ve bunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Leitner ve ark. 2007).

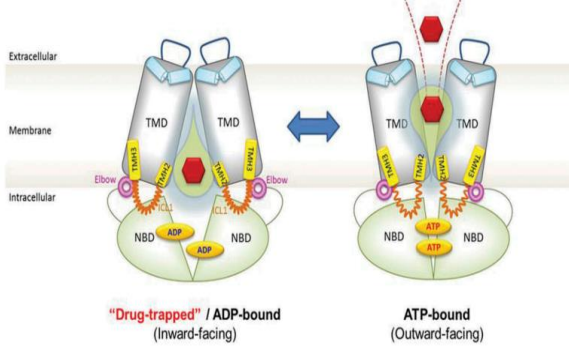


Figure 1. 'Hypothetical model depicting the ABCG2 transport cycle and the switch from the inward-closed to the outward-open conformation'. The transmission interface (NBD dimers, elbow helix, distal parts of TMH2 and TMH3 and ICL1), plays a pivotal role in driving the conformational switch to the outward-open conformation for substrate translocation. The image is a reproduction of a figure published by Khunweeaphong et al. [13] an article licenced under the Creative Commons Attributions 4.0 International Licence <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Şekil 2.2.3.1. BCRP Taşıma Sistemi

Kaynak (Safar ve ark. 2019)

2.2.3.1. BCRP Doku Dağılımı

İnsanlarda BCRP en yüksek oranda plasenta dokusunda bulunur ve fetüsü ksenobiyotiklerden korur. Ayrıca beyin, prostat, ince bağırsak, testis, yumurtalık, kolon, karaciğer ve böbrekte de bulunduğu bildirilmiştir. BCRP hematopoietik kök hücrelerde ve kanser kökü dahil diğer kök hücrelerde de yüksek seviyelerde bulunur. BCRP ayrıca meme üzerinde bulunan kanalların ve lobüllerin apikal tarafında ve analiz edilen dokuların venöz ve kapiller endotel hücrelerinde eksprese edilir. BCRP'nin spesifik dağılım profili, fizyolojik rolü ile yakından ilgili olduğu bildirilmiştir (Tanaka ve ark. 2004, Liu ve Pan 2019).

BCRP doku ekspresyonu canlı türlerine göre farklılık gösterir. BCRP erkek sıçanların böbrek ve bağırsaklarında yüksek seviyede, testislerinde orta seviyede ve diğer dokularında düşük seviyede bulunur. BCRP farelerin böbreklerinde yüksek, karaciğerinde, ileumda ve testislerde orta seviyede ve diğer dokularda daha düşük seviyede bulunur. İnsan plasentasında yüksek BCRP ekspresyonu bulunmasına rağmen hem sıçan hem de fare plasentasında BCRP düzeylerinin düşük olması türe bağlı farklılığı göstermektedir. Böbrekteki yüksek BCRP düzeyi, kemirgenlerde BCRP'nin ilaçların böbrekten atılımında önemli rol oynadığını gösterir (Tanaka ve ark. 2004). İnek, koyun ve keçi gibi ruminantlarda yapılan çalışmada ince bağırsak ve karaciğerde nispeten yüksek seviyede böbrek ve distal kolonda daha düşük seviyelerde BCRP bulunmuştur (Lindner ve ark. 2013). Ayrıca BCRP'nin doku ekspresyonunun cinsiyet hormonları ile ilişkilidir. Erkek sıçanların böbreğinde ve karaciğerindeki BCRP seviyesinin dışıdan yüksek olduğu belirtilmiştir (Tanaka ve ark. 2004).

2.2.3.2. BCRP'nin Fizyolojik ve Farmakolojik Fonksiyonları

2.2.3.2.1. Kan-Beyin Bariyerindeki Fonksiyonel Rolü

P-gp, çeşitli bileşiklerin beyne girişini etkili bir şekilde kısıtlayan kan-beyin bariyerinde yüksek oranda eksprese olan bir proteindir. BCRP'nin de potansiyel olarak zararlı bileşiklerin, özellikle ABCG2 substratları olan ve P-gp substratları olmayanların beyin penetrasyonunu etkili bir şekilde kısıtlayabileceği bildirilmiştir (Vlaming ve ark. 2009). Kan-beyin bariyerinde bulunan BCRP'nin, beyin endotel hücrelerinin lümen tarafında yüksek seviyede bulunur ve ilaçların veya ksenobiyotiklerin beyin penetrasyonunu önemli

ölçüde sınırlar. Sorafenib'in kararlı durum beyin konsantrasyonu BCRP1 knock out farelerde, vahşi tip farelere göre dört kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. P-gp ve BCRP, kan-beyin bariyerinde aynı bölgeye ortak lokalize olduğundan, birçok çalışmada iki taşıyıcı arasında sinerjistik bir etki gözlenmiştir (Mao ve Unadkat 2015).

2.2.3.2.2. Plasenta ve Fetal Membranlardaki Fonksiyonel Rolü

BCRP için ana ekspresyon yerlerinden biri, sinsityotrofoblastların apikal membranıdır. Sinsityotrofoblast hücrel tabakası, anne ve fetüs kan dolaşımı arasındaki ana engeli oluşturur ve anne ile fetüs arasındaki besin ve atık ürünlerin neredeyse tamamı bu hücreler üzerinden gerçekleşir. BCRP plasentanın anne kanına bakan yüzünde bulunur ve substratlarının fetalden anne kanına taşınmasında yer alır (Vlaming ve ark. 2009). BCRP plasentada ilaçların fetal penetrasyonu sınırlandırır. Örneğin BCRP knock out fareler kullanılarak, ABCG2'nin fetal maruziyeti sınırlama üzerindeki etkisi topotekan, nitrofurantoin ve gliburit gibi ilaçlar için gösterilmiştir. Bu çalışmalarda BCRP'nin yokluğu, test edilen bileşiklerin fetal/maternal plazma oranlarının 2 ila 5 kat artmasına yol açmıştır (Vlaming ve ark. 2009).

2.2.3.2.3. Kan-Testis Bariyerindeki Fonksiyonel Rolü

Testis, BCRP'nin eksprese edildiği başka bir dokudur. P-gp gibi BCRP'ninde testisin kılcal damarlarının endotelial hücrelerinin lümen zarlarında ve seminifer tübülleri çevreleyen miyoid hücrelerin apikal membranlarında yoğun şekilde eksprese edildiği bulunmuştur. Miyoid ve endotelial hücrelerdeki her iki taşıyıcının taşıma yönü, seminifer tübüllerden dışarı doğrudur ve bu dışa akış BCRP ve P-gp'nin potansiyel olarak zararlı substratların testiküler penetrasyonunu kısıtlayarak gelişmekte olan germ hücrelerini koruduğunu göstermektedir (Vlaming ve ark. 2009). Pek çok steroid seks hormonu ve prekürsörü, BCRP'nin substratları konumundadır ve bu bileşiklerin testiste fizyolojik olarak oldukça ilgili olan lokal konsantrasyonlarının yönetilmesinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir (Jani ve ark. 2014).

2.2.3.2.4. Meme Bezi Üzerindeki Rolü

BCRP, süt üretiminin ana bölgesi olan alveoler epitel hücrelerinin apikal tarafında lokalize olmuştur. Yetişkin meme epitel hücrelerinde BCRP ekspresyonu olmamasına rağmen, emziren meme dokusunda ekspre olduğu ve substratlarını anne sütüne taşıdığı bulunmuştur. BCRP'nin laktasyon dönemindeki fare, inek ve insanların meme bezlerinde güçlü bir şekilde indüklendiği belirtilmiştir. BCRP'nin meme bezindeki apikal lokalizasyonu, substrat bileşiklerinin aktif olarak süte salgılanmasına neden olur (Vlaming ve ark. 2009, You ve Morris 2022).

BCRP nin meme bezine olan etkisini anlamak için yapılan çalışmalarda, kanserojen ve toksin olan PhIP'in ve topotekan gibi BCRP substratlarının seviyelerinin, normal farelerin sütünde yüksek oranda bulunurken, BCRP knock-out farelerin sütünde tespit edilemediği bulunmuştur. Ek olarak, elecridarın (BCRP VE P-gp inhibitörü) uygulanması sonucu, normal farelerde topotekanın süte aktif salgılanmasının azaldığı görülmüştür. Yine aflatoksin ve heterosiklik aminlerin konsantrasyonunun, BCRP knock-out farelere kıyasla laktasyon döneminde olan normal farelerde anne plazmasına kıyasla sütte üç kat daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir (You ve Morris 2022).

2.2.3.2.5. Bağırsak ve Karaciğer Üzerine Etkisi

BCRP ince bağırsağın apikal zarında ve safra kanallarında yer alarak ksenobiyotik ve endojen substratların atılımında rol oynar. Farelere elecridar uygulamasının, topotekanın hepatobilyer atılımı engelleyerek plazma konsantrasyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir (You ve Morris 2022). Karaciğer ve böbrekte BCRP, ilaçların ve ksenobiyotiklerin bilyer ve renal eliminasyonunu kolaylaştırır. BCRP inhibitörü olan pantoprazol, farelerde metotreksatın atılımını engelleyerek eğri altında kalan alan değerini iki kat artırmıştır (Mao ve Unadkat 2015).

2.2.3.2.6. Kan-Retina Bariyeri Üzerine Etkisi

BCRP'nin kedilere özgü amino asit içermesinden dolayı BCRP substratı ilaçlara duyarlıdır. Bu nedenle evcil kedilerde florokinolonlar akut retinal dejenerasyon ve körlüğe neden olur. Florokinolon kaynaklı retinal toksisite ilk olarak enrofloksasin kullanımı sonrası bildirilmiştir. Enrofloksasin, FDA tarafından 1990 yılında kedilerde 2.5 mg/kg/gün oral dozda kullanım için onaylanmıştır. 1997 yılında enrofloksasin dozunun 5- 20 mg/kg çıkarılması ile

birlikte kedilerde körlük gibi yan etkiler görülmeye başlanmıştır. Kedilere enrofloksasin 50 mg/kg dozunda uygulamasından sonra retinanın fotoreseptör tabakasında, dış nükleer tabakasında ve dış pleksiform tabakasında nekroza ilerleyen şiddetli vakuolizasyonu tespit edilmiştir. Bu nedenle, yüksek dozlarda enrofloksasin, kedilerin retinası için akut toksik etki oluşturmaktadır. Kedi ve köpeklerde kullanımı onaylanan başka bir florokinolon olan orbifloksasinin de kedilerde retina hasarına neden olduğu belirtilmiştir. Bu hasarlarında kedilerin BCRP'ye duyarlı olmasından kaynaklandığı rapor edilmektedir (Mealey 2013).

2.2.3.2.7. İlaç Metabolize Edici Enzimler Üzerine Etkisi

İlaç metabolize eden enzimler ile BCRP arasındaki substrat benzerliği yanı sıra faz II metabolitlerini taşıma eğilimi nedeniyle bir etkileşim mevcuttur. Faz II metabolize edici enzimlerin ve BCRP'nin bu tamamlayıcı işlevinin, karaciğer gibi dokularda glukuronid ve sülfat konjugatlarının dışarı akışının önemi göz önüne alındığı zaman birçok bileşiğin emilim, dağılım, metabolizma ve atılımı üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (Jani ve ark. 2014).

Tablo 2.2.3.1 BCRP Substratları

İLAÇ GRUBU	SUBSTRAT
Antrasen	Mitoksantron, Bisantren, Aza-antrapirazol (BBR3390)
Kamptotesin türevleri	Topotekan, SN-38, İrinotekan, Diflomotekan
Poliglutamalar	Metotreksat, Metotreksat-Glu 2, Metotreksat-Glu 3
Nükleosid Analogları	AZT, AZT 5'-monofosfat, Lamivudin
Diğer	Prazosin, indolokarbazol, flavopiridol, Kanertinib (CI1033) İmatinib mesilat (STI571), Gefitinib (ZD1839), Nilotinib Gliburit, simetidin, sülfasalazin, Nitrofurantoin, Rosuvastatin Pantoprazol

Kaynak (Mao ve Unadkat 2015)

2.2.3.3. BCRP İnhibitörleri

Çoklu ilaç direncinin gelişimi, kanser hastalarının başarılı kemoterapötik tedavisinin önündeki en büyük engeldir. Taşıyıcı proteinlerinin aşırı

ekspresyonu çoklu ilaç direncinin hücrel mekanizmalar arasında en yaygın olanıdır. ABC taşıyıcı proteinleri substratlarını hücrelerin dışına aktif olarak taşıyarak hücre içinde düşük ilaç seviyesine ve sonuçta ilaç direncine yol açabilir. Bundan dolayı ilaç taşıyıcılarının inhibisyonu önemlidir. İnhibisyon yalnızca belli ilaç grupları değil aynı zamanda flavonoid gibi maddelerle de olmaktadır (Tablo 2.2.3.2) (Pick ve ark. 2011).

Tablo 2.2.3.2 BCRP İnhibitörleri

Tirozin Kinaz İnhibitörleri	Gefitinib, Imatinib mesylate Erlotinib, Nilotinib Lapatinib
HIV Proteaz İnhibitörleri	Ritonavir, Saquinavir Nelfinavir, Lopinavir
HCV Proteaz İnhibitörleri	Boceprevir Telaprevir
Kalsiyum Kanal Blokörleri	Dipyridamole , Nicardipine Nimodipine , Nitrendipine
Antifungaller	Ketoconazole, Itraconazole Fluconazole
İmmüsupresantlar	Siklosporin Tacrolimus Sirolimus
Diğer ilaçlar	Novobiocin, Tamoxifen Reserpine , Omeprazole Pantoprazole

Kaynak (Mao ve Unadkat 2015)

SONUÇ ve ÖNERİLER

ABC taşıyıcı proteinleri şekerler, amino asitler, nükleotidler, vitaminler ve endojen maddelerin taşınmasında rol alır. Ayrıca effluks karakterdeki bu taşıyıcılar ilaç ve toksinlerin hücre dışına atılmasında görev olarak ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımında rol oynar. Bu taşıyıcı proteinlerin indüklenmesi veya inhibe edilmesi ilaçların farmakokinetiği ve dolayısıyla etkinliğinde farklılığa neden olabilir. Bu nedenle substrat ilaçlarla beraber inhibitör yada indüktör ilaçların eşzamanlı kullanımı ilaç etkileşimlerine neden olarak tedavide başarısızlığa veya toksik etkilere neden olabilir.

Tür, cinsiyet, beslenme, hastalık gibi durumlar ABC taşıyıcı protein seviyesinde farklılığa neden olabilir. Bu nedenle ABC taşıyıcı proteinleri ile ilgili çalışmaların hedef türde ve hastalık durumunda araştırılması gerekir. ABC taşıt proteinleri ile ilgili beşeri hekimlikte çok fazla çalışma yapılmasına rağmen hayvanlarda kullanılan ilaçlar üzerine çalışmalar sınırlıdır. Veteriner hekimliği alanında da ABC taşıt proteinlerin ilaç ve toksinleri taşımadaki rolü üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Al-Shawi MK, 2011. Catalytic and transport cycles of ABC exporters. *Essays in biochemistry*, 50, 63-83.
- Beck K, Hayashi K, Dang Ko, Hayashi M, Boyd CD, 2005. Analysis of ABCC6 (MRP6) in normal human tissues. *Histochemistry and cell biology*, 123, 517-28.
- Borst P, de Wolf C, van de Wetering K, 2007. Multidrug resistance-associated proteins 3, 4, and 5. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 453, 661-73.
- Borst P, Zelcer N, Van De Wetering K, 2006. MRP2 and 3 in health and disease. *Cancer letters*, 234, 1, 51-61.
- Camerino DC, Desaphy J-F, Tricarico D, Pierno S, Liantonio A, 2008. Therapeutic approaches to ion channel diseases. *Advances in genetics*, 64, 81-145.
- Chen Z, Shi T, Zhang L, Zhu P, Deng M, Huang C, Hu T, Jiang L, Li J, 2016. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer letters*, 370, 1, 153-64.
- Dantzig A, Shepard R, Law K, Tabas L, Pratt S, Gillespie J, Binkley S, Kuhfeld M, Starling J, Wrighton S, 1999. Selectivity of the multidrug resistance modulator, LY335979, for P-glycoprotein and effect on cytochrome P-450 activities. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290, 2, 854-62.
- Dazert P, Meissner K, Vogelgesang S, Heydrich B, Eckel L, Böhm M, Warzok R, Kerb R, Brinkmann U, Schaeffeler E, 2003. Expression and localization of the multidrug resistance protein 5 (MRP5/ABCC5), a cellular export pump for cyclic nucleotides, in human heart. *The American journal of pathology*, 163, 4, 1567-77.
- Filipits M, Pohl G, Rudas M, Dietze O, Lax S, Grill R, Pirker R, Zielinski CC, Hausmaninger H, Kubista E, 2005. Clinical role of multidrug resistance protein 1 expression in chemotherapy resistance in early-stage breast cancer: the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology*, 23, 6, 1161-8.

- Fromm MF, 2004. Importance of P-glycoprotein at blood–tissue barriers. *Trends in pharmacological sciences*, 25, 8, 423-9.
- Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E, 2009. Brain penetration of ivermectin and selamectin in *mdr1a, b* P-glycoprotein-and *bcrp*-deficient knockout mice. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 32, 1, 87-96.
- Hara Y, Sassi Y, Guibert C, Gambaryan N, Dorfmüller P, Eddahibi S, Lompré A-M, Humbert M, Hulot J-S, 2011. Inhibition of MRP4 prevents and reverses pulmonary hypertension in mice. *The Journal of clinical investigation*, 121, 7, 2888-97.
- He L, Vasiliou K, Nebert DW, 2009. Analysis and update of the human solute carrier (SLC) gene superfamily. *Human genomics*, 3, 2, 1-12.
- He S-M, Li R, R Kanwar J, Zhou S-F, 2011. Structural and functional properties of human multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1). *Current medicinal chemistry*, 18, 3, 439-81.
- Higgins CF, Gottesman MM, 1992. Is the multidrug transporter a flippase? *Trends in biochemical sciences*, 17, 1, 18-21.
- Hoffmann U, Kroemer HK, 2004. The ABC transporters MDR1 and MRP2: multiple functions in disposition of xenobiotics and drug resistance. *Drug metabolism reviews*, 36, 3-4, 669-701.
- Jani M, Ambrus C, Magnan R, Jakab KT, Beéry E, Zolnerciks JK, Krajcsi P, 2014. Structure and function of BCRP, a broad specificity transporter of xenobiotics and endobiotics. *Archives of toxicology*, 88, 1205-48.
- Jiye Y, Jianting Z, 2011. Multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1) polymorphism: from discovery to clinical application. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Central South University. Medical sciences*, 36, 10, 927.
- Kathawala RJ, Wang Y-J, Ashby Jr CR, Chen Z-S, 2014. Recent advances regarding the role of ABC subfamily C member 10 (ABCC10) in the efflux of antitumor drugs. *Chinese journal of cancer*, 33, 5, 223.
- Kerb R, 2006. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer letters*, 234, 1, 4-33.
- Kruh GD, Belinsky MG, Gallo JM, Lee K, 2007. Physiological and pharmacological functions of *Mrp2*, *Mrp3* and *Mrp4* as determined from recent studies on gene-disrupted mice. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26, 5-14.

- Kruh GD, Guo Y, Hopper-Borge E, Belinsky MG, Chen Z-S, 2007. Abcc10, abcc11, and abcc12. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 453, 675-84.
- Lin JH, Yamazaki M, 2003. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clinical pharmacokinetics*, 42, 59-98.
- Lindner S, Halwachs S, Wassermann L, Honscha W, 2013. Expression and subcellular localization of efflux transporter ABCG 2/BCRP in important tissue barriers of lactating dairy cows, sheep and goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36, 6, 562-70.
- Liu X, Pan G, 2019. *Drug transporters in drug disposition, effects and toxicity*, Springer, p.
- Mao Q, Unadkat JD, 2015. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport—an update. *The AAPS journal*, 17, 65-82.
- Mealey KL, 2013. Adverse drug reactions in veterinary patients associated with drug transporters. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43, 5, 1067-78.
- Miller SR, Cherrington NJ, 2018. *Transepithelial transport across the blood-testis barrier*. *Reproduction* (Cambridge, England).
- Mistry P, Stewart AJ, Dangerfield W, Okiji S, Liddle C, Bootle D, Plumb JA, Templeton D, Charlton P, 2001. In vitro and in vivo reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by a novel potent modulator, XR9576. *Cancer research*, 61, 2, 749-58.
- Mruk DD, Su L, Cheng CY, 2011. Emerging role for drug transporters at the blood–testis barrier. *Trends in pharmacological sciences*, 32, 2, 99-106.
- Peng K-C, Cluzeaud F, Bens M, Duong Van Huyen J-P, Wioland MA, Lacave R, Vandewalle A, 1999. Tissue and cell distribution of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in mouse intestine and kidney. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 47, 6, 757-67.
- Pick A, Müller H, Mayer R, Haenisch B, Pajeva IK, Weigt M, Bönisch H, Müller CE, Wiese M, 2011. Structure–activity relationships of flavonoids as inhibitors of breast cancer resistance protein (BCRP). *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19, 6, 2090-102.
- Poku VO, Iram SH, 2022. A critical review on modulators of Multidrug Resistance Protein 1 in cancer cells. *PeerJ*, 10, e12594.

- Ritter CA, Jedlitschky G, Meyer zu Schwabedissen H, Grube M, Köck K, Kroemer HK, 2005. Cellular export of drugs and signaling molecules by the ATP-binding cassette transporters MRP4 (ABCC4) and MRP5 (ABCC5). *Drug metabolism reviews*, 37, 1, 253-78.
- Russel FG, Koenderink JB, Masereeuw R, 2008. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules. *Trends in pharmacological sciences*, 29, 4, 200-7.
- Safar Z, Kis E, Erdo F, Zolnerciks JK, Krajcsi P, 2019. ABCG2/BCRP: variants, transporter interaction profile of substrates and inhibitors. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15, 4, 313-28.
- Schinkel AH, Jonker JW, 2012. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 138-53.
- Seelig A, Landwojtowicz E, 2000. Structure–activity relationship of P-glycoprotein substrates and modifiers. *European journal of pharmaceutical sciences*, 12, 1, 31-40.
- Staud F, Pavek P, 2005. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37, 4, 720-5.
- Szakács G, Váradi A, Özvegy-Laczka C, Sarkadi B, 2008. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME–Tox). *Drug discovery today*, 13, 9-10, 379-93.
- Tanaka Y, Slitt AL, Leazer TM, Maher JM, Klaassen CD, 2004. Tissue distribution and hormonal regulation of the breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in rats and mice. *Biochemical and biophysical research communications*, 326, 1, 181-7.
- Taskar KS, Yang X, Neuhoff S, Patel M, Yoshida K, Paine MF, Brouwer KL, Chu X, Sugiyama Y, Cook J, 2022. Clinical relevance of hepatic and renal P-gp/BCRP inhibition of drugs: An international transporter consortium perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 112, 3, 573-92.
- Thomas C, Tampé R, 2020. Structural and mechanistic principles of ABC transporters. *Annual review of biochemistry*, 89, 605-36.
- van de Ven R, Oerlemans R, van der Heijden JW, Scheffer GL, de Gruijl TD, Jansen G, Scheper RJ, 2009. ABC drug transporters and immunity: novel

- therapeutic targets in autoimmunity and cancer. *Journal of leukocyte biology*, 86, 5, 1075-87.
- Vasiliou V, Vasiliou K, Nebert DW, 2009. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Human genomics*, 3, 3, 1-10.
- Virkel G, Ballent M, Lanusse C, Lifschitz A, 2019. Role of ABC transporters in veterinary medicine: pharmaco-toxicological implications. *Current medicinal chemistry*, 26, 7, 1251-69.
- Vlaming ML, Lagas JS, Schinkel AH, 2009. Physiological and pharmacological roles of ABCG2 (BCRP): recent findings in *Abcg2* knockout mice. *Advanced drug delivery reviews*, 61, 1, 14-25.
- Wijnholds J, Scheffer GL, van der Valk M, van der Valk P, Beijnen JH, Scheper RJ, Borst P, 1998. Multidrug resistance protein 1 protects the oropharyngeal mucosal layer and the testicular tubules against drug-induced damage. *The Journal of experimental medicine*, 188, 5, 797-808.
- You G, Morris ME, 2022. Overview of drug transporter families. *Drug Transporters: molecular characterization and role in drug disposition*, 1-7.
- Zu Schwabedissen HEM, Grube M, Heydrich B, Linnemann K, Fusch C, Kroemer HK, Jedlitschky G, 2005. Expression, localization, and function of MRP5 (ABCC5), a transporter for cyclic nucleotides, in human placenta and cultured human trophoblasts: effects of gestational age and cellular differentiation. *The American journal of pathology* 166, 1, 39-48.

BÖLÜM 7

ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Yüksek Lisans Öğrencisi Gülersu TAŞ¹

Doç. Dr. Erdiñ TÜRK²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454155>

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü Hatay/Türkiye. tasgulersu@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5449-4048

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü Hatay/Türkiye erdincturk48@gmail.com Orcid ID: 0000-0003-1735-1774

Giriş

Diyabetin Tanımı

Diyabet, günümüzde insidansı gittikçe artan, bulaşıcı olmasa da hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi diğer kronik hastalıklarla birleştiğinde ölümcül etkiler oluşturabilen önemli bir sağlık sorunudur (Uygur ve ark., 2017). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre diyabet, “pankreasın yeterli insülin üretmemesi veya ürettiği insülini vücudun etkili biçimde kullanamaması sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalık durumudur” (DSÖ 2023).

İnsülin, pankreasta bulunan langerhans adacığindeki beta hücrelerden salgılanır ve kanbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleyerek kan şekeri seviyesini sabit tutar (Wilcox, 2005). İnsülin salgılanmasında oluşacak sıkıntılar “hiperglisemi” ve “insülin direnci” gibi diyabete sebep olabilecek belirtiler oluşturur. En sık görülen diyabet belirtileri polidipsi (aşırı susama), poliüri (sık idrara çıkma) ve polifaji (aşırı yemek yeme isteği)'dir (Christ ve ark., 2021). Tedavi edilmediği sürece diğer kronik hastalıkları tetikleyebileceği gibi özellikle retinopati, nöropati, kronik böbrek hasarı, görme sorunları, kronik kalp yetmezliği ve diyabetik ayak hastalığı gibi ciddi hastalıklara da sebep olabilir (Deshpande ve ark, 2008).

Diyabet Tanısı

Diyabet, hastalarda prediyabet semptomları ile başlar ve açlık plazma glukozu, HbA1c testi ya da oral glukoz tolerans testiyle (OGTT) teşhis edilir (Coşansu, 2015).

Hastanın hiperglisemi semptomları gösterdiği saptandığında günün herhangi bir saatinde kan glukozu ölçülür ve 200 mg/dl veya üstünde bulunursa diyabet tanısı konur (Uygur ve ark. 2017). Herhangi bir semptom göstermediğinde ise WHO kriterlerine göre:

- Açlık Plazma Glukozu ≥ 126 mg/dl,
- OGTT 2. Saat değeri ≥ 200 mg/dl,
- HbA1c \geq %6.5 değerlerinin saptanmasıyla diyabetin varlığı anlaşılır (Uygur ve ark., 2017).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA)'ya göre diyabet kriterleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA)'nın diyabet kriterleri

Normal Değerler	Diyabet Riski Artmış (Prediyabet) Değerler	Diyabet Değerleri
APG \leq 100 mg/dl	Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): APG 100-125 mg/dl arası	APG \geq 126 mg/dl
2.Saat OGTT \leq 140 mg/dl	Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT): 2. Saat OGTT 140-199 mg/dl	2. Saat OGTT \geq 200 mg/dl
-	HbA1c: %5.7-6.4	HbA1c \geq %6.5

Kaynak: (Uygur ve ark. 2017)

Diyabetin Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütüne göre diyabet, dört klinik tipte incelenir. Diyabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması Tablo 2’de gösterilmiştir.

- Tip I Diyabet,
- Tip II Diyabet,
- Gestasyonel Diyabetes Mellitus ve
- Diğer Spesifik Diyabet Tipleri’dir.

Tip I Diyabet

Tip I Diyabetes Mellitus, pankreasta bulunan langerhans adacığındaki β hücre hasarına bağlı olarak vücudun yeterli insülin üretememesi sonucu ortaya çıkan diyabet tipidir (Katsarou ve ark., 2017). Genelde çocukluk döneminde ortaya çıkar ve hiperglisemi tanısıyla karakterize edilir (Kumar ve ark., 2020). Otoimmün bir hastalık olmasına rağmen hastaların çoğunda diyabetin neden kaynaklandığı bilinmemektedir (Kumar ve ark., 2020). Geri kalan küçük bir grupta ise CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin direkt olarak β hücre hasarına neden olmasından kaynaklandığı saptanmıştır (Sims ve ark., 2022). Nedeni kesin olarak bilinmeyen Tip I Diyabet türü “İdiyopatik Tip I Diyabet” olarak, nedeni bilinen tür ise “İmmun aracılıklı Tip I Diyabet” olarak adlandırılır (Uygur ve ark., 2017). Tip I Diyabetin tedavisi dışardan alınan insülinler ile sağlanır.

Tip II Diyabet

Genellikle erişkinlerde görülen Tip II Diabetes Mellitus, obezitenin dünyada hızla yayılmasıyla günümüzde en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir (Coşansu, 2015). Artan yaş, düzensiz ve sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam ve genetik faktörler bu hastalığın başlıca nedenidir (Uygur ve ark., 2017). İnsülin direnci ve eksikliği ile karakterizedir (Deshpande ve ark., 2008).

Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet, gebelik döneminde görülen diyabet türüdür. İlk kez 1873 yılında görülen tür, hamileliğin karbonhidrat metabolizmasını etkilemesi nedeniyle ortaya çıkar (Kumar ve ark., 2020). Fetüsün vücutta gelişimi, annenin kilo artışı, plasental büyüme hormonu varlığı nedeniyle artan insülin gereksinimi sonucunda üretilen insülinin anneye yeterli gelmemesiyle indüklenir (Lende ve Rijhsinghani, 2020).

Tablo 2.Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

Diabetes Mellitus Sınıflaması	
1.	Tip I Diyabet: β hücre hasarına bağlı olarak gelişen insülin eksikliği ile karakterizedir. a. İmmun Aracılı Diyabet b. İdiyopatik Diyabet
2.	Tip II Diyabet: İnsülin direnci ile gelişen insülin salımı yetersizliğiyle karakterizedir.
3.	Gestasyonel Diyabet: Gebelikle ortaya çıkıp genellikle doğumla birlikte biten diyabet türüdür.
4.	Diğer Spesifik Diyabet Türleri a. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet türleri) b. İnsülinin etkisindeki genetik defektler c. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları d. Endokrinopatiler e. İlaç veya kimyasal ajanlar f. İmmunaracılıklı nadir diyabet formları g. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar h. İnfeksiyonlar

Kaynak: (Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2022).

Diyabetin Tedavisi

Diyabetik Hastalarda İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımları

Diyabet hastası olma riski taşıyan ya da diyabet hastası olan bireylerde ilaç dışı tedavi prosedürü öncelikli olarak üç aşamadan oluşur. Bu basamaklar;

- Tıbbi ve Dengeli Beslenme,
- Fiziksel Aktivite/Egzersiz ve
- Diyabet Eğitimi'dir (Kayaalp, 2012).

Bu noktada asıl odaklanması gereken, hastalarda hipoglisemi oluşturmadan kan şekerini dengede tutmaktır (Karaman ve Cebe, 2016). Kişinin günlük kalori ihtiyacına göre bir beslenme ve egzersiz programı oluşturmak diyabetli hastalarda çok önemlidir. Özellikle Tip II Diyabetli hastaların %80'inin obez olduğu ve fazla kilonun vücutta insülin direncine neden olduğu göze alındığında kilo kaybı sağlanması gerektiği açıktır (Karaman ve Cebe, 2016). Dengeli ve sağlıklı beslenme sürecinde öğünlerle birlikte tıbbi bitkilere de başvurulabilir. Yapılan çalışmalarda antihiperglisemik etkili guanidin türevi bileşikler taşıyan Galega officinalis L.'den sentezlenerek türetilen diguanidinler günümüzde hala oral antidiyabetik ilaçların arasında bulunmaktadır (Karaman ve Cebe, 2016).

Diyabet tedavisinde kullanılabilecek bitkisel ürünler temelde 3 etki mekanizmasıyla tesir gösterirler. Bunlar;

Hipoglisemik etki: Vücutta insülin üretimini artırarak hipoglisemi oluşturur. Bu bitkiler sadece insülin üretme yeteneğini kaybetmemiş Tip II diyabetli hastalarda etkilidir.

İnsüline Duyarlılığı Arttırma: Periferal insülin reseptörlerinin hassasiyetini arttırır.

Karbonhidrat Absorbsiyonunu Engelleme: Çoğunlukla lif oranı fazla olan bitkisel ürünlerde görülen bu etki mekanizması bağırsakların içeriğinin viskozitesini arttırıp glikoz emilimini yavaşlatır ve kan şekerinin düşmesini sağlar (Aslan ve Orhan, 2010). Diyabette tedaviye destek amacıyla kullanılan doğal ürünlerin etki şekillerine göre sınıflandırılması Tablo 3'te verilmiştir. Bu bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanıldığında istenmeyen şekilde fazla hipoglisemiye neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu tür durumlarda doz ayarlamasının sağlanması için kullanılan bitkisel ürünler mutlaka hekime danışılarak seçilmelidir.

Tablo 3. Diyabette Tedaviye Destek Amacıyla Kullanılan Doğal Ürünlerin Etki Şekillerine Göre Sınıflandırılması

Etki Şekli	Türkçe Adı	İngilizce Adı	Latince Adı
Hipoglisemik Etkililer	Banaba	Banaba	Lagerstroemiaspeciosa
	Kudret Narı	Bitter melon	Momordica Charantia
	Çemen	Fenugreek	Trigonellafoenum-graecum
	Gurmar	Gymnema	Gymnemasylvestre
İnsüline Hassasiyeti Arttırıcılar	Amerikan ginsengi	American ginseng	Panaxquinquefolius
	Banaba	Banaba	Lagerstroemiaspeciosa
	Çin Tarçını	Cassiacinnamon	Cinnamomumcassia
	Krom	Chromium	
	Vanadyum	Vanadiumm	
Karbonhidrat Absorbsiyonunu Engelleyenler	Karnıyarık tohumu	Blondpsyllium	Plantagoovata
	Çemen	Fenugreek	Trigonellafoenum-graecum
	Glukomannan	Glucomannan	Amorphophalluskonjac
Diğer	Alfa-lipoik asit	Alpha-lipoicacid	
	Selenyum	Selenium	

Kaynak: (Aslan ve Orhan, 2010).

Diyabet Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetikler ve İnsülinmimetikler

A. İnsülin Salgılatıcılar:

- Sülfonilüreler
- Meglitinidler

B. İnsüline Duyarlaştırıcılar

- Biguanidler
- Tiazolidindionlar

C. İnkretin Mimetikler

- Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) Agonistleri

- Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri
- D. Sodyum Glukoz Ko-transporter-2 İnhibitörleri
- E. Diğer Antidiyabetik Ajanlar

Antidiyabetik Tedavide En Sık Karşılaşılan İlaç Etkileşimleri Sülfonilüre Grubu İlaçlar

Yapısal olarak bakteriyostatik bir ajan olan olan sülfonamidlere benzeyen sülfonilüreler (Kayaalp, 2012), pankreastaki β -hücrelerde depolanmış insülin salınmasını arttırdığı için sınıflandırmada insülin sekretagogları arasında yer alır (Whalen, 2015). İnsülin salınmasını artırma etkileri, ATP-duyarlı K^+ kanallarını bloke ederek depolarizasyona neden olmaları ve bunun sonucunda Ca^{2+} 'un hücre içine girişinin artmasını sağlamalarından gelir (Whalen, 2015). Artan Ca^{2+} girişi siklik AMP düzeyini yükseltir ve diyabetli hastalarda kaybolmuş olan insülin deposu bu mekanizmayla uyarıldığı için insülinin hızlı salgılanması olayı tekrar oluşur (Kayaalp, 2012). Sülfonilürelerle yapılacak uzun süreli tedavide “down regulation oluşması (reseptör sayısının azalması)” durumu görülür (Kayaalp, 2012).

Sülfonilüre türevi ilaçların istenmeyen bir etkisi diyabet hastası olmayan kişilerde hipoglisemik etki göstermesidir. Yüksek dozda ilaç alımı hipoglisemiye bağlı koma durumu ortaya çıkarabilir. Ayrıca uzun süreli tedavide kilo alımı ve hiper-insülinemiye neden olabilir (Whalen, 2015). Teratojenik etkilerinden dolayı tüm gebelik sürelerinde kontrendikedir (Kayaalp, 2012).

Sülfonilüre Grubu İlaçların Sınıflandırılması

a. Birinci Kuşak İlaçlar

-Tolbutamid -Klorpropamid

b. İkinci Kuşak İlaçlar

-Gliburid (Glibenklamid) –Glipizid –Glibornurid –Gliklazid –
Glikidon-Glimepirid

Sülfonilüre Grubu İlaçların İlaç Etkileşmeleri

Sülfonilüre türevi etken maddeler, tek başına kullanıldıklarında da hipoglisemi riski oluşturdukları için hastaya verilirken doz ayarlaması mutlaka

yapılmalı ve etkileşebileceği etken maddeler tespit edilerek akılcı ilaç uygulaması sağlanmalıdır. Sülfonilürelerin metabolizasyonu esasen hepatik yolakta, önemli miktarda CYP2C9 enzimi ile daha az ölçüde ise CYP3A4 enzimi ile sağlanır (Kaya, 2004). Gunaratne ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir sülfonilüre türevi olan gliklazid kullanan bir diyabet hastasının aynı dönemde kullanmaya başladığı CYP2C9 inhibitörü olan vorikonazol ve daha sonra kullanmaya devam ettiği flukonazol etken maddeleriyle etkileşimi incelenmiştir (Gunaratne ve ark., 2018). Bu etken maddeler CYP2C9 enzimini inhibe ettikleri için hastanın vücudunda istenen oranda azalmayan gliklazid, ciddi ve tekrarlayan hipoglisemi atağına sebep olmuştur (Gunaratne ve ark., 2018).

Sülfonilürelerin metabolizmasında rol oynayan CYP2C9 enzimi aynı zamanda varfarin, torasemid, losartan, sildenafil ve çok sayıda NSAID'in metabolizmasında da rol oynar. Hipoglisemi riskini arttırdığı bilinen bu ilaçlar da sülfonilürelerle birlikte dikkatli kullanılmalıdır (Holstein ve Beil, 2009).

P-glikoprotein, ilaçların bağırsak epitelyum hücrelerinden aktif taşıma ile lümeneye atılmasını sağlayan bir pompa sistemidir. Sülfonilüreler, P-glikoprotein gibi eflux taşıyıcılarının substratı olarak kullanılabilir (Gunaratne ve ark., 2018). Glibenklamid'in bu sistemin inhibitörleri olan verapamil ve klaritromisin ile birlikte verildiğinde plazma seviyelerinde artışı gözlenmiştir (Holstein ve Beil, 2009).

Sülfonilüreler, metformin ile birlikte kullanıldığında bariz biçimde daha iyi kan şekeri kontrolü sağlandığı çalışmalarla kanıtlanmıştır (Holstein ve Beil, 2009).

Meglitinidler

Meglitinidler, farklı bir mekanizma olsa da sülfonilüreler gibi “insülin salgılatıcılar” sınıfında yer alırlar. Bu grup ilaçlar, β -hücreler üzerinde farklı bir bölgeye bağlanarak K^+ kanallarını bloke edip insülin salınımını artırır (Whalen, 2015). Etkileri sülfonilürelerden daha kısa sürer, dolayısıyla her öğünden önce alınarak hiperglisemiyi önlemesi sağlanır (Kayaalp, 2012). İnsidansı daha düşük olsa da tıpkı sülfonilüreler gibi hipoglisemiye ve kilo alımına neden olabilirler (Whalen, 2015).

Meglitinid Grubu İlaçların Sınıflandırılması

-Repaglinid -Nateglinid

Meglitinid Grubu İlaçların İlaç Etkileşmeleri

Meglitinidler, sitokrom P450 enzimlerinin ve organik anyon taşıyıcı polipeptit 1B'in (OATP1B1)'in substratlarıdır (PakkirMaideen ve ark., 2018). Repaglinid CYP2C8 ve CYP3A4 enzimleriyle metabolizasyona uğrarken, nateglinid CYP2C9 ve düşük ölçüde CYP3A4 ile metabolize edilir (PakkirMaideen ve ark., 2018) Sitokrom P450 enzimleriyle birlikte OATP1B1 de bu etken maddelerin farmakokinetiği üzerinde etkilidir (PakkirMaideen ve ark., 2018).

CYP2C8 inhibitörleri olarak bilinen gemfibrozil, klopidogrel, trimetoprim ve deferasiroks, repaglinid ile birlikte alındığında repaglinidin plazma konsantrasyonunu arttırmaları ve hipoglisemi riski oluştururlar (Kim ve ark., 2016). Siklosporin, makrolid grubu antibiyotikler ve atorvastatin gibi OATP1B1 inhibitörleriyle birlikte alındığında da tıpkı CYP2C8 enzim inhibitörleri gibi plazma konsantrasyonu istenen düzeyin üstünde seyreder (Holstein ve Beil, 2009). Nateglinid ise rifampisin ve azol antifungalleri gibi CYP2C9 enzim inhibitörleriyle birlikte dikkatli kullanılmalıdır çünkü nateglinidin plazma konsantrasyonunu arttırarak hipoglisemi oluşturabilir (Samardzic ve ark., 2015).

Biguanidler

1900'lü yılların başlarında Galega officinalis L. bitkisinde yapılan çalışmalarda keşfedilen guanidin türevi bileşiklerin hipoglisemik etkili olduğunu fark edilmiştir (Karaman ve Cebe, 2016). Daha sonra yapılan araştırmalarda guanidin türevlerinin toksisitesini azaltmak için alkali türevleri olan biguanidinler sentezlenmiş ve antidiyabetik ilaçlar arasında yer almaya başlamıştır (Karaman ve Cebe, 2016). İlk bulunan biguanidolan "fenformin" 1970'lerde yüksek oranda laktik asidoza sebep olduğu için piyasadan geri çekilmiştir. Günümüzde kullanılan tek biguanid türevi "metformin"dir (Kayaalp, 2012). Metformin, Sülfonilüre türevi bileşiklerin aksine insülin sekresyonunu arttırmaz bu nedenle hipoglisemiye neden olmadan kan şekerinin düzenlenmesini sağlar (Whalen, 2015). Etki mekanizmasının pankreas

dışındaki dokular olduğu düşünülmektedir, özellikle hepatik glukoneogenezi azaltır (Whalen, 2015).

Biguanidin Türevi İlaçların İlaç Etkileşmeleri

Bir biguanid türevi olan fenformin vücutta CYP2D6 enzimi substratı olarak görev alabilir. Bu bağlanma yerlerine bağlanmak için beta-blokerler, antidepresanlar ve antipsikotikler gibi kompetitif özellik gösteren etken maddelerle birlikte alındığında vücutta birikme yaparak laktik asidoz sendromu ve bunun sonucunda ölüme sebep olabilir (Holstein ve Beil, 2009).

Başka bir biguanid türevi olan metformin üzerinde yapılan bir çalışmada diğer oral antidiyabetiklerle karşılaştırıldığında hem diyabetik hem de konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda risk taşımayan tek oral antidiyabetik ilaç olduğu saptanmıştır (Selvin ve ark., 2008). Metformin tek başına kullanıldığında hipoglisemiye neden olmaz, diğer tüm oral antidiyabetiklerle birlikte sinerjik etki göstermesi için kombine kullanımı sağlanabilir. İnsülin ile birlikte verileceği zaman verilecek insülin miktarının %20 ile %30 arasında azaltılması gerekir (Holstein ve Beil, 2009).

Metformin hepatik CYP450 enzimleriyle metabolize edilmediği için bu yolakla metabolize edilen ilaçlarla kullanımı güvenlidir. Vücutta, SLC22A gen ailesi ile kodlanan OCT (organiccationtransporter) isimli taşıyıcıların substratı olarak görev yapar. OCT-2, böbrekte distal renal tübüllerin epitelinde eksprese edilir (Fujita vd., 2006) Yapılan bir çalışmada, OCT-2 ile eliminasyonu sağlanan simetidin, metforminin plazma ve tam kan konsantrasyonlarını arttırırken; metforminin simetidin farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığı gözlenmiştir. Simetidin gibi OCT-2 ile atılımı sağlanan digoksin, morfin, kinidin, trimetoprim ya da vankomisin gibi katyonik ilaçlar da metformin ile etkileşime girebilir. Başka bir çalışmada aynı anda metformin ve diklofenak alan bir hastada akut böbrek yetmezliği ve laktik asidoz gözlenmiştir (Alivanis ve ark., 2006).

Tiazolidindionlar

Tiazolidinler de tıpkı metformin gibi pankreastaki β -hücreler üzerinde etki göstermediği için hipoglisemi yapma riski taşımazlar (Whalen, 2015). Özellikle insülin direnci artmış hastalarda insülin direncini kırıp dokuların insülin duyarlılığını arttırdıkları için “insülin duyarlaştırıcılar” grubunda yer alır (Kayaalp, 2012). İlk bulunan tiazolidindion türevi ilaç olan troglitazon

karaciğer nekrozuna neden olduğu için piyasan çekilmiş, daha sonra rosiglitazonun da kalp yetmezliği riskini arttırdığının gözlenmesiyle bu etken maddenin dikkatli verilmesi tavsiye edilmiştir (Kayaalp, 2012). Etki mekanizmalarının özellikle adipositlerde bulunan “peroksizom proliferatörünü aktive eden reseptör-gama (PPAR γ)” adlı nükleer reseptörlere bağlanarak bu reseptörün agonisti olarak davranır ve aktivasyonunu sağlar (Whalen, 2015). Aktive olan bu reseptör karaciğerdeki yağ dokusu hücrelerinde tutulan yağ asitlerinin yakıt olarak kullanılıp depo edilmesini önler ve hem lipit hem de karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesini sağlayarak insülin direncini azaltır (Kayaalp, 2012).

Tiazolidindion Türevi ilaçlar

-Pioglitazon -Rosiglitazon

Tiazolidindion Türevi İlaçların İlaç Etkileşmeleri

Tiazolidindionların vücuttaki metabolizması hepatik sitokrom P450 enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Pioglitazon esasen CYP2C8 ile daha az miktarda ise CYP3A4 ile metabolize edilir (Maideen, 2018). Rosiglitazon ise temel olarak CYP2C8 ile daha az miktarda CYP2C9 enzimleriyle metabolize olur (Maideen, 2018).

CYP2C8 inhibitörü olarak bilinen gemfibrozil, klopidogrel, ketokonazol, montelukast, kandesartan ve rifampisin gibi etken maddeler TZD’lerin metabolizmasını inhibe ettikleri için vücutta toksik dozda TZD birikimine sebep olabilirler (Maideen, 2018). Bunun sonucunda kilo alımı, sıvı retansiyonuna bağlı kalp yetmezliği gibi yan etkiler görülebilir (Whalen, 2015).

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) Agonistleri

İnkretinler, glukagon benzeri peptit-1 ve glukozaya bağımlı insülinotropik peptit olarak adlandırılan, insülin salgılatıcılar olan bağırsak hormonlarıdır (Kayaalp, 2012).

Oral yolla verilen glukoz, IV yolla verilen glukozaya göre daha yüksek bir insülin sekresyonuna neden olur ve bu duruma “inkretin etkisi” denir (Whalen, 2015). İnkretin etkisi tip 2 diyabet hastalarında ciddi biçimde azalır. Bu olayı dengeleyebilmek için kullanılan GLP-1 agonistlerinin etki mekanizması, pankreastaki β -hücrelerden insülin salınımını artırıp glukagon salgılanmasını azaltarak gastrik boşalmayı geciktirmektir ((Diabetes Mellitus Çalışma ve

Eğitim Grubu, 2022). Bu etki tokluk hissini uzatarak kilo kaybını indükleyerek hiperglisemiyi azaltır ve hbA1c seviyelerini düşürür (Whalen, 2015). Bu grup etken maddelerden “eksenatid” GLP-1 analogu, diğerleri ise GLP-1 agonistleri olarak isimlendirilir.

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) Agonisti olan İlaçlar

-Eksenatid –Liraglutid –Liksisenatid -Albiglutid –Dulaglutid
–Semaglutid -Tirzepatid

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) Agonistlerinin İlaç Etkileşmeleri

GLP-1 agonistlerinin metabolizasyonu glomerüler filtrasyon, proteolitik degradasyon ya da ikisi ile birlikte sağlanır (Hurren ve Pinelli, 2012). Dolayısıyla sitokrom P450 enzimleriyle etkileşen etken maddelerin bu ilaçlarla kullanımı nispeten daha güvenlidir. Eksenatid ile birlikte hidrokortizon alan bir hastada yapılan çalışmada, ekstenatidin hidrokortizon emilimini geciktirdiği ve hipotansiyonla seyreden iştah kaybına neden olduğu görülmüştür (PakkirMaideen, 2019).

GLP-1 agonistleri, sülfonilüreler ve insülinler ile birlikte alındığında hipoglisemi riskini arttırırken, metformin ile birlikte alınan ekstenatid ya da liksisenatid kan şekeri daha kontrollü olur. (PakkirMaideen, 2019).

Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri

GLP-1 agonistleri gibi DPP-4 inhibitörleri de inkretin-mimetik ilaçlar sınıflandırmasında bulunur. Bu gruptaki ilaçların etki mekanizması, DPP-4 enzimini inhibe ederek mide-bağırsak kanalı mukoza hücrelerinden salgılanan inkretin hormonlarının inaktive edilmesini önler (Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2022). Bu durum tıpkı GLP-1 agonistleri gibi insülin salınımını arttırıp glukagon salınımını azaltır. GLP-1 agonistlerinden farkı ise tokluğa ve kilo kaybına neden olmamasıdır (Whalen, 2015).

Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörü İlaçlar

-Sitagliptin –Vildagliptin –Saksagliptin –Linagliptin -Alogliptin

Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörü İlaçların İlaç Etkileşmeleri

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinden biri olan sitagliptin, vücutta çoğunlukla CYP3A4 enzimiyle, daha az miktarda ise CYP2C8 ile metabolize

olur (Holstein ve Beil, 2009). Bununla birlikte, insan organik anyon taşıyıcısı (hOAT)-3, (OAT) polipeptit-4C1 ve P-glikoprotein (P-gp) ile atılımı sağlanır (Scheen, 2010). Sitagliptinin ilaç-ilaç etkileşimlerinin incelendiği bir çalışmada, hOAT-3 ile taşınan sitagliptinin aynı anda verilen probenesid, ibuprofen, furosemid ve indapamid tarafından inhibisyonunun sağlandığı gözlenmiştir (Scheen, 2010). Özellikle probenesid, sitagliptinin renal atılımını inhibe edebilir (Scheen, 2010). Aynı çalışmada P-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin ile birlikte sitagliptin verildiğinde sitagliptinin P-gp ile taşınmasının ciddi ölçüde inhibe edildiği anlaşılmıştır (Scheen, 2010). Keto asidoz, periferik ödem ve hipoglisemi riski oluşmaması için bu ilaçlarla birlikte alınan sitagliptin dozlarının dikkatle ayarlanması gerekmektedir (Kayaalp, 2012).

Vildagliptin, hidroliz yoluyla metabolize edilir (Holstein ve Beil, 2009). Dolayısıyla CYP 450 enzimleriyle kullanımı diğer DPP-4 inhibitörlerine göre daha güvenilirdir. Ayrıca güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan ritonavir, itrakonazol ve klaritromisin ile birlikte alındığında saksagliptinin plazma konsantrasyonu arttığı bilinmektedir (Whalen, 2015).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri

SGLT-2, böbrek proksimal tübüler lümeninde filtrelenen glukozun geri emilmesini sağlar (Whalen, 2015). Bu gruptaki ilaçların etki mekanizması, SGLT-2'yi inhibe ederek glukozun reabsorbsiyonunu azaltarak idrar ile glukozüriyi arttırarak kan şekerini düşürür (Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2022). Hipoglisemi yapma riskleri düşüktür, kilo kaybına neden olurlar ve hbA1c seviyelerini düşürürler (Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2022). SGLT-2'nin inhibe edilmesi ayrıca sodyum geri emilimini azaltarak sistolik kan basıncının düşmesine neden olabilir; bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli diyabet hastalarında tercih edilebilir (Whalen, 2015).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörü İlaçlar

-Kanagliflozin

-Dapagliflozin

-Empagliflozin

Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörlerinin İlaç Etkileşimleri

Bir SGLT-2 inhibitörü olan dapagliflozin, vücutta asıl olarak karaciğer ve böbreklerde bulunan üridin difosfat-glukuronosiltransferaz (UGT) 1A9 ile

metabolize edilir (Scheen, 2014) Yapılan bir çalışmada UGT1A9 enzim inhibitörü olarak bilinen mefenamik asit ile birlikte alınan dapagliflozinin plazma konsantrasyonu önemli ölçüde artarken, enzim indükleyicisi olan rifamsin ile birlikte verildiğinde plazma konsantrasyonunun azladığı saptanmıştır (Scheen, 2014).

Kanagliflozin de dapagliflozin gibi UGT1A9 ile ayrıca UGT2B4 enzimiyle metabolize edilir. Düşük miktarda hepatik yolakla metabolize olduğundan CYP 450 enzim inhibitörleri ve indükleyicileriyle dikkatli kullanılmalıdır; özellikle digoksin ile kombine kullanımında digoksinin plazma konsantrasyonu takip edilmelidir (Scheen, 2014).

Diğer Antidiyabetik İlaçlar

α -Glukozidaz İnhibitörleri

İnce bağırsak epitel hücrelerinde bulunan α -glukozidaz enzimleri karbonhidrat metabolizmasında önemli yer tutar. Polisakkaritleri ve disakkaritleri, glukoz ve fruktoz gibi monosakkaritlere parçalayarak absorpsiyonlarını kolaylaştırır (Kayaalp, 2012). α -Glukozidaz inhibitörlerinin etki mekanizması, bu enzimleri geri dönüşümlü olarak inhibe ederek bu geri emilimin engellenmesi ve dışkı ile atılmasını sağlamaktır (Whalen, 2012). Yemek başında alındıklarında tokluk kan şekerini düşürürler ve tek başlarına kullanıldıklarında hipoglisemiye neden olmazlar (Kayaalp, 2012).

α -Glukozidaz İnhibitörü İlaçlar

-Akarboz - Miglitol

α -Glukozidaz İnhibitörü İlaçların İlaç Etkileşmeleri

α -Glukozidaz inhibitörleri, karbonhidratlar absorpsiyonu üzerinde engelleyici etki göstererek gastrik motiliteyi etkiler, dolayısıyla bazı ilaçların emilimini engelleyebilir (PakkirMaideen, 2019). Akarboz ve digoksin birlikte alındığında digoksinin plazma konsantrasyonunu azalır ancak aynı etki vaglibozda gözlenmediği için digoksin alan hastalarda vogliboz kullanımı önerilir (PakkirMaideen, 2019).

Yine akarboz ile warfarin kullanan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir çünkü yapılan bir çalışmada warfarin ile birlikte akarboz alan bir hastada kanın pıhtılaşma süresini ölçen bir test olan INR (International

Normalized Ratio) değerinin yükseldiği ve akarboz emiliminin de arttığı gözlenmiştir (Morrelae ve Janetzky, 1997)

SONUÇ

Diyabet hastalarının yaşamlarının kolaylaştırılması ve kalitesinin yükselmesi için belirli bir sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesiyle birlikte polifarmasi uygulaması almak zorunda olan bireylerde ilaç etkileşimlerinin önlenmesinin de çok önem arz ettiği görülmüştür. Bununla birlikte monoterapinin yeterli gelmediği hastalarda da kombinasyon tedavisi için ilaç-ilaç etkileşimlerine dikkat edilmesi gerekmektedir.

Monoterapi ya da kombine tedavi önerileri ve uygulaması mutlaka hekim kontrolünde olmalıdır. Özellikle diyabet gibi kronik hastalıkların dikkat edilmediği takdirde birbirlerini tetikleyip ölüme kadar götürülebileceği göz önünde bulundurularak hastaların ilaç etkileşimleri konusunda bilinçlendirilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Dünya Sağlık Örgütü.(05.04.2023). “Diabetes”. Erişim tarihi: 15.07.2023<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Alivanis, P., Giannikouris, I., Paliouras, C., Arvanitis, A., Volanaki, M., & Zervos, A. (2006). *Metformin-Associated Lactic Acidosis Treated with Continuous Renal Replacement Therapy* (C. 28).
3. Aslan, M., & Orhan, N. (2010). Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Ürünler ve Gıda Destekleri. *Mised*, 23-24, 27-38.
4. Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(1), 1-6. <https://doi.org/10.5222/otd.2015.001>
5. Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications Diabetes Special Issue. *Physical Therapy*, 88(11), 1254-1264. www.ptjournal.org
6. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. (2022). *TEMED Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tani, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2022* (C. 15). www.bayt.com.tr
7. Fujita, T., Urban, T. J., Leabman, M. K., Fujita, K., & Giacomini, K. M. (2006). Transport of drugs in the kidney by the human organic cation transporter, OCT2 and its genetic variants. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (C. 95, Sayı 1, ss. 25-36). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jps.20536>
8. Gunaratne, K., Austin, E., & Wu, P. E. (2018). Unintentional sulfonylurea toxicity due to a drug-drug interaction: A case report. *BMC Research Notes*, 11(331). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3404-8>
9. Holstein, A., & Beil, W. (2009). Oral antidiabetic drug metabolism: Pharmacogenomics and drug interactions. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (C. 5, Sayı 3, ss. 225-241). <https://doi.org/10.1517/17425250902806424>
10. Hurren, K. M., & Pinelli, N. R. (2012). Drug-Drug Interactions with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Annals of Pharmacotherapy* (C. 46, Sayı 5, ss. 710-717). <https://doi.org/10.1345/aph.1Q583>

11. Karaman, Ö., & Cebe, G. E. (2016). Diabetes and antidiabetic plants used in Turkey. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* (C. 40, Sayı 3, ss. 47-61). University of Ankara. https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000588
12. Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, A. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
13. Kaya, A. (2004). *Tip 2 DM'de oral antidiyabetik tedavi*. <https://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/6/6.1.pdf>
14. Kayaalp, O. (2012). *Akılcul Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (1-2)*.
15. Kim, S. J., Yoshikado, T., Ieiri, I., Maeda, K., Kimura, M., Irie, S., Kusuhara, H., & Sugiyama, Y. (2016). Clarification of the mechanism of clopidogrel-mediated drug-drug interaction in a clinical cassette small-dose study and its prediction based on in vitro information. *Drug Metabolism and Disposition*, 44(10), 1622-1632. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.070276>
16. Kumar, R., Saha, P., Sahana, S., & Dubey, A. (2020). A REVIEW ON DIABETES MELLITUS: TYPE1 & TYPE2 The scenario of pharmaceutical and development of microwave assisted extraction techniques View project A REVIEW ON β -ESCIN View project. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 9(10), 838-850. <https://doi.org/10.20959/wjpps202010-17336>
17. Lende, M., & Rijhsinghani, A. (2020). Gestational diabetes: Overview with emphasis on medical management. *International Journal of Environmental Research and Public Health* (C. 17, Sayı 24, ss. 1-12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249573>
18. Maideen, N. M. P. (2018). Thiazolidinediones and their Drug Interactions involving CYP enzymes. *American Journal of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 8(2), 47. <https://doi.org/10.5455/ajpbp.20181022083057>
19. Morrelae, A. P., & Janetzky, K. (1997). Probable interaction of warfarin and acarbose. *American journal of health-system pharmacy*. 54(13), 1551-1552.

20. Pakkir Maideen, N. M. (2019). Pharmacologically relevant drug interactions of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 8(2), 51-53. <https://doi.org/10.15406/japlr.2019.08.00311>
21. Pakkir Maideen, N. M. (2019). Pharmacologically relevant drug interactions of α glucosidase inhibitors. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*, 6(2), 28-30. <https://doi.org/10.15406/jdmdc.2019.06.00178>
22. Pakkir Maideen, N. M., Manavalan, G., & Balasubramanian, K. (2018). Drug interactions of meglitinide antidiabetics involving CYP enzymes and OATP1B1 transporter. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* (C. 9, Sayı 8, ss. 259-268). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/2042018818767220>
23. Samardzic, I., & Bacic-Vrca, V. (2015). Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. *Pharmazie*, 70(6), 410-415. <https://doi.org/10.1691/ph.2015.4777>
24. Scheen, A. J. (2010). Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors (Gliptins) Focus on Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*, 49(9), 573-588.
25. Scheen, A. J. (2014). Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(4), 295-304. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0128-8>
26. Selvin, E., Bolen, S., Yeh, H.-C., Wiley, C., Wilson, L. M., Marinopoulos, S. S., Feldman, ; Leonard, Vassy, J., Wilson, R., Bass, E. B., & Brancati, F. L. (2008). Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications A Systematic Review. *Arch Intern Med*, 168(19), 2070-2080. www.jamaarchivescme.com
27. Sims, E. K., Besser, R. E. J., Dayan, C., Rasmussen, C. G., Greenbaum, C., Griffin, K. J., Hagopian, W., Knip, M., Long, A. E., Martin, F., Mathieu, C., Rewers, M., Steck, A. K., Wentworth, J. M., Rich, S. S., Kordonouri, O., Ziegler, A. G., & Herold, K. C. (2022). Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*, 71(4), 610-623. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>

28. Uygur, M. M., & Gogas Yavuz, D. (2017). Diabetes Mellitus Klinik Bulgulari ve Tanisi. *Article in Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 3(3), 120-129.
<https://www.researchgate.net/publication/323389338>
29. Whalen, K. (2015). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology Sixth Edition* (C. 6).
30. Wilcox, G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *ClinBiochemRev*, 26(2), 19-39.

BÖLÜM 8

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Dr. Öğr. Üyesi Devran COŞKUN¹
Doç. Dr. Duygu DURNA ÇORUM²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454186>

¹Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü
Siirt/Türkiye. Orcid ID: 0000-0003-1151-1861

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve
Toksikoloji Bölümü Hatay/Türkiye, Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1567-991X>

GİRİŞ

Gebelik sürecinde annenin fizyolojik sistemindeki değişimler yavrunun ve plasentanın büyümesi ve gelişmesinde ortaya çıkan kompleks bir olaydır ve bu durumda ilaç kullanımı noktasında oldukça hassas davranılması gerekmektedir. Gebelikte ilaç kullanımından genellikle gebe olmayan kadınların üstünde yapılmış çalışmalara dayandırılır. 2015 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından gebelikte kullanılan/kullanılacak ilaçlar A, B, C, D ve X olarak sınıflandırılmıştır. Bugün günümüzde kullanılan ilaçlarının çoğu kategori C (siprofloksasin, vankomisin, klonidin, furosemid, labetolol, heparin, kodein, fentanil, meperdin) ve D'de (atenolol, diazepam, gentamisin, tektrasiklin) yer alır (Boothby ve Doering 2001).

Farmakolojide temel bir kavram olarak bir ilacın etkili olabilmesi için hedef bölgede en küçük etkili konsantrasyonda bulunması gerekir. Bu yüzden gebelikte kullanılacak ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik değişimleri ön görülerek doz hesaplanmasının yapılması daha doğru olur. Fakat ilaçlar üzerine yapılan çalışmaların çoğu gebe olmayan kadınlar üzerinde gerçekleştirildiğinden dolayı bu verilerin gebelere ne kadar uygun olduğu soru işaret olarak aklımıza gelmektedir. Anne ve yavrunun güvenliği için farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmaların gebeler üzerinde yapılması oldukça önemlidir (Kayaalp 1996). Gebelikte ilaçların emilimi (absorpsiyon), dağılımı, metabolizması ve atılımındaki değişimler dikkate alınmalıdır.

1-İlaçların emilimi

İlaçların uygulandıkları yerden sistemik dolasına geçmesine emilim denir. Emilim ilaçların etkisini gösterebilmesi için gereklidir. Ancak gastrointestinal sistemde bir enfeksiyon veya deride bir lezyon varsa bu durumlarda ilaçlarının emilmeden uygulandıkları bölge/sistemde kalmasını isteyebiliriz. İlaçların emiliminde uygulama bölgesinin yüzey alanı, geçirgenliği ve kanlanması ile ilacın molekül büyüklüğü, lipit/su partiyon katsayısı ve iyonizasyon durumu gibi özellikleri önemlidir. Ayrıca oral uygulama sonrası ilacın emilimini midenin pH'sı, beslenme alışkanlığı ve presistemik eliminasyon gibi nedenler değiştirebilir (Kayaalp 1996).

Gebelikte;

- Gebeliğin erken döneminde kusma ve bulantı oral olarak uygulamalarda ilaçlarının emilimini, dolayısıyla biyoyararlanımı azaltabilir, bu

yüzden kusma ve bulantı minimize edildiğinde ilaç kullanılması daha doğru olacaktır (Dawes ve Chowieneczyk 2001; Maulana ve Fatimah 2023).

- Gebelik sırasında mide asit salgısı azalır ve mide pH'sı artar. Bu değişime bağlı olarak zayıf asidik ilaçların (aspirin) iyonizasyon derecelerindeki artışa bağlı olarak emilimleri azalırken, zayıf bazik (kafein) ilaçların iyonizasyon derecelerindeki azalışa bağlı olarak emilimleri artar (Shanmugalingam ve ark.2019; Maulana ve Fatimah 2023).

- Bağırsak hareketleri yavaşlamasına bağlı olarak ilaçlarının emilimi ve biyoyararlanımları değişebilir (Dawes ve Chowieneczyk 2001; Maulana ve Fatimah 2023).

- Kalp debisinin ve bağırsaklara gelen kalan akımının artmasına bağlı olarak ilaçlarının emilimi artarabilir (Dawes ve Chowieneczyk 2001; Maulana ve Fatimah 2023).

2- İlaçların dağılımı

Dağılım bir ilacın sistemik dolaşıma girmesi takiben değişik lokalizasyonlar arasındaki geri dönüşümlü olarak transferidir. Dağılım hacmi (Vd) sistemik dolaşıma giren ilacın vücuttaki hareketi gösteren bir sayısal parametredir. Vd terapötik konsantrasyona ulaşmak için gereken ilaç miktarının hesaplanması için önemli bir parametredir. Oysaki herhangi bir plazma proteine bağlanmayan ilaçların Vd total vücut sıvılarına Vd'sine yakındır. Eğer bir ilacın bir yere birikiyorsa o ilacın Vd'si yüksek (köpeklerde digoksin) olacaktır.

İlaçların dağılımlarını plazma proteinlerine bağlanma, lipit/su partiyon katsayısı, dokulara ilgisi ve doku perfüzyonunda içinde bulunduğu faktörlerden etkilenirler.

Gebelik sırasında (Kayaalp 1996; Dawes ve Chowieneczyk 2001; Maulana ve Fatimah 2023);

- Kardiyovasküler sistemdeki değişimlerden dolayı gebeliğin erken döneminden itibaren kalp debisi artar.

- Gebeliğin 2. trimesterden doğuma kadar kalp frekansı aşamalı bir şekilde artar ve son trimesterde yaklaşık olarak 90'a erişir.

- Vücudun sıvı kompartmanları ve vücut sıvı hacimdeki artışa paralel bir artış bulunduğundan gebeliğin son trimesterin ortalarından yaklaşık olarak

vücut sıvı kısmı 3.5 L artışı ve plazma hacimde yaklaşık olarak %40-45 arasında artışı belirtilmektedir.

- Total sıvı konsantrasyonun ve ekstraselüller sıvı hacmin artmasına bağlı olarak hidrofilik ilaçların Vd'sı artar.

- Gebelik sürecinde yağ dokusu da yaklaşık olarak 4 kg artış görüldüğünden lipofilik ilaçların Vd'ın artması beklenebilir.

- Plazma albümin ve alfa-1 asit glikoprotein konsantrasyonu azalacağı için ilaçların plazma proteine bağlanması azalır. Plazma protein konsantrasyonundaki azalma gebeliğin sonuna kadar kademeli bir şekilde görülür ve bu azalmaya bağlı ilacın serbest fraksiyonu artar ve bu durumda yan etkilerin görülme sıklığında artış beklemek hiç şaşırtıcı olmayacaktır.

- Gebe uterusu gelen kan akımı artığından lipofilik ve küçük molekül ağırlığına sahip ilaçların fetüse geçişindeki artışa bağlı olarak teratojenite, mutajenite ve diğer anormalliklerin görülme olasılığında artış olabilir.

- Bazı ilaçlarında amniyon ve allantois kesesine birikme özelliği gösterebileceği göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

3- İlaçların Metabolizması

Enzimatik sistemler aracılığıyla ilacın kimyasal olarak modifikasyonu içermektedir. İlaçların büyük kısmı karaciğerde metabolize edilmektedir. İlaçların metabolizmasından yer alan enzimlerin aktivitesi yaşa, etnik kökene, cinsiyette ve enzimin polimorfizmine bağlıdır. İlaçların karaciğerde metabolize olması hepatik kan dolaşımına ve ekstraksiyon oranına bağlıdır. Hepatik kan akımından ekstraksiyon oranı yüksek olan (morfin, pronalol) ilaçlar çok etkilenir iken ekstraksiyon oranı düşük olan (diazepam, kafein) ilaçlar az etkilenir (Kayaalp 1996; Dawes ve Chowienzyk 2001; Maulana ve Fatimah 2023).

Hepatik ilaç metabolizmasında faz 1 (oksidasyon, redüksiyon ve hidrolizi) ve faz 2 (konjukasyon) tekimeleri önemlidir.

- Oksidasyonda sitokrom P450 (CYP) enzimleri ailesi önemlidir. Bu ailede birçok alt sınıf bulunmaktadır. CYP ailesindeki CYP3A4, CYP2A6, CYP2D6 ve CYP2C9'un gebelik sırasında arttığı görülmektedir. Özellikle CYP3A4 alt ailesindeki artış nifedipin (Ca⁺ kanal blokörü) ve indinavir (Protease inhibitors) gibi ilaçların metabolize olmasını artırmaktadır. CYP1A2

ve CYP2C19 kademeli bir şekilde gebelik periyodunda düştüğü görülmektedir (Lazar ve ark 2004; Hebert 2013).

- Üridin-5-difosfat glukuronosilat transferaz içeren faz 2 enzimlerinin aktivitesi gebelik sırasında değişir. Üridin-5-difosfat glukuronosilat transferaz aktivitesinin gebeliğin 1.ve 2. trimesterinde 2 katına, son trimesterinde ise 3 katına çıktığı görülmektedir. Bu durum lamotrigine (Na kanal inhibitörü) gibi üridin-5-difosfat glukuronosilat transferaz ile metabolize olan ilaçların etkisini azaltır (Cunnington ve Tennis 2005).

- 17- hidroksiprogesteron kapronat (17-HPK) gebelerde CYP2C19 enzimin etkinliğini artırır. Bu enzimin etkinliğindeki artış proton pompa inhibitörlerinin (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol), trisiklik antidepressanların (doksepin, lofepramin, nortriptilin, trimipramin) ve propranolol gibi ilaçların etkisini artırabilir (Zhao ve ark. 2014; Hebert 2013).

4-İlaçların atılımı

İlaçlarının atılımında özellikle böbrek ve karaciğer önemli rol alır. Ayrıca akciğer ve diğer organlardan kısmı olarak gerçekleşebilir. Böbreklerden eliminasyon denildiğinde aklımıza ilk olarak glomerüler filtrasyon, tubuler salgılanma ve tubuler reabsorpsiyon gelmektedir (Cheung ve Lafayette 2013; Beers ve Patel 2020).

Gebelikte;

- Glomerüler filtrasyon (GF) gebeliğin son haftasına kadar artmaktadır. Eğer GF ile atılan bir ilaç kullanılıyorsanız tahmin ettiğinizden daha erken bir dönemde ilaç atılacağından istenen etki görülmeyebilir (Cefazolin, Klindamisin) (Feghali ve ark. 2015).

- Gebelik sırasında GF'daki tek tip bir artış olmasına rağmen tubuler salgılanma ve tubuler sekresyondaki değişimler ilaçların böbreklerden temizlenmesinde üzerine etkileri farklı olabilir. Gebelik öncesi ile kıyaslandığında lityumun atılımı gebeliğin 3. trimesterinde azalırken digoksinin atılımı artmaktadır (Koren ve Pariente 2018).

FDA 1979 yılında, ilaçların gebelikte kullanımları sırasında yavruda ve annede oluşturabilecekleri kusurlara potansiyeline göre A, B, C, D veya X olmak üzere beş kategoriye ayrılmıştır. İlaçların güvenilirliği ve kar-zarar (riskin fayda) oranı değerlendirilerek kategorize edilmiştir. Bu kategorilerde, anne sütünde farmasötik ajanlardan veya bunların metabolitlerinden

kaynaklanan riskleri dikkate almamıştır. Kategoride A en güvenlisi olarak kabul edilirken, kategori X en az güvenlisidir. Gebelikte ilaç kullanımının sınıflandırılması (Sachdeva ve ark 2009; Anonim 2023);

Kategori A; Gebeliğin ilk trimesterinde (döneminde) yavru için risk olarak kabul edilmeyen ilaçların bulunduğu kategoridir (ve daha sonraki üç aylık dönemlerde risk olduğuna dair bir kanıt yoktur).

Örnek ilaçlar; levotiroksin, folik asit, liotironin

Kategori B; Gebelikte kullanım sonucunda herhangi bir risk görülmeyen ancak hakkında yeterli sayıda kontrollü araştırma yapılmamış ilaçların bulunduğu gruptur.

Örnek ilaçlar: metformin, hidroklorotiyazid, siklobenzaprin, amoksisilin

Kategori C; Hayvan üzerinde yapılan çalışmalarda yavru üzerine istenmeyen etkiler göstermiş ancak insanlarda yeterince araştırması olmayan, ancak potansiyel fayda, potansiyel riske rağmen ilacın gebelerde kullanılmasını gerektirebilir.

Örnek ilaçlar: gabapentin, amlodipin, trazodon

Kategori D; Araştırma veya klinik deneyiminden veya insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen advers reaksiyon verilerine dayalı olarak insan fetal riskine ilişkin kanıtlar bulunan, ancak potansiyel fayda, potansiyel riske rağmen ilacın gebelerde kullanılmasını gerektirebilir.

Örnek ilaçlar: losartan

Kategori X; Hayvanlarda veya insanlarda yapılan çalışmalar yavruda anormallikleri göstermiştir ve/veya araştırma veya klinik deneyiminden elde edilen advers reaksiyonlara bakılarak yavru potansiyel olarak riskleri kanıtlanmış ve ilacın gebelerde kullanılması ile ilgili potansiyel faydalardan açıkça daha ağır basmaktadır.

Örnek ilaçlar: atorvastatin, simvastatin, metotreksat, finasterid

Tablo1. İlaç grupları, gebelikte buldukları kategori ve gebelikte kullanımları.

GR UP		Alt grup	Etken Madde	Kate gori	Gebelikte Kullanımı
BETALAKTAMLAR	PENİSİLİNLER	benzilpenisilin tuzları ve esterleri	Penisilin G Tuzları(Na/K) Ve Esterleri	B	Gebelikte kullanımı güvenlidir.
		fenoksipenisilinler	Fenoksimetil Penisilinler	B	Gebelikte kullanımı güvenlidir.
		penisilinaza dayanıklı penisilinler	Nafsilin	B	Gebelikte kullanımı güvenlidir (besi sığırlarında kullanımı önerilmez)
			Kloksasilin	B	Deney hayvanlarında herhangi bir teratojeniteye rastlanmamıştır
		aminopenisilinler	Ampisilin	B	Gebelikte kullanımı güvenlidir
	Amoksisilin		B	Gebelikte kullanımı hakkında yeterli araştırma yapılamamıştır. Kombisayon yapıldığında teratojeniteye sebep olabilir. Plasentaya geçtiği bilinmektedir.	
	SEFALOSPORİN	1. kuşak sefalosporinler	Sefasetril		Gebe hayvanlar için yeterli araştırma yapılmamıştır. Besi sığırlarında kullanımı önerilmez

FLOROK İNOLON		Sefaleksis	B	Gebe hayvanlarda herhangi bir teratojeniteye rastlanmamıştır. Güvenlidir
		Sefapirin	B	Gebe hayvanlarda herhangi bir teratojeniteye rastlanmamıştır.
	2. kuşak sefalosporinler	Sefaklor	B	Hayvanlarda yeterli araştırma yapılmamıştır.
		Sefuroksim	B	Hayvanlarda yeterli araştırma yapılmamıştır. İnsanlarda teratojenite bildirilmemiştir.
	3.kuşak sefalosporinler	Sefoperazon		Gebe hayvanlarda parenteral yolla uygulanmasının güvenliği hakkında bilgiler yoktur.
		Seftiofur	B	Gebe sığırlarda kullanımı hakkında spesifik çalışma yapılmamıştır ama önerilen dozlarda teratojeniteye rastlanmamıştır.
	4.kuşak sefalosporinler	Sefkuinom		Gebelikte kullanımında herhangi bir teratojenite ve embriyotoksik etkiye rastlanmamıştır.
		Enrofloksasin	C	Gebe sığırlara gebeliğin kritik 4 değişik

				periyodunda 15 mg/kg dozda 15 gün süreli enrofloksasin uygulanmış ve reproduktif parametrelerde bir yan etki oluşturmamıştır. Fakat kıkırdak dokusunun gelişimi ve eklem yapılarına zarar verebildiği için yavru ve gebelerde kullanımı önerilmez.
		Danofloksasin		Debe ineklerdeki güvenliği açısından çalışılmamıştır. Bu nedenle gebelerde kullanımı önerilmez.
		Marbofloksasin		Yüksek dozlarda kullanımı fötotoxisiteye sebep olur.
		Spifloksasin	C	Yüksek dozlarda abort yaptığı belirtilmiştir.
AMİNOGLİKOZİTLER		Kanamisin	D	Fötüs üzerine ototoksik etkisi nedeniyle ileri gebe hayvanlarda kullanımı kontrendikedir.
		Gentamisin	C-D	Gebelikte fötal ototoksisiteye yol açabileceğinden kullanımı pek önerilmez.

		Neomisin	C	Hedef hayvan türlerinde ilgili çalışmalar gerçekleştirilme miştir ve gebelikte fetal ototoksisiteye yol açabileceğinden kullanılmalıdır.
SULFANAMİDLER		Spektinomisin	B-C	Gebeliğin son 1/3'lük döneminde kullanıldığında nadiren abort gözlenmiştir.
		Sülfadoksin+Trimetoprim	B-C	Doğuma yakın zamanlarda kullanıldığında prematüre doğumlar ve yeni doğan sarılığana yol açar.
		Sülfadimetilprimidin	B-C	Sulfanamid-diaminoprimidin karışımları plasentayı geçer. Gebelikte dikkatli kullanılmalıdır.
TETRASİKİNLER		Oksitetrasiklin	D	Gebeliğin ilk ve son trimesterinde kullanılmalıdır. Gebeliğin son dönemlerinde ve diş gelişimi periyodunda kullanıldığında fütüste gelişme bozukluklarına ve dişlerde renk değişikliğine yol açar
		Tetrasiklin	D	Çok ender durumlar hariç

				gebelikte kaçınılmalıdır.
AMFENİKOLLER		Florfenikol	C	Reproduksiyonla ilgili çalışmalar tamamlanmadığından gebelerde kullanımı önerilmez.
MAKROLİDLER		Spiramisin	C	Reproduktif açıdan yeterli çalışma yapılmamıştır.
		Tilozin	B	Hedef türlerde herhangi bir toksikasyona rastlanmamıştır. Gebelikte güvenle kullanılabilir.
		Tilmikosin	B	hedef türlerde yeterli araştırma yapılmamıştır.
		Tulatromisin	B	hedef türler için yeterli araştırma yapılmamıştır. fa yda/risk analizine göre uygulanır.
		Gamitramisin	B	hedef türlerde yeterli araştırma yapılmamıştır fakat yüksek dozlarda aborta sebep olabilir
		Tildipirosin	B	hedef türler için yeterli araştırma yapılmamıştır. fa yda/risk analizine göre uygulanır.
LİNKOZAMİDLER		Linkomisin	B	hedef türlerde gebelikte kullanımı tam olarak güvenli değildir.

		Klindamisin	B	hedef türlerde yeterli araştırma yoktur..beşeri hekimlikte gebelikte kullanımı önerilmez
POLİPEPTİK ANTİBİYOTİKLER		Polimiksin E(Kolistin)	C	deney hayvanlarda fütotoksik etkisi bildirilmiştir.hedef türde yeterli araştırma yoktur.
		Basitrasin	C	deney hayvanlarda teratojeniteye rastlanmıştır.
		Polimiksin B	C	hedef türlerle ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır.
ANALJEZİK-ANTIENFLAMATUAR-ANTIPIRETİKLER		Diklofenak	B-D	İleri derece gebe hayvanlarda doğum mekanizmasını etkileyebileceğinden kullanılmaladı r.
		Fluniksin Meglumin	--	Doğum üzerinde potansiyel geçiktirici bir etkisi olduğu bilinmektedir. Tavsiye edilen doz aşılmaladı r.
		Meloxicam	C	Genelde gebelikte kullanımı güvenlidir.
		Metamizol	--	Nadirde olsa etken madde plasentadan geçerek fütüste solunum depresyonuna

				sebepler olacağından dikkat edilmelidir. Süt ineklerinde kullanılmamalıdır.
			Ketoprofen	B-C Tavsiye edilen dozlarda gebelik için sakınca görülmemiştir.
ANESTEZİKLER			Ketamine	B Gebelikte fetal hasarı riskinden dolayı kontrendikedir(Yüksek doz). Süt emziren hayvanlarda yavru etkilenebileceği için dikkatli kullanılması önerilir.
			Lidokain	B İleri gebe hayvanlarda kullanılmaması önerilir.
ANTHELMİNTİKLER	NEMATOSİD+TREMATOSİD		Trikobendazol+Levamisol	C Önerilen dozlarda güvenlidir. Fakat benzimidazolün gebeliğin ilk 1/3'lük dönemde teratojenitesi söz konusudur.
			Rafoksanid+Tiyabendazol	-- Tiyobendazol önerilen dozlarda gebelik yönünden güvenli olmasına rağmen benzimidazol türevleri gebeliğin ilk 1/3'lük döneminde teratojenite ve embriyo

			öldürücü etkiye sahiptir.
		Oksikloksanid+Oksfen dazol	C Benzimidazol grubu ilaçlar embriyo toksik ve teratojenik etkilerinden dolayı gebeliğin ilk 1/3'lük döneminde kontrendikedir.
		Klosantel	C Tavsiye edilen dozlarda gebelikte kullanımı güvenlidir.
		Klorsulan+Ivermektin	C Önerilen dozlarda gebelikte kullanımı güvenlidir.
NEMATOSİD		Albendazol	C Benzimidazol grubu ilaçlar embriyo toksik ve teratojenik etkilerinden dolayı gebeliğin ilk 45 günlük döneminde kontrendikedir.
		Oksfendazol	C Teratojenik ve embriyotoksik etkisi olabileğinden gebelik sürecinde kullanılmaması tavsiye edilir.
		Levamisol	C Önerilen dozlarda gebelikte kullanımı güvenlidir.
		Doramectin	C Önerilen dozlarda gebelikte

				kullanımı güvenlidir.
		Ivermektin	C	Doz aşımı yapılmadığı takdirde gebelikte kullanımı güvenlidir.
GLİKOKORTİKÖİD		Prednizolon	B-C	gebeliğin son döneminde erken doğuma neden olabileceğinden uygulanması önerilmez.
		Deksametazon	C	gebeliği sonlandırabileceğinden kullanılması önerilmez.yüksek dozlarda abort yapar.
EKTOPARAZİTLER		Abamectin	C	normal dozlara reproduktif faaliyetler üzerine olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir
		Amitraz	--	deney hayvanlarında teratojen olduğu belirlenmiştir. Gebelikte kullanımı önerilmez
		Doramectin	C	Önerilen dozlarda gebelikte kullanımı güvenlidir.
		Eprinomektin	--	inek ve düvelerde gebeliğin herhangi bir döneminde güvenle kullanılabilir.

		Flumetrin	--	Gebelikte kullanımına ilişkin bir komplikasyon bildirilmemiştir.
		Ivermektin	C	Doz aşımı yapılmadığı takdirde gebelikte kullanımı güvenlidir.
VİTAMİNLER		C Vitamini (Askorbik Asit)	C	Gebelikte kullanımında herhangi bir sakınca belirtilmemiştir.
		A,D,E Vitaminleri	A	Gebe hayvanlara uygulanmasında herhangi bir sakınca yoktur.
		K Vitamini	--	Gebe hayvanlardagüvenliği ortaya konmamıştır. Hedef türlerde önerilen dozlarda kullanıldığında sakıncalı olabileceği belirtildiğinden düşük dozlarda kullanımı önerilir.
		Vitamin B1-B6	--	Gebe hayvanlarda uygun dozlarda kullanımı güvenlidir.
		Vitamin B12	--	İnsan ve hayvanlarda gebelikte kullanımı ile ilgili bir çalışma henüz yapılmamıştır.

HORMONLAR		Prostoglandin F2 α	C	İstenmeyen gebelikler ve gebeliğin son dönemindeki istemli doğumu uyarma durumları dışında gebelere kullanılmamalıdır. gebeliğin bazı dönemlerinde luteolizis, fötüsün kaybına yol açar
		Gnrh(Gonadoralin)	C	gebelikte kullanımı pek önerilmez. Teratojenik etki yapabilir.
		Oksitosin	C	Güç doğumlarda, serviks uterusun kapalı olduğu durumlarda kontrendikedir. Doğum zamanı gelmemiş ileri gebelerde kullanımı uygun değildir.
ANTIPROTOZOONLAR		Imidocarp	--	Sığırlarda gebelikte önerilen dozlarda kullanımı güvenlidir.
		Buparvakuon	--	Gebe hayvanlarda kullanılması tavsiye edilmez.

SONUÇ

Gebelik sırasında kalp debisini ve frekansı, atım hacmi, plazma volüm, total akciğer kapasitesi, tidal volüm ve GF oranında ile birlikte bazı enzimlerin indüklenmesi ve inhibe edilmesi göz önünde bulundurularaktan kullanılacak ilacın AUC, tmax ve Cmax hesap edilmesi gerekmektedir.

Gebelikte kullanılacak ilaçlar ile ilgili yapılacak in-vitro çalışmalar in-vivo çalışmalar ile birleştirilmediği sürece elde edilen sonuçların saha uygulanmasından elde edilecek yanıtın pek etkili olması beklenmemektedir.

Gebelik fizyoloji iyi bir şekilde bilinse bile etnik farklılıklar, yaş ve bireyler farklılıklar dikkate alınıp yapılacak bütün dozaj rejimleri büyük ölçüde doğru olabileceği muhtemel olmasına rağmen bireysel olarak doz rejimi oluşturulmadığı sürece istenmeyen etkilerin görülmesi olasıdır.

KAYNAKÇA

- Anonim 2023. <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>. Erişim Tarihi:14.12.2023.
- Beers, K., & Patel, N. (2020). Kidney physiology in pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 27(6), 449-454.
- Boothby, L. A., & Doering, P. L. (2001). FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy*, 35(11), 1485-1489.
- Cheung, K. L., & Lafayette, R. A. (2013). Renal physiology of pregnancy. *Advances in chronic kidney disease*, 20(3), 209-214.
- Cunnington, M., Tennis, P., & International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. (2005). Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*, 64(6), 955-960.
- Dawes, M., & Chowienczyk, P. J. (2001). Pharmacokinetics in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 15(6), 819-826.
- Feghali, M., Venkataramanan, R., & Caritis, S. (2015, November). Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. In *Seminars in perinatology* (Vol. 39, No. 7, pp. 512-519). WB Saunders.
- Hebert, M. F. (2013). Impact of pregnancy on maternal pharmacokinetics of medications. *Clinical pharmacology during pregnancy*, 17-39.
- Kayaalp, O. (1996). *Tıbbi farmakoloji*. Hacettepe-Taş.
- Koren, G., & Pariente, G. (2018). Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics and their clinical implications. *Pharmaceutical research*, 35, 1-7.
- Lazar, A., Tomalik-Scharte, T., & Fuhr, U. (2004). Applications of genotyping and phenotyping for clinically-relevant polymorphisms of drug metabolizing enzymes and drug transporters. *Handbook of Analytical Separation*, 5, 321-354.
- Maulana, J. A., & Fatimah, J. (2023). Physiological Changes in Mother During Pregnancy that Impact on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of Drug: Literature Review. *Formosa Journal of Science and Technology*, 2(7), 1887-1900.
- Sachdeva, P., Patel, B. G., & Patel, B. K. (2009). Drug use in pregnancy; a point to ponder!. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 71(1), 1.
- Shanmugalingam, R., Wang, X., Münch, G., Fulcher, I., Lee, G., Chau, K., ... & Makris, A. (2019). A pharmacokinetic assessment of optimal dosing, preparation, and chronotherapy of aspirin in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(3), 255-e1.
- Zhao, Y., Alshabi, A. M., Caritis, S., & Venkataramanan, R. (2014). Impact of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate on cytochrome P450s in

primary cultures of human hepatocytes. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 211(4), 412-e1..

BÖLÜM 9

FLOROKİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN VETERİNER SAHADA KULLANIM ALANLARI, İSTENMEYEN ETKİLERİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

¹Dr. Öğr. Üyesi Devran COŞKUN

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454233>

¹Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü
Siirt/Türkiye. Orcid ID: 0000-0003-1151-1861

GİRİŞ

Florokinolon grubu antibiyotikler, sentetik antimikrobiyal ajanların grubudur. Yapısal yönünden, tüm florokinolonlar ortak olarak 6.karbon atomunda flor molekülünü bulundurlar. Bunun dışında çekirdeğinde meydana gelen değişiklikler sonrasında sentezlenen florokinolon grubu antibiyotiklerinin yapısındaki temel benzerliğe rağmen, molekül ağırlığında, lipofilikliğinde ve iyonizasyon derecesinde önemli değişiklikler görülmektedir. Bu değişimler sonrasında ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılım gibi farmakokinetik özelliklerde önemli farklılıklar görülür. Ayrıca mikrobiyal aktiviteleri de bileşikler arasında birbirinden oldukça farklıdır. Geliştirilen ilk florokinolon grubu nalidiksik asittir. Geliştirilen bu antibiyotiğinin gram-negatif aerobik bakterilere karşı aktiviteleri nedeniyle diğer grup üyeleri geliştirilmiş ve her geliştirilen de istenilen etkilere göre dizayn edilmiştir. Hayvanlarda kullanımı ilk onaylanan florokinolon enrofloksasin'dir. O zamandan bu yana, birçok florokinolon geliştirilmiş ve saha kullanıma sunulmuştur. Bu derlemede, florokinolonların veteriner hekimlikte kullanımına odaklanılması amaçlanmaktadır. Bu kapsamda yapı-etki ilişkilerine, veteriner hekimlikte sahada kullanımlarına, farmakokinetiklerine ve türler arası potansiyel farklılıklarına genel bir bakış sunulmaya çalışılacaktır. Ayrıca toksisitesi ve farmakokinetik/farmakodinamik etkileşimleri hakkında bilgi verilmesi planlanmaktadır (Martinez ve ark 2006).

Etki Mekanizması

Florokinolonlar, bakteriyel DNA sentezinde yer alan, her ikisi de insan hücrelerinde bulunmayan ve bakteriyel DNA replikasyonu için gerekli olan DNA topoizomerazları olan iki enzimi inhibe ederek etki gösterir ve böylece bu ajanların hem spesifik hem de bakterisidal olmasını sağlar. DNA topoizomerazları, çift sarmal bakteriyel DNA şeritlerinin ayrılmasından, kopukluğa başka bir DNA ipliğinin yerleştirilmesinden ve daha sonra orijinal olarak ayrılmış iplikçiklerin yeniden kapatılmasından sorumludur. Özellikle florokinolonlar DNA jirazı ve topoizomeraz IV'ü inhibe eder. DNA jiraz; birçok bakteri türünde, 4-kinolon molekülünün DNA jiraz-DNA kompleksine bağlanarak DNA kırılması-birleşmesi adımını kesintiye uğrattığı ve böylece negatif süper sarmalda kusurlara yol açtığı gösterilmiştir. DNA topoizomeraz IV enzimi; çift sarmallı DNA'nın gevşemesine ve replikasyonun ardından yavru

kromozomların bağlanması çözülmesine aracılık eder (Zechiedrich ve Cozzarelli, 1995, Kato ve ark., 1990, 1992) Ancak, topoizomeraz IV DNA jirazın aksine, DNA'nın ATP'ye bağlı gevşemesinde rol oynar. DNA jirazdan daha güçlü bir etki oluşturur (Hoshino ve ark., 1994). Topoizomeraz IV, *S. aureus* ve streptokoklarda florokinolonların birincil hedefi olabilir (Ferrero ve ark., 1994; Kaatz ve Seo, 1998). Bu durum florokinolonların birincil hedefinin farklı bakterilerde değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır. (Giguère ve Dowling 2013). Sonuç olarak, yeni ilaç-enzim-DNA kompleksi replikasyon ilerlemesini engeller ve böylece normal bakteriyel DNA sentezini inhibe ederek hızlı bir bakteriyel hücre ölümüyle sonuçlanır. Gram-negatif organizmalarda florokinolonlar için birincil hedef DNA jiraz iken, gram-pozitif bakterilerde topoizomeraz IV tipik olarak birincil hedef olduğu ifade edilir (Blondeau 2004). İlk geliştirilen florokinolonlara karşı direncin gelişmesinde ve yeni geliştirilen gatifloksasin ve moksifloksasin gibi florokinolonların dirençli suşlara karşı etkinliğinde önemli etkileri vardır. Dirençli mutant türlerdeki denemelerden elde edilen verilere göre yeni geliştirilen florokinolonların gram pozitif türlerde hem DNA jirazı hem de topoizomeraz IV'ü inhibe ederek ikili bağlanma etkisine sahip olduğu ifade edilmiştir (Fukuda ve ark 2001, Mather ve ark. 2002, Blondeau 2004).

Gruplandırma

Florokinolon grubu antibiyotikler etki spektrumlarına ve geliştirilme yıllarına göre 4 jenerasyona ayrılır.

Tablo 1. Florokinolon grubu antibiyotiklerin jenerasyon ve antimikrobiyal spektrumlara göre sınıflandırılması ile grupların kullandığı başlıca endikasyonlar.

Jenerasyon	Ad	Antimikrobiyal spektrum	Endikasyonlar
1	Nalidiksik asit Sinoksasin	Gram negatif organizma (Pseudomonas türleri hariç)	Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında
2	Enoksasin Norfloksasin Siprofloksasin Levofloksasin Lomefloksasin Enrofloksasin Danofloksasin	Tüm gram negatif patojenler ve bazı atipik patojenler (Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae dahil) ile bazı Gram pozitif bakteriler (Staphylococcus aureus dahil, Streptococcus pneumoniae hariç)	Komplike olmayan ve komplike idrar yolu enfeksiyonları, piyelonefrit, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, prostatit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
3	Sparfloksasin Grepfloksasin Klinalfloksasin Gatifloksasin Marbofloksasin Sarafloksasin	İkinci nesil ilaçların aktivitesini korur ve genişletilmiş Gram-pozitif kapsamına (penisiline duyarlı ve penisiline dirençli S. pneumoniae) ve atipik patojenlere karşı geliştirilmiş aktiviteye sahiptir.	Kronik bronşitin akut hale gelmesi durumunda ve generalize pnömoni
4	Moksifloksasin Gemifloksasin Trovafloksasin Garenoksasin	Üçüncü kuşak ilaçların tüm aktivitelerini ve ekstra anaerobik aktiviteyi kapsar.	Birinci, ikinci ve üçüncü kuşak ajanlarla (komplike idrar yolu

			enfeksiyonları ve piyelonefrit hariç), karın içi enfeksiyonlar, nozokomiyal pnömoni, pelvik enfeksiyonlarda.
--	--	--	--

Tablo Brar ve ark., 2020; ve Pham ve ark. 2019'dan özetlenmiştir.

Tablo 2. Veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan florokinolon grubu antibiyotikler, ruhsatlandığı hayvan türleri ve endikasyon alanları.

İlaç	Kullanıldığı Türler	Endikasyon
Enrofloksasin	Köpek Kedi Kuzu Koyun Buzağı Dana-Düve Sığır Etçi Tavuk Hindilerde	Gram pozitif ve Gram negatif (<i>E. coli</i> , <i>Pasteurella spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Staphylococcus</i> ve <i>Proteus mirabilis</i>) bakterilerin neden olduğu tek veya kombine; sindirim, solunum, üst ve prostatitis'in eşlik ettiği alt üriner sistem enfeksiyonlarında, deri ve sekonder yara enfeksiyonlarında, yüzeysel ve derin piyodermalarda ve otitis eksterna tedavisinde kullanılır.
	Gökkuşuğu alabalığı Tilapia Kedi balığı	Furunkulozis, Soğuk su vibriozisi, Kızıl ağız hastalığı/Yersiniosis/Cold Water Diseases, Kolumnaris/Pamukçuk hastalığı, Bakteriye yüzgeç hastalığı
Danofloksasin	Buzağı Sığır	Solunum ve sindirim sistemi enfeksiyonlarında (<i>Mannheimia haemolytica</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Haemophilus somnus</i>) ve <i>Eschericia coli</i> tarafından oluşturulan akut mastitis ve enterik

		enfeksiyonları ile buzağı sepsislerinde (<i>Escherichia coli</i>) kullanılır.
	Kanatlılarda	Başlıca duyarlı bakteriler; gram negatif ve pozitif birçok mikroorganizma ile metisiline ve gentamisine dirençli olanlar da dahil <i>Staphylococcus</i> sp., penisiline dirençli olanlarda dahil <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Chlamydia</i> sp., <i>V.cholerae</i> , <i>Mycoplasma</i> sp. Kullanım alanı bulur. <i>Strep. suis</i> , <i>Strep. agalactia</i> , <i>Strep. dysgalactia</i> , <i>Strep. zoepidemicus</i> , <i>R.equi</i> , <i>Mycobacterium</i> sp. orta derecede duyarlılık gösterir. Anaerobik kokların çoğuna karşı duyarlılığı oldukça azdır.
Marbofloksasin	Sığır Buzağı	Sığırlarda marbofloksasine duyarlı bakteriler tarafından oluşturulan solunum yolu enfeksiyonları, akut mastitis, yenidoğan (neonatal) enterit ve metritis tedavisinde kullanılır. <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Mannheimia haemolytica</i> , <i>Mycoplasma bovis</i> ve <i>Histophilus somni</i> tarafından meydana getirilen solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde ve <i>Escherichia coli</i> suşları tarafından meydana getirilen akut mastitis tedavisinde kullanılır.

	Kedi Köpek	<p>Köpekler: Marbofloksasine duyarlı bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (pyoderma, impedigo, follikulitis, frunculosis, selülitis), duyarlı bakteriler tarafından oluşturulan ve prostatitis ile ilişkili olan ya da olmayan idrar yolları enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.</p> <p>Kediler: Marbofloksasine duyarlı bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (yaralar, apseler, flegmonlar) ve üst solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.</p>
Pradofloksasin	Kedi Köpek	Pradofloksasine duyarlı mikroorganizmalar tarafında oluşturulan solunum ve sindirim sistemi enfeksiyonları ile irinli-apseli ortamlar gibi anaerob ortamlarda kullanımı alanı bulmaktadır.
Flumequin	Tavuk Hindi	Başlıca duyarlı bakteriler; gram negatif mikroorganizmalar ile metisiline ve gentamisine dirençli olanlar da Staphylococcus sp., penisiline dirençli olanlar da dahil N. Gonorrhoeae, N. Meningditis, Corynebacterium sp., Chlamydia sp., V. Cholerae, Mycoplasmasp.'dir. Strep. suis, Strep. agalactia, Strep. dysgalactia, Strep. zoepidemicus, R. equi, Mycobacterium sp. neden olduğu enfeksiyonlarda kullanım alanı bulmaktadır. Anaerobik kokların

		çoğuna karşı duyarlılıkları oldukça sınırlıdır.
	Koyun Keçi Domuz Köpek Tavşan	Salmonellozis, kollibasillozis, yenidoğan enfeksiyonları, solunum sendromu, pastörellozis ve idrar yolu enfeksiyonlarda kullanılır.

İlaç Etkileşimleri

Florokinolon grubu antibiyotiklerin diğer ilaçlar ile arasında farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler söz konusudur.

Farmasötik etkileşim; florokinolon grubu antibiyotiklerin oral yolla alımını ve magnezyum antiasidler ile birlikte alındığında emilim hızının ve derecesinin önemli oranda (%40) azalttığı ifade edilmiştir (Marchbanks 1993). Ayrıca florokinolon grubu antibiyotikler vücut dışında B vitaminler ve +2 değerlikli metal iyonları ile aynı enjektörlere çekilmesi sonucunda şelat oluşumu görüldüğü ve önemli oranda florokinolon grubu antibiyotikleri bağladığı ifade edilmiştir (Giguère ve Dowling 2013; Yazar 2023).

Farmakokinetik etkileşimler; emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde ilaçlar birbiriyle tek veya birçok aşamada etkileşime girebilir. Farmakokinetik etkileşimler temel prensip ilaçların plazma konsantrasyonunda değişim görülmesidir (Kayaalp 1996). Simetidin, probenesid, metilksantin türevi ilaçlar, varfarin, NSAİİ ve diğer bazı ilaçlar ile florokinolon grubu antibiyotikler arasında önemli etkileşim vardır.

Farmakodinamik Etkileşimler; florokinolon grubu antibiyotikler beta-laktamlar, aminoglikozidler ve vankomisin ile kullanıldıklarında bazı bakteriyel patojenlere karşı sinerjistik etki gösterirler (Kayaalp 1996; Yazar 2023). *Staphylococcus aureus* kaynaklı enfeksiyonlarda siprofloksasin ve azlosilin; levofloksasin ve oksasilin kullanımı, *Pseudomonasaeruginosa* kaynaklı enfeksiyonlarda siprofloksasin ve imipenem, azlosilin veya amikasin ve enterokokları kaynaklı enfeksiyonlarda siprofloksasin ve ampisilin veya vankomisin kullanımı sonucu sinerjistik etkileşim görüldüğü ifade edilmektedir. Siprofloksasin ile amfenikoller ve siprofloksasin ile rifampin arasında in-vitro antagonistik etkileşimler görülmüştür (Eliopoulos ve Moellering,1996). Zorunlu anaerobik enfeksiyonlarda polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde antibakteriyel spektrumu genişletmek için metronidazol ile birlikte kullanılabilirler (Giguère ve Dowling 2013).

Simetidin; histamin-2 (H₂) reseptör antagonisttir. Genellikle histamin-2 (H₂) reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının, florokinolonların emilimi üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi yoktur. Ancak simetidin, tübüler sekresyonu inhibe edebileceği ve bu nedenle esas olarak böbrek yolla atılan florokinolonların (levofloksasin, siprofloksasin, lomefloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin) klerensini azalttığı ifade edilmiştir. Ancak yapılan bazı araştırmalarda moksifloksasin ve gatifloksasin de dahil olmak üzere florokinolonların renal ve toplam sistemik klerensinde simetidin veya diğer H₂-reseptör antagonistlerinden önemli oranda etkilenmediği ifade edilmiştir (Marchbanks 1993; Stein 1991; Fish 2001). Ayrıca simetidin kullanımı sitokrom P 450 enzim ailesinde inhibisyona neden olduğu ve karaciğer yoluyla atılan florokinolonların (pefloksasin) metabolizmasını engellediği ifade edilmektedir (Stein 1991; Sörgel ve ark 1992).

Metilksantin türevi ilaçlar; florokinolonları teofilin ve kafein dahil olmak üzere ksantin türevlerinin temizlenmesini engelleyebilir. Bu bir sınıf etkisi değildir; göreceli inhibitör kapasite, her florokinolonun sitokrom P450 (CYP) izoenzimi 1A2'ye olan spesifik afinitesine bağlıdır. Florokinolonlar, teofilin ile önemli ölçüde etkileşime girdikleri yaklaşık sıraya göre şu şekilde sıralanmıştır: enoksasin > siprofloksasin > norfloksasin > ofloksasin, levofloksasin, trovafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin. Enoksasin, teofilin metabolizmasında önemli değişikliklere neden olur ve teofilinin C_{max} ve AUC

değerlerini %240'a kadar artırır. Çok sayıda çalışmada siprofloksasin teofilin klerensini %25-30 oranında azaltmış ve teofilin plazma konsantrasyonlarını %308'e kadar artırmıştır (Robson 1992; Mizuki ve ark 1996; Fish 2001; Giguère ve Dowling 2013).

Varfarin; bazı florokinolon grubu antibiyotiklerin karaciğer mikrozomal enzimler üzerine inhibe edici etkiye sebep olduğu ve bu sayede varfarinin metabolizmasında yavaşlamaya ve terapötik etkisinde artışa neden olabileceği ifade edilmiştir. Ancak florokinolon-varfarin etkileşimlerini açıklanması için yapılan araştırmaların bazılarında kayda değer bir ilerleme alınmadığı ifade edilmiştir. Bu durumunda asıl sebeplerinden biri olarak florokinolon grubu antibiyotiklerin varfarin etkili izomerleri olan S-enantiyomerinin temizlenmesini etkilemeden sadece R-enantiyomerinin metabolizmasını artırmaktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Aynı durum levofloksasin, trovafloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin, gatifloksasinin ve siprofloksasin uygulaması sonrasında da benzer durum gözlenmiş ve etkileşimin klinik açıdan önem arz etmediği ifade edilmiştir. Her ne kadar varfarin ile florokinolonlar arasında anlamlı farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler kayıt edilmemiş rağmen klinik vakalarda eş zamanlı kullanım sonrasında antikoagülasyonunu yakından izlenmesi gerekebilir (Jolson ve ark 1991; Fish 2001; Carroll ve Carroll 2008).

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar; bazı NSAİİ ilaçlar ile florokinolon grubu antibiyotikler birlikte kullanıldıklarında nöbetlere sebep olduğu ifade edilmiştir. Gelişen nöbetlerin muhtemelen GABA reseptörlerinin florokinolonlar tarafından rekabetçi inhibisyonunun NSAİİ'lerin güçlendirmesinden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. Ancak bu etkileşim deney hayvanlarında kayıt edilmesine rağmen insanlarda yapılan herhangi bir bildirim yoktur. Bu nedenle NSAİİ ile florokinolon grubu antibiyotikler arasında farmakokinetik önemli etkileşimler bulunabileceğinin söylenmesi oldukça zordur (Sarro ve Sarro 2001; Fish 2001). NSAİİ ile birlikte florokinolon grubu antibiyotiklerin kullanılması florokinolonların eğri altında kalan alanında artmaya, yarılanma ömründe uzamaya, klirensinde azalmaya neden olabileceği ve bu şekilde terapötik etkinliğinde net bir artış olabileceği ifade edilmiştir (Altan ve ark. 2020).

Probenesid; florokinolon grubu antibiyotikler renal tübüler sekresyonu inhibe ederek insanlarda siprofloksasinin renal klirensini önemli oranda azalttığı ifade edilmiştir (Jaehde ve ark 1995; Landersdorfer ve ark 2010; Giguère ve Dowling 2013)

Toksisite ve istenmeyen etkiler;

Florokinolon grubu antibiyotikler nispeten diğer antibiyotik gruplara göre güvenli olarak ifade edilmektedir. Tedavide kullanılan dozlarda uygulandıklarında bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem ile ilgili istenmeyen etkilere neden olabilir (Giguère ve Dowling 2013). Buna ek olarak florokinolon grubu antibiyotiklerin atipik olarak eklem kıkırdağında dejenerasyona, retinal hasara, nörolojik hasara, ışığa duyarlılığa, aşıl tendonu kopmasına, karaciğer hasarına ve kolite sebep olabilir (Wiebe ve Hamilton 2002; Burkhardt et al., 1992; Van Cutsem et al., 1990; Barr ve ark., 2012).

Eklem kıkırdağında dejenerasyon; bu yan etki yeni doğan ve gençlerde yüksek doz tek ve tekrarlayan uygulamalar sonrasında gözlemlendiği ifade edilir (Burkhardt ve ark., 1992; Vivrette ve ark., 2001; Yazar 2023). Oluşturan bu yan etkinin tendon hücrelerinde monosakkarit içeriğinin azalmasında ve proteoglikan sentezinde yer alan glikozilasyon düzeyindeki değişmeden kaynakladığı ifade edilmiştir (Yoon ve ark., 2004). Köpek yavrularında yüksek dozda ve atlarda tekrarlı uygulamalar sonrasında eklem hasarının görüldüğü ifade edilmesine (Burkhardt ve ark. 1992; Vivrette ve ark., 2001) rağmen koyunlarda yapılan araştırmalarda enrofloksasinin 14 gün boyunca 10 mg/kg dozunda kullanılması sonrasında eklemde herhangi bir yan etkiye sebep olmadığı ifade edilmiştir (Coşkun ve ark 2018).

Retinal hasar; özellikle enrofloksasine karşı kedilerde görülmektedir. Bunun dışında yer alan orbifloksasin, marbofloksasin ve pradofloksasin ile ilgili yapılan araştırmalarda retinaya herhangi bir istenmeyen etkiye sebep olmadığı ifade edilmektedir (Wiebe ve Hamilton 2002; Giguère ve Dowling 2013; Coşkun ve Yazar 2020). Diğer hayvan türlerinde retinal hasar ile ilgili kaynak oldukça sınırlıdır. Kedilerde enrofloksasin kullanımı sonrasında 2. gün pupillada genişleme

ve 12.gün akut körlük görüldüğü ifade edilir (Wiebe ve Hamilton 2002). Kediler 20 mg/kg dozunda günde bir defa enrofloksasin kullanıldığında retinal hasar oluşabileceği ancak oluşması için bazı hazırlayıcı faktörlerinin olması gerektiği ifade edilmiştir. Retinal hasar oluşunda hazırlayıcı faktörler; enrofloksasin ve/veya metabolitlerinin zamana bağlı olarak yüksek konsantrasyonda birikmesinden kaynaklı olabilir. Ayrıca yaşın ilerlemesi, kronik hastalıkların varlığı, damar içi yüksek dozda uygulanması, UV ısınlara uzun süre maruziyet, ilaçlar arasında etkileşimler ve enrofloksasin plazma konsantrasyonunun yüksek olması önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Wiebe ve Hamilton 2002; Messias ve ark., 2008).

Nörolojik hasar; florokinolon grubu antibiyotiklerin yapısında bulunan C-7 süstitüentinin, gamma amino bütirik asidin reseptörlerini inhibe edilmesinden kaynaklı nörojenik belirtiler ortaya çıktığı bildirilmiştir (Kamath 2013, Xiao ve ark 2018). Nörolojik yan etkileri nöbetler, baş dönmesi, ataksi, uykusuzluk, huzursuzluk, somnolans ve titremeye sebep olabilir (Wiebe ve Hamilton 2002). Florokinolonlar, merkezi sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri raporlanan klinik çalışmalara dayanarak trovafloksasin> norfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin> sparfloksasin> siprofloksasin> ofloksasin> levofloksasin sınıflandırılmıştır (Fish 2001). Veteriner hekimlikte enrofloksasin ile tedavi edilen at, kedi ve köpeklerde nörolojik yan etkilerinin görüldüğü ifade edilirken, beşerî hekimlikte siprofloksasin, levofloksasin ve ofloksasinde görülebileceği belirtilmiştir (Kamath 2013; Wiebe ve Hamilton 2002). Nörolojik yan etkiler için risk faktörleri arasında ileri yaş, merkezi sinir sistemi bozukluğu varlığı, böbrek fonksiyon bozukluğu ve ilaç-ilaç etkileşimleri yer almaktadır (Kamath 2013). Epilepsi hastası köpeklerde enrofloksasin uygulaması nöbetlerin sıklığı ve yoğunluğunda artışa sebep olduğu ifade edilmiştir (Van Cutsem ve ark., 1990). Ayrıca kan-beyin bariyerini enrofloksasin uygulaması sonrasında ortaya çıkan majör metaboliti olan

siprofloksasine göre yüksek oranda geçtiği için, insanlarda halüsinasyonlara neden olabilir (Wiebe ve Hamilton 2002).

Diğer istenmeyen etkiler; fotosensitivite ve aşıl tendonsunda yırtılma florokinolon grubu antibiyotikler ile ilişkilendirilmesine rağmen hayvanlarda bu durum ile ilgili herhangi bir bildirim bulunmamaktadır (Giguère ve Dowling 2013, İbbotson 2022). Ayrıca tübüler endotel çeperinde hafif interstisyel enflamasyonu florokinolon komplekslerinin çökelmeye ve obstrüktif üropatiye yol açan kristalüri sebep olabileceği ifade edilmiştir (Campbell ve ark. 2023).

SONUÇ

Florokinolon grubu antibiyotikler veteriner sahada sıklıkla kullanılan antibiyotik grupları arasında yer almaktadır. Etki spektrumunun geniş olması ve yan etki profilini diğer antibiyotiklere göre az olmasından dolayı kullanımı tercih edilir. Ancak kullanımı ile ilaç-ilaç etkileşimler ve istenmeyen etkilerin görebileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle +2 yüklü metal iyonları, simetidin, probenesid, metilksantin türevi ilaçlar, varfarin, NSAİİ ve diğer bazı ilaçlar ile florokinolon grubu antibiyotikler arasında önemli etkileşimler söz konusudur. Klinik vakalarda kullanılacak zaman hayvanın türü, yaşı, cinsiyeti ve klinik tablo hastaları etkileşime duyarlı kılabilceğinden dikkatli olunması lazımdır.

KAYNAKÇA

- Altan, F., Corum, O., Yildiz, R., Eser Faki, H., Ider, M., Ok, M., & Uney, K. (2020). Intravenous pharmacokinetics of moxifloxacin following simultaneous administration with flunixin meglumine or diclofenac in sheep. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 43(2), 108-114.
- Blondeau, J. M. (2004). Fluoroquinolones: Mechanism Of Action, Classification, And Development Of Resistance. *Survey Of Ophthalmology*, 49(2), S73-S78
- Brar, R. K., Jyoti, U., Patil, R. K., & Patil, H. C. (2020). Fluoroquinolone Antibiotics: An Overview. *Adesh University Journal Of Medical Sciences & Research*, 2(1), 26-30.
- Carroll, D. N., & Carroll, D. G. (2008). Interactions between warfarin and three commonly prescribed fluoroquinolones. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(5), 680-685.
- Coşkun, D., & Yazar, E. Kedi Ve Köpeklerde Pradofloksasin Kullanımı. MAS 13th International European Conference on Mathematics, Engineering, Natural and Medical Sciences. Pp: 50-56.
- Coskun, D., Parlak, K., Dik, B., Faki, H. E., Bahcivan, E., Yazar, E., & Er, A. (2018). Effect Of Enrofloxacin On The Joint Fluid/Blood Oxidative Status And Organ Damage Markers. *Annual Research & Review In Biology*, 1-7.
- Ferrero L, Et Al. 1994. Cloning And Primary Structure Of Staphylococcus Aureus DNA Topoisomerase IV: A Primary Target Of Fluoroquinolones. *Mol Microbiol* 13:641.
- Fish, D. N. (2001). Fluoroquinolone Adverse Effects And Drug Interactions. *Pharmacotherapy: The Journal Of Human Pharmacology And Drug Therapy*, 21(10P2), 253S-272S.
- Fukuda, H., Kishii, R., Takei, M., & Hosaka, M. (2001). Contributions Of The 8-Methoxy Group Of Gatifloxacin To Resistance Selectivity, Target Preference, And Antibacterial Activity Against Streptococcus Pneumoniae. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 45(6), 1649-1653.
- Hoshino K, Et Al. 1994. Comparison Of Inhibition Of Escherichia Coli Topoisomerase IV By Quinolones With DNA Gyrase Inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 38:2623.
- Ibbotson, S. H. (2022). Drug-Induced Photosensitivity. In *Drug Eruptions* (Pp. 203-210). Cham: Springer International Publishing.

- Jaehde, U., Sörgel, F., Reiter, A., Sigl, G., Naber, K. G., & Schunack, W. (1995). Effect of probenecid on the distribution and elimination of ciprofloxacin in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 58(5), 532-541.
- Jolson, H. M., Tanner, L. A., Green, L., & Grasela, T. H. (1991). Adverse reaction reporting of interaction between warfarin and fluoroquinolones. *Archives of internal medicine*, 151(5), 1003-1004.
- Kaatz GW, Seo SM. 1998. Topoisomerase Mutations In Fluoroquinolone-Resistant And Methicillin-Susceptible And Resistant Clinical Isolates Of *Staphylococcus Aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 42:197.
- Kamath, A. (2013). Fluoroquinolone Induced Neurotoxicity: A Review. *Journal Of Advanced Pharmacy Education & Research* Jan-Mar, 3(1).
- Kato J, Et Al. 1990. New Topoisomerase Essential For Chromosome Segregation In *E. Coli*. *Cell* 63:393.
- Kato J, Et Al. 1992. Purification And Characterization Of DNA Topoisomerase IV In *Escherichia Coli*. *J Biol Chem* 267:25676.
- Landersdorfer, C. B., Kirkpatrick, C. M., Kinzig, M., Bulitta, J. B., Holzgrabe, U., Jaehde, U., ... & Sörgel, F. (2010). Competitive inhibition of renal tubular secretion of ciprofloxacin and metabolite by probenecid. *British journal of clinical pharmacology*, 69(2), 167-178.
- Marchbanks, C. R. (1993). Drug-Drug Interactions With Fluoroquinolones. *Pharmacotherapy: The Journal Of Human Pharmacology And Drug Therapy*, 13(2P2), 23S-28S.
- Mather, R., Karenchak, L. M., Romanowski, E. G., & Kowalski, R. P. (2002). Fourth Generation Fluoroquinolones: New Weapons İn The Arsenal Of Ophthalmic Antibiotics. *American Journal Of Ophthalmology*, 133(4), 463-466.
- Mizuki, Y., Fujiwara, I., & Yamaguchi, T. (1996). Pharmacokinetic interactions related to the chemical structures of fluoroquinolones. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 37(suppl_A), 41-55.
- Pham, T. D., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. (2019). Quinolone Antibiotics. *Medchemcomm*, 10(10), 1719-1739.
- Robson, R. A. (1992). The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. *The American journal of medicine*, 92(4), S22-S25.
- Sarro, A. D., & Sarro, G. D. (2001). Adverse reactions to fluoroquinolones. An overview on mechanistic aspects. *Current medicinal chemistry*, 8(4), 371-384.
- Sörgel, F., Granneman, G. R., Stephan, U., & Locke, C. (1992). Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of temafloxacin. *Clinical pharmacokinetics*, 22, 75-82.

- Stein, G. E. (1991). Drug interactions with fluoroquinolones. *The American journal of medicine*, 91(6), S81-S86.
- Wiebe, V., & Hamilton, P. (2002). Fluoroquinolone-Induced Retinal Degeneration In Cats. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 221(11), 1568-1571.
- Xiao, C., Han, Y., Liu, Y., Zhang, J., & Hu, C. (2018). Relationship Between Fluoroquinolone Structure And Neurotoxicity Revealed By Zebrafish Neurobehavior. *Chemical Research In Toxicology*, 31(4), 238-250.
- Yazar E 2023. Kemoterapötikler, in: *Veteriner İlaç Rehberi ve Tedavi El Kitabı*, Ed: Yazar E, Nobel tıp kitabevi, İstanbul, Türkiye
- Zechiedrich EL, Cozzarelli NR. 1995. Roles Of Topoisomerase IV And DNA Gyrase In DNA Unlinking During Replication In *Escherichia Coli*. *Genes Develop* 9:2859.

BÖLÜM 10

TÜRKİYE'DE SIĞIRLARDA *Fasciola hepatica* YAYGINLIĞI

Doç. Dr. Burçak ASLAN ÇELİK¹, Doç. Dr. Özgür Yaşar ÇELİK²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454253>

¹ Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Siirt University, Siirt. burcakaslan@siirt.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-0130-970X>

² Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Siirt University, Siirt. oyc@siirt.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-6365-2688>

1. Giriş

Türkiye’de sığır yetiştiriciliği, hayvancılık sektörünün önemli bir kolunu oluşturmaktadır. Paraziter hastalıklar hayvan sağlığını ciddi şekilde tehdit etmekte, dolayısıyla verim düzeyi düşük olan hayvanlarımızda ekonomik kayıpların daha fazla olmasına neden olmaktadır (Sevimli ve ark., 2005).

Karaciğer kelebekleri dünyanın birçok bölgesinde endemik olarak görülen, hayvanlarda ve insanlarda fasciolosis hastalığına neden olan yassı helmintlerdir (Bekele & Getachew, 2010; Çelik & Çelik, 2018; Dutra ve ark., 2010; Elliott ve ark., 2015; Rapsch ve ark., 2006). Çiftlik hayvanlarının birçok paraziter problemi arasında fasciolosis, özellikle koyun ve sığır olmak üzere hayvansal üretimde doğrudan veya dolaylı ekonomik etki yaratan önemli bir hastalıktır (Bekele & Getachew, 2010; Berhe ve ark., 2009; Dutra ve ark., 2010). *Fasciola hepatica* ve *Fasciola gigantica* ruminantlarda hastalık ve ölümlerden sorumlu en yaygın iki fasciola türüdür. *Fasciola gigantica* tropik ve subtropik bölgelerde, *Fasciola hepatica* ise ılıman bölgelerde yaygın olarak görülmektedir (Ardo ve ark., 2013). Bu hastalığın dünya çapında yıllık 3.2 milyar dolarının üzerinde bir ekonomik kayba yol açtığı bildirilmektedir (Kurnianto ve ark., 2022). *Fasciola hepatica* kozmopolit bir dağılıma sahiptir ve yaşam döngüsünü tamamlamak için uygun bir ara konağın (tatlı su salyangozları) varlığına ihtiyaç duymaktadır (Bekele & Getachew, 2010; Perazzo, 2012)

1.1. Klasifikasyon

Filum Platyhelminthes, Sınıf Digenea (Van Beneden, 1858), Üst takım Anepitheliocystidia (La Rue, 1957), Takım Echinostomatida, Familya Fasciolidae (Railliet, 1895), Cins *Fasciola* (Linnaeus, 1758), Tür *hepatica* (Perazzo, 2012).

1.2. Morfoloji

Halk arasında yaprak kelebeği veya karaciğer kelebeği olarak da bilinen *Fasciola hepatica*'nın uzunluğu 20-35 mm, genişlikleri 8-13 mm kadar olup yaprak şeklinde dorsoventral basıktır. Koni şeklinde bir çıkıntı ve bir çift "omuz" ile anteriorda daha geniştir. Arkaya doğru gittikçe vücut kenarları birbirine yaklaşmaktadır. Ağız çekmeni ön taraftaki koni benzeri çıkıntının ucunda bulunur. Bunu farinks, özefagus ve dallanmış bağırsaklar takip eder. Acetabulum adı verilen karın çekmeni nispeten daha büyük olup iki omuz hizasında ve orta hatta yer alır. Bu çekmenin hemen önünde sirus kesesi bulunur. Bağırsak sekumları oldukça fazla dallanmıştır. Testisler büyük çok dallara ayrılmıştır. Her testisten iki sperm kanalı çıkar ve seminal veziküle gider seminal sıvıyı içeren sakküler bir yapı olan sirus kesesinden geçer. Daha küçük dallara ayrılmış ovaryum karın çekmeninin biraz arkasında sağ tarafta bulunur. Sirus kesesi ve ovaryum arasında dolanan uterus kısadır. Tegument, boyut ve dağılım açısından farklılık gösteren çıkıntılı dikenlerle kaplıdır. Yumurtalar oval ve sarı renklidir ve bir kutbunda kapak vardır. Boyutları ortalama 130-150 x 63-90 µm'dir (Doğanay & Yıldız, 2018; Perazzo, 2012; Şenlik, 2013; Tınar, 2006; Vuruşaner, 2003).

1.3. Sonkonaklar

Başta koyun keçi sığır, manda gibi ruminantlar olmak üzere insanlar ve çok çeşitli memelilerin safra kanallarında parazitlenir (Doğanay & Yıldız, 2018; Tınar, 2006).

1.4. Arakonaklar

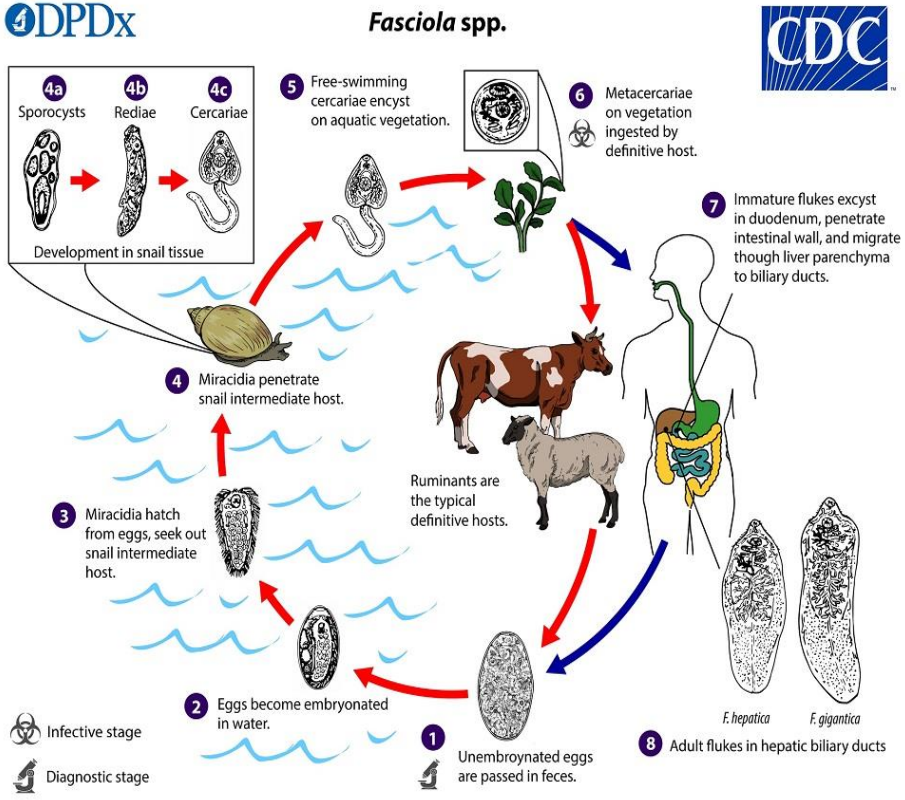
Fasciola türleri indirekt gelişen trematodlardır. Gelişmelerinde bir arakonak olması gerekir. Bu ara konakların gelişmesine uygun olmayan bölgelerde fasciolosis görülmemektedir. Arakonaklar *Lymnea* cinsindeki sümüklü böceklerdir. *Fasciola hepatica*'nın avrupa kırasındaki en önemli arakonağı *Lymnea truncatula*'dır. Bunların yanında *Radix*, *Galba*, *Stagnicola*

ve Fossaria cinslerinde yer alan bazı türlerde arakonak olarak bildirilmektedir. Arakonak sümüklüler ülkelere ve bölgelere göre farklılık gösterir. Çamur salyangozu olarak da bilinen Lymnea truncatulanın kabuğu 6-8 mm yüksekte olup bazıları 12-13 mm ye ulaşabilmektedir. Genişliği ise 3-5 mm dir. Kabuğunda saat yönünde ilerleyen 5 kıvrım vardır.Kabuğun rengi çamur rengindedir. Bu salyangozlar 50cm'yi geçmeyen sularda, organik maddler bakımından zengin, pH'sı 6.8-7.8 arasındaki sulu veya nemli toprakları tercih eder. (Güçlü, 2003; Şenlik, 2013; Tınar, 2006).

1.5. Yaşam Döngüsü

Karaciğerde erişkin halde bulunan fasciolaların yumurtası safra ile bağırsaklara oradan da dış ortama atılır. Yumurta içerisinde uygun iklim koşullarında ilk larva evresi olan miracidium oluşturur. Dışkı ile atılan yumurtaların gelişmesi üzerine çevre ısı, nem ve oksijen basıncı gibi çeşitli faktörler etkilidir. Optimum sıcaklık olan 22-26 °C'de yumurtanın gelişimi 10 gün sürer. Işığın uyarıcı etkisiyle miracidium proteolitik yapıda bir enzim salgılayarak kapağı yapıştıran maddeyi eriterek yumurtayı terk eder. Miracidium önden geniş, 130 µm uzunluğunda ve 28 µm genişliğindedir, kirpikli bir tegument ile kaplıdır ve bir çift göz lekesine ve vücudun ön ucunda ara konağa nüfuz etmek için kullanılan konik bir papillaya sahiptir. Miracidiumun kısa süre içerisinde uygun arakonağı bulması gerekmektedir. Bir salyangoz bulamayanlar genellikle 24 saat içinde ölür. Miracidium tarafından salgılanan proteolitik enzimler sayesinde arakonağın dokularını delerek salyangozun içine girmektedirler. Salyangozun epidermisi altına geçtikten sonra genç sporocyst haline gelirler. Daha sonra sporocyst içerisinde bulunan germinal hücreler çoğalarak gruplar oluşturmakta bunlardan da rediler meydana gelmektedir. Rediler gelişip büyüdükçe sporokisti patlatır ve böylece serbest kalır. Her bir redinin içerisinde 16-20 adet yuvarlak germinal hücre bulunmakta olup bunlardan serkerlerin meydana geldiği bildirilmiştir. Rediler içerisinde oluşan disk şeklindeki ve kuyruğa sahip serkerler gelişimlerini

tamamlandıktan sonra redinin genital deliğinden çıkıp salyangozun dokularını geçerek epidermisi de deldikten sonra ara konağı terk eder. Serkerler salyangozdan çıktuktan sonra yatay ve dikey olarak yüzmeye başlamakta uygun bir bitki bulduğunda karın çekmeni ile oraya yapışmakta ve 2-3 gün içerisinde kuyruklarını kaybederek kist haline dönüşmekte metaserkerler oluşmaktadır. Son konaklar enfektif metaserkeri taşıyan otları yiyecek veya su yüzeyindekileri içerek enfekte olurlar. Bağırsaklarda kistten kurtulan genç kelebekler bağırsak dokularını delerek peritona oradan da karaciğere doğru göç ederler. Karaciğere ulaşan parazitler kapsülü delerek parankime geçer ve 6-8 hafta boyunca parankim boyunca tünel açarak büyür ve dokuyu tahrip eder. Daha sonra küçük safra kanallarına girerler ve daha büyük kanallara ve bazen de safra kesesine göç ederler, burada olgunlaşırlar ve yumurta üretmeye başlarlar. Tüm bir yaşam döngüsünün tamamlanması için gereken minimum süre ~17 haftadır (Şekil 1) (Ballweber, 2022; Perazzo, 2012; Şenlik, 2013).



Şekil 1. Fascioliasis yaşam döngüsü (CDC, 2019)

1.6. Patogenez

Sığırlar *Fasciola hepatica* enfeksiyonuna karşı koyun ve keçilerden daha dirençlidir. Sığırlarda genellikle kronik form görülmektedir ancak özellikle buzağılarda enfeksiyöz doz yüksek olduğunda akut ve subakut formlar ortaya çıkabilir (Perazzo, 2012). Sığırlarda fasciolosisin klinik bulgularının görülebilmesi için bu hayvanların binden fazla metaserkerle enfekte olmaları gerekir. *Fasciola* türleri konakçılara mekanik etki, toksik etki, kan kaybı ve enfeksiyonlara neden olarak zarar verirler (Doğanay & Sarımehtetoğlu, 2003). Karaciğerdeki göç fazı sırasında, parankimal yıkım, göç eden parazitlerin doğrudan aktivitesinden kaynaklanır. Konakçının enflamatuvar yanıtı da tünel açan kurdun ardından dokuda hücresel infiltrasyonla sonuçlanır

ve ağır enfeksiyonlarda yaygın fibrozisle sonlanır (Mitchell, 2002). Parankim içerisinde göç eden parazitler salgıladıkları kollajenaz ve tiolproteaz gibi proteolitik enzimlerle karaciğer hücreleri ile kan damarlarını parçalayarak kanama ve doku harabiyetine neden olmaktadır (Şenlik, 2013). Parazitlerin ekskresyon ve sekresyon ürünleri sonucu toksik etki oluşurken, parazitlerin kan emmesi ve karaciğerde oluşturdukları travmalar sonucu kan kaybı oluşmaktadır (Doğanay & Sarımehmetoğlu, 2003). Parazitlerin büyük hepatik kan damarlarından herhangi birine göç etmesi, bu damarların yırtılmasına ve ardından ciddi ve bazen ölümcül kanamalara neden olabilir. Kronik fasciolosisdeki başlıca patolojik bulgu hepatik fibrozis (veya siroz) gelişimi ve safra kanallarının kalınlaşmasıdır (Mitchell, 2002). Genç parazitlerin göçleri sırasında parankimada zararsız olarak bulunan sporlanmış anaerob bakterilerin aktif hale geçmeleri sonucu sekonder enfeksiyonlar şekillenebilmektedir (Doğanay & Sarımehmetoğlu, 2003). Ani veya hızlı ölüm karaciğerde çok sınırlı parazit hasarına rağmen ortaya çıkabilen genel bir toksemiden kaynaklanmaktadır (Mitchell, 2002).

1.7. Klinik Bulgular

Sığırlar koyun ve keçilere göre fasciolosis'e daha dayanıklıdır. Saha şartlarında sığırlarda akut fasciolosis sıklıkla meydana gelmez. Çoğunlukla kronik fasciolosis şekillenir ve en sık kış ve erken ilkbaharda görülür (Mitchell, 2002). Genç sığırlarda fazla miktarda metaserker alımı ile seyrekte olsa akut enfeksiyonlar görülebilir. Sığırlarda enfeksiyon çoğunlukla kronik karakterde olup bu durumda konakta bulunan parazitlerin tamamı erişkin olduğu için yapılan dışkı muayenelerinde yumurtaları görebilmek mümkündür (Burgu & Öge, 2003; Perazzo, 2012; Şenlik, 2013). Akut hastalık, kısa bir süre içinde çok sayıda metaserker (genellikle >2.000) alınmasından 2-6 hafta sonra ortaya çıkar. Subakut hastalıkta, çok sayıda (500-1.500) metaserker daha uzun süreler boyunca yutulur. Geniş karaciğer hasarı olan vakalarda bile hayatta kalma süresi daha uzundur (7-10 hafta), ancak hemoraji ve anemi nedeniyle ölümler

meydana gelir. Kronik fascioliasis her mevsimde ortaya çıkabilir, ancak öncelikle geç sonbahar ve kış aylarında kendini gösterir. Çok daha uzun süreler boyunca orta sayıda (200-500) metaserkarya yutulması sonucu ortaya çıkar (Bekele & Getachew, 2010). Anemi 14. Haftadan itibaren parazitlerin safra kanallarında bulunduğu dönemde görülmekle beraber hafif enfeksiyonlarda belirgin olmayabilir. Bir kurdun neden olduğu kan kaybının 0,2-0,5 ml/gün olduğu tahmin edilmektedir (Perazzo, 2012). Kilo kaybı, anemi, iştahsızlık, hipoalbuminemi, hiperglobulünemi, eozinofili submandibula ya da vücudun alt bölgelerinde ödemler görülse de çoğu asemptomatiktir. Et, süt ve döl veriminde düşüşler görülür. Şiddetli enfeksiyonlarda safra kanallarında oluşan kalsifikasyon ve fibrozis sonucunda parazitlerin yaşam ortamı bozulmaktadır (Bekele & Getachew, 2010; Burgu & Öge, 2003; Kaplan & Başpınar, 2009; Şenlik, 2013). Bununla birlikte, diğer patojenlere (örneğin, Salmonella spp) karşı bağışıklıkları azalabilir. Sığırlarda, enfeksiyondan 5-6 ay sonra başlayan kısmi bir kazanılmış direnç gelişir (Bekele & Getachew, 2010).

1.8. Tanı

Hastalığın yaygın olduğu bölgelerde mera durumu, iklim şartları, arakonak salyangozların varlığı, klinik belirtiler ve anemi tanıda önemli ipuçları verir (Şenlik, 2013). Fasciolosis'te tanı klinik ve otopsi bulguları, dışkı muayene yöntemleri (Benedek, Çnko sülfat, Stoll) biyokimyasal analizler, görüntüleme teknikleri ve serolojik yöntemlerle (ELISA, IHA, WB) yapılmaktadır (Öge & Gönenç, 2003; Şenlik, 2013). Fasciolosis'ten şüpheleniliyorsa, taze karkasların otopsi muayenesi en iyi teşhis yöntemidir. Postmortem muayene, kara hastalık veya parazitik gastroenterit gibi eş zamanlı hastalıklardan kaynaklanan lezyonları da belirleyecektir (Mitchell, 2002). Geleneksel olarak teşhis dışkı örneklerinin koprolojik analizlerine dayanır. Ancak bu metodoloji, prepatent dönemde veya hayvanların düşük parazit yükü taşıdığı durumlarda yetersiz kalmaktadır (Perazzo, 2012; Şenlik, 2013). Canlı hayvanda, karaciğer enzim seviyelerinin (aspartat aminotransferaz ve glutamat

dehidrogenaz) yükselmesi, enfeksiyondan iki ila üç hafta sonra akut fasiolozun teşhisi için yararlı olabilirken, yüksek L-gama glutamil transferaz seviyeleri, safra kanallarında yetişkin parazitler mevcut olduğunda kronik hastalığı gösterebilir. ELISA dahil olmak üzere kan örnekleri üzerinde yapılan çeşitli serolojik teknikler, F hepatica'ya karşı antikorları yüksek düzeyde özgüllükle tespit etmek için kullanılabilir (Ballweber, 2022; Mitchell, 2002).

1.9. Tedavi

Fasciola türlerine karşı farklı ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçların çoğu yetişkin parazitlere etkilidir. Genç dönemler için triklabendazol ve diamfenetid etkili olmaktadır (Şenlik, 2013).

Tablo 1. Fasciolosi tedavisinde kullanılan ilaçlar (Şenlik, 2013).

Etken madde	Doz (mg/kg)	Veriliş yolu
Triclabendazol*	12	Oral
Rafoxamid	7.5	Oral
Oksiklozanid	10-15	Oral
Meniclofolan	3	Oral
Clorsulun*	7	Oral
Albendazole	15	Oral
Oxfendazole	15	Oral
Netobimin	20	Oral

*: Laktasyondaki hayvanlarda kullanılması önerilmez

1.10. Kontrol

Epidemiyolojik koşulların karmaşıklığı, parazitin yaşam döngüsü ve diğer özellikleri nedeniyle eradikasyonun gerçekleştirilmesi zordur. Bununla birlikte, bazı temel hususlar dikkate alınarak kontrol sağlanabilir (Perazzo, 2012). Fasciolosis kontrolünde başvurulan başlıca yöntemler konaktaki parazitlerin ilaç kullanmak suretiyle yok edilmesi, ara konaklar ile mücadele ve son konakların enfekte alanlara girmesinin önlenmesidir. Çiftlik hayvanlarında kontrol amacıyla en çok başvurulan ve en yaygın kullanılan yöntem

antelmintiklerle tedavidir (Şenlik, 2013). Antelmintiklerin kullanımı hastalığın kontrolünde en etkili yöntemdir (Perazzo, 2012). Geniş salyangoz habitatlarının kalıcı olarak ortadan kaldırılması için en iyi uzun vadeli yöntem drenajdır, ancak bu çok pahalıya mal olabilir. Salyangoz habitatının lokalize olduğu durumlarda, ıslak alanların çitle çevrilmesi ya da riskin yüksek olduğu dönemlerde otlatmadan kaçınılması enfeksiyonu azaltacaktır (Mitchell, 2002). Diğer bir alternatif ise salyangoz popülasyonunu kontrol etmek için önemli ölçüde etkili olduğu gösterilen yumuşakça ilaçlarının kullanılmasıdır, ancak doğal çevreyi kirletme riski ve salyangozların yeniden çoğalmak için yüksek ve hızlı üreme kapasitesi nedeniyle yaygın olarak kabul görmediği görülmektedir (Perazzo, 2012).

2. Türkiye’de Fascioliasis Yaygınlığı

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan bazı çalışmalarda sığırlarda fasciolosis prevalansı Avustralya (%81) (Elliott ve ark., 2015), Brezilya (%29.51) (Dutra ve ark., 2010), Etiyopya (%32.3) (Bekele & Getachew, 2010), Endonezya (%16.50) (Kurnianto ve ark., 2022), İran (%9) (Khademvatan ve ark., 2019), İsviçre (%18) (Rapsch ve ark., 2006), Nijerya (%21.8) (Ardo ve ark., 2013) ve Pakistan’daki (%25.46) (Khan ve ark., 2009) endemik bölgelerden bildirilmiştir.

Türkiye’nin farklı bölgelerinde helmintlerden ileri gelen hastalıklar yaygın olup ülke ekonomisine önemli kayıplar vermektedir. Bunlar arasında karaciğer trematodları önemli yer tutmaktadır (Değer ve ark., 1992).

Türkiye’de farklı illerde gerçekleştirilen çalışmalarda bölgenin iklim şartları, arakonak popülasyonu ve kullanılan teşhis yöntemi gibi faktörlere bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Türkiye’de gerçekleştirilen çalışmalarda; Ağrı’da %82.97 (Saltan & Taşçı, 2020), Adana’da %18 (Özver, 1990), Afyonkarahisar’da %4.60 (Sevimli ve ark., 2005), Elazığ %1.5 (Kaplan & Başpınar, 2009), Elazığ’da %60.5 (Simsek ve ark., 2007), Erzurum’da %5 (Altun & Sağlam, 2014), Erzurum’da %21 (Balkaya & Simsek, 2010),

Kayseri’de %69.2 (Yavuz ve ark., 2007), Kayseri’de %7.5-%65.2 (Yıldırım ve ark., 2007; Yıldırım ve ark., 2000), Malatya’da %5.45 (Kara ve ark., 2009), Nevşehir’de %3.03 (Şen ve ark., 2011), Samsun’da %15.43 (Celep ve ark., 1994), Siirt’te %11 (Çelik ve ark., 2019), Van’da %30.7 (Bostancı & Oğuz, 2017), Van’da %53.7 (Toparlak ve ark., 1989) ve Trakya (Tekirdağ, Kırklareli)’de %0.48 (Gargili ve ark., 1999) oranında pozitiflik tespit edildiği bildirilmiştir.

Tablo 2. Türkiye’de Sığırlarda *F.hepatica* yaygınlığı

İl	Muayene	Pozitif		Tespit edilen tür	References
	n	n	%		
Adana	48	9	18,75%	<i>F. hepatica</i>	(Özver, 1990)
Afyonkarahisar	1001	46	4,60%	<i>F. hepatica</i>	(Sevimli ve ark., 2005)
Ağrı	188	156	82,98%	<i>F. hepatica</i>	(Saltan & Taşçı, 2020)
Elâzığ	137583	2152	1,56%	<i>F. hepatica</i>	(Kaplan & Başpınar, 2009)
Elâzığ	200	121	60,50%	<i>F. hepatica</i>	(Simsek ve ark., 2007)
Erzurum	100	5	5,00%	<i>F. hepatica</i>	(Altun & Sağlam, 2014)
Erzurum	2088	439	21,02%	<i>F. hepatica</i>	(Balkaya & Simsek, 2010)
Kayseri	120	83	69,17%	<i>F. hepatica</i>	(Yavuz ve ark., 2007)
Kayseri	282	184	65,25%	<i>F. hepatica</i>	(Yıldırım ve ark., 2007)
Kayseri	200		%7.5	<i>Faciola spp.</i>	(Yıldırım ve ark., 2000)
Malatya	513	28	5,46%	<i>F. hepatica</i>	(Kara ve ark., 2009)
Nevşehir	198	6	3,03%	<i>F.hepatica</i>	(Şen ve ark., 2011)
Samsun	470	71	15,11%	<i>F. hepatica</i>	(Celep ve ark., 1994)
Siirt	380	42	11,05%	<i>F. hepatica</i>	(Çelik ve ark., 2019)
Tekirdağ Kırklareli	415	2	0,48%	<i>F. hepatica</i>	(Gargili ve ark., 1999)
Van	140	43	30,71%	<i>F. hepatica</i>	(Bostanci & Oğuz, 2017)
Van	495	266	53,74%	<i>F. hepatica</i>	(Toparlak ve ark., 1989)

Sonuç ve Öneriler

Yapılan çalışmalar Fascioliasis’in dünya çapında yaygın olduğunu göstermektedir. Sığırlarda subklinik enfeksiyonlara neden olan bu hastalığın beraberinde getirmiş olduğu verim kayıpları ve ayrıca kesim sonrası karaciğer

imhaları nedeniyle oldukça önemli ekonomik kayıplar şekillenebilmektedir. Hayvan sağlığı, halk sağlığı ve ekonomik kayıplar göz önüne alındığında oluşan riskleri kontrol altına almak için kapsamlı ve süreklilik arz eden çalışmaların yapılması, saha çalışmalarında dışkı muayenesinin yanında duyarlık ve özgüllüğü yüksek testlerin de kullanılması, hayvan sahiplerinin bilinçlendirilmesi, iyi mera yönetimi, meraya çıkan çiftlik hayvanlarına periyodik muayeneler ile birlikte ara konağın uygun kontrolünü, stratejik terapötik tedavinin takip edilmesi önerilmektedir.

3. Kaynaklar

- Altun, S., & Sağlam, Y. (2014). Pathological Examinations of Lesions Seen in Liver of the Cows Slaughtered in Erzurum Province. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 9(1), 7-15.
- Ardo, M., Aliyara, Y., & Lawal, H. (2013). Prevalence of bovine fasciolosis in major abattoirs of Adamawa State, Nigeria. *Bayero journal of pure and applied sciences*, 6(1), 12-16.
- Balkaya, İ., & Simsek, S. (2010). Prevalence and Economic Importance of Hydatidosis and Fasciolosis in Slaughtered Cattle in Erzurum Province of Turkey. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(5), 793-797.
- Ballweber, L. (2022). *Fasciola hepatica in Ruminants*. MSD Manual. Retrieved 23.11.2023 from <https://www.msdsvetmanual.com/>
- Bekele, M., & Getachew, Y. (2010). Bovine Fasciolosis. *Ethiopian Journal of Applied Science and Technology*, 1(1), 39-47.
- Berhe, G., Berhane, K., & Tadesse, G. (2009). Prevalence and economic significance of fasciolosis in cattle in Mekelle Area of Ethiopia. *Tropical Animal Health and Production*, 41, 1503-1504.
- Bostanci, A., & Oğuz, B. (2017). Copro-ELISA prevalence of *Fasciola hepatica* in cattle in Van, Turkey. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45, 1465.
- Burgu, A., & Öge, S. (2003). Klinik. In R. Tınar & M. Korkmaz (Eds.), *Fasciolosis* (pp. 120-133). Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no:18.
- CDC. (2019). *Fascioliasis*. <https://www.cdc.gov/dpdx/fascioliasis/index.html>
- Celep, A., Açıci, M., Çetindağ, M., & Gürbüz, İ. (1994). Samsun yöresi sığırlarında paraziter epidemiyolojik çalışmalar. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 7(5), 153-162.
- Çelik, Ö. Y., & Çelik, B. A. (2018). Investigation of the prevalence of *Fasciola hepatica* in small ruminants in the Siirt region, Turkey. *Iranian Journal of Parasitology*, 13(4), 627-631.
- Çelik, Ö. Y., Çelik, B. A., Irak, K., & Akgül, G. (2019). Assessment of prevalence of *Fasciola hepatica* and associated biochemical alterations in the cattle of Siirt province, Turkey. *Indian Journal of Animal Research*, 53(2), 260-263.
- Değer, S., Akgül, Y., Ağaoğlu, Z. T., & Taşçı, S. (1992). Van ve yöresinde *Fasciola gigantica*'dan ileri gelen Fascioliasis enfeksiyonlarının

- epidemiolojisi ve ekolojisi üzerine araştırmalar. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(1-2), 133-140.
- Doğanay, A., & Sarımehtemoğlu, H. (2003). Patojenite. In R. Tınar & M. Korkmaz (Eds.), *Fasciolosis* (pp. 107-118). Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no:18.
- Doğanay, A., & Yıldız, K. (2018). Trematoda. In A. Doğanay (Ed.), *Helmintoloji* (pp. 18-20). Nobel Tıp kitabevleri Ltd. Őti.
- Dutra, L., Molento, M., Naumann, C., Biondo, A., Fortes, F., Savio, D., & Malone, J. (2010). Mapping risk of bovine fasciolosis in the south of Brazil using Geographic Information Systems. *Veterinary parasitology*, 169(1-2), 76-81.
- Elliott, T., Kelley, J., Rawlin, G., & Spithill, T. (2015). High prevalence of fasciolosis and evaluation of drug efficacy against *Fasciola hepatica* in dairy cattle in the Maffra and Bairnsdale districts of Gippsland, Victoria, Australia. *Veterinary parasitology*, 209(1-2), 117-124.
- Gargili, A., Tüzer, E., Gülenber, A., Toparlak, M., Efil, İ., Keleş, V., & Ulutař, M. (1999). Prevalence of liver fluke infections in slaughtered animals in Trakya (Thrace), Turkey. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 23(2), 115-116.
- Güçlü, F. (2003). Arakonaklar. In R. Tınar & M. Korkmaz (Eds.), *Fasciolosis* (pp. 43-49). Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no:18.
- Kaplan, M., & Başpınar, S. (2009). Incidence of Fasciolosis in Animals Slaughtered in Elazığ During Last Five Years Period and its Economic Significance. *Fırat Tıp Dergisi*, 14(1), 25-27.
- Kara, M., Gıcık, Y., Sari, B., Bulut, H., & Arslan, M. (2009). A slaughterhouse study on prevalence of some helminths of cattle and sheep in Malatya Province, Turkey. *Journal of animal and veterinary advances*, 8(11), 2200-2205.
- Khademvatan, S., Majidiani, H., Khalkhali, H., Taghipour, A., Asadi, N., & Yousefi, E. (2019). Prevalence of fasciolosis in livestock and humans: a systematic review and meta-analysis in Iran. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 65, 116-123.
- Khan, M. K., Sajid, M. S., Khan, M. N., Iqbal, Z., & Iqbal, M. U. (2009). Bovine fasciolosis: prevalence, effects of treatment on productivity and

- cost benefit analysis in five districts of Punjab, Pakistan. *Research in veterinary Science*, 87(1), 70-75.
- Kurnianto, H., Ramanoon, S. Z., Aziz, N. A. A., & Indarjulianto, S. (2022). Prevalence, risk factors, and infection intensity of fasciolosis in dairy cattle in Boyolali, Indonesia. *Veterinary World*, 15(6), 1438.
- Mitchell, G. (2002). Update on fasciolosis in cattle and sheep. *In Practice*, 24(7), 378-385.
- Öge, H., & Gönenç, B. (2003). Tanı. In R. Tınar & M. Korkmaz (Eds.), *Fasciolosis* (pp. 136-142). Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no:18.
- Özver, İ. (1990). Adana et ve balık kurumunda imha edilen ruminant karaciğerlerinde görülen helmint türleri ve ekonomik önemleri. *Etilik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 6(6), 67-78.
- Perazzo, L. (2012). Fasciolosis. In R. Mendes (Ed.), *Ruminants, Anatomy, Behavior and Diseases* (pp. 39-53). Nova Science Publishers.
- Rapsch, C., Schweizer, G., Grimm, F., Kohler, L., Bauer, C., Deplazes, P., Braun, U., & Torgerson, P. R. (2006). Estimating the true prevalence of *Fasciola hepatica* in cattle slaughtered in Switzerland in the absence of an absolute diagnostic test. *International journal for parasitology*, 36(10-11), 1153-1158.
- Saltan, C., & Taşçı, G. T. (2020). Prevalence of Liver Trematode Infections in Cattle in the Province of Ağrı in Turkey. *Türkiye Parazitolojii Dergisi*, 44(3), 132-138.
- Sevimli, F., Köse, M., Kozan, E., & Doğan, N. (2005). Paramphistomiasis and Distomatosis in Cattle in the Afyon Province. *Turkiye Parazitol Derg*, 29(1), 43-46.
- Simsek, S., Risvanli, A., Utuk, A., Yuksel, M., Saat, N., & Koroglu, E. (2007). Evaluation of relationship between repeat breeding and *Fasciola hepatica* and hydatid cyst infections in cows in Elazig district of eastern Turkey. *Research in veterinary Science*, 83(1), 102-104.
- Şen, M., Yıldırım, A., Bişkin, Z., Düzlü, Ö., & İnci, A. (2011). The Investigation of Fasciolosis in Cattle by Copro-ELISA and Stool Examination Techniques Around the Derinkuyu Region. *Turkiye Parazitol Derg*, 35, 81-85.

- Şenlik, B. (2013). Fasciolosis. In M. Özcel (Ed.), *Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları cilt-1* (Vol. 1, pp. 165-177). Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını.
- Tınar, R. (2006). Trematoda. In R. Tınar (Ed.), *Helmintoloji* (Vol. 1, pp. 28-47). Nobel Yayın.
- Toparlak, M., Taşçı, S., & Gül, Y. (1989). Liver fluke infections in cattle slaughtered in Van abattoir. *AÜ Vet Fak Derg*, 36(2), 419-423.
- Vuruşaner, C. (2003). Taksonomi ve morfolojik özellikler. In R. Tınar & M. Korkmaz (Eds.), *Fasciolosis* (pp. 1-12). Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no:18.
- Yavuz, A., İnci, A., Yildirim, A., İca, A., & Düzlü, Ö. (2007). Distribution of *Fasciola hepatica* in Cattle. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(2), 96-102.
- Yıldırım, A., İca, A., Duzlu, Ö., & İnci, A. (2007). Prevalence and risk factors associated with *Fasciola hepatica* in cattle from Kayseri province, Turkey. *Revue de médecine vétérinaire*, 158(12), 613-617.
- Yıldırım, A., Kozan, E., Kara, M., & Öge, H. (2000). The prevalence of helminth infections in cattle raised in barns in Kayseri province. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 47(03), 333-337.

BÖLÜM 11

BAZI HAYVAN TÜRLERİNDE MELATONİN HORMONUNUN ÜREME AKTİVİTESİNE ETKİLERİ

Dr. Hülya GİRGIN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454271>

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni ve Hayvan Besleme Bölümü İzmir, Türkiye. hulya.girgin@deu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9692-8609

1. FOTOPERİYODİZM

Fotoperiyodizm; ışığa duyarlı birçok hayvan türünde; aydınlık ya da ışık sürelerinin uzunluğu, kısıllığı ya da karanlık süredeki farklılıkların reproduktif aktivitede uyarıcı ya da engelleyici etkilerin hepsine denilmektedir. Çoğu hayvan türünde kısırak, domuz, koyun, kedi gibi evcil memelilerde de seksüel döngü gün ışığındaki farklılıkların etkisi altındadır. Epifiz bezi hormonu olan melatonin hormonunun salınımı; koyun, kısırak, geyik ve hamster gibi bazı hayvan türleri üzerinde karanlık sürenin uzun olduğu süre içerisinde; bu karanlık süreç devam ettiği takdirde artmakta ve daha sonra bu artış belirli bir seviyeye geldikten sonra stabil bir seviyede kalmaktadır. Karanlık sürecin bitip, aydınlık sürecin başlamasıyla birlikte melatoninin sekresyonu hızlı bir şekilde azalarak en düşük seviyede kalmaktadır (Çevik ve Yurdaydın, 1998).

Günlerin kısaltmaya başlaması ile; koyunlarda seksüel sikluslar başlar. Seksüel siklus melatonin hormonu ile kontrol edilir ve bu hormonal mekanizma anöstrus ve aşım sezonlarında değişiklikler gösterir. Koyunların bu evrelerini çevresel faktörler etkilemekte ve kontrol etmektedir. Dolayısı ile mevsimsel üreme ile ilgili hormonal etki fotoperiyot ile olmaktadır (Uyar ve Alan, 2008).

2. MELATONİN HORMONU

Melatonin hormonu; vücutta dengeyi sağlayarak sirkadiyen ritmi düzenleyen, aynı zamanda antioksidan özelliğe sahip olan bir hormon olup, aynı zamanda bazı hayvan türlerinde de üreme döngüsünü başlatıcı ya da engelleyici etkiye sahiptir. Melatonin Epifiz bezinden karanlık ortamda salgılanır. Biyolojik faaliyetlerin düzenlenmesinde rol oynar. Örneğin; bağışıklık ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde etkili olup; uyku ve reproduktif aktivitelerde de etkisini göstermektedir (Salt ve ark, 2017).

Memelilerde günlük olarak belirli düzende, pineal bez tarafından salgılanan temel bir hormon olan melatonin, biyolojik saatin korunması, devamlılığı ve ritmin düzenlenmesinde görevlidir (Uyar ve Alan, 2008).

Melatonin hem yağda hem de suda çözünürlüğü yüksek olan, antioksidan enzimleri uyarıcı beyin dokusunu oksidatif hasardan koruyan yüksek bir bileşiktir (Günhan, 2021).

Sirkadiyen ritmi, mevsimsel üreme gösteren memelilerde aktiviteyi belirler. Melatonin hormonu; hayvanlarda stres ve üreme aktivitelerinde oldukça etkilidir (Engelhardt ve ark, 2019).

Melatonin; Epifiz bezin salgıladığı en önemli hormondur. Bu hormon genel olarak bütün canlı türlerinde geceleri salgılanmaktadır. Karanlık süre ya da geceleri ne kadar uzun olursa melatonin de o kadar fazla salgılanmış olur (Girgin ,2021).

Melatoninin kandaki yoğunluğu gece ve gündüz arasındaki farklılığa göre değişim gösterir. Buna bağlı olarak sirkadiyen ritminin ayarı belirlenmiş olur. Melatonin, hem uzun günlerde hem de kısa günlerde etkili olan türlere göre, üreme aktivitelerine engelleyici ya da uyarıcı etkide bulunur. Melatonin hormonu, Gonadotropik Hormon (GnRH) salgılanımını uyarır. Yaz mevsiminde gündüzlerin uzun olmasından dolayı; keçilerde ve koyunlarda melatonin hormonu ve buna bağlı olarak GnRH salgılanması gerçekleşmez. Geceleri yani karanlık dönemde ise ışık olmadığından melatoninin uyarımı engellenmiş olur. Bu yüzden geceleri melatonin hormonunun salgılanması ve dolayısı ile GnRH sekresyonunun uyarımı artmış. Gün ışığı ya da aydınlık - karanlık değişimler ışık gibi dışardan etki eden sinyaller endokrin sistemin işlevlerini etkiler. Gün ışığının azalmasıyla; koyunlarda ve keçilerde GnRH nın salgılanması ile östrus döngüsünün başlamasını belirler. GnRH salgılanması gün ışığı miktarı arttıkça azalır, östrus siklusu için gerekli olan; FSH ve LH ön hipofizden yeterli miktarda salgılanmaz. Dolayısı ile bu hayvanlar mevsimsel anöstrus gösterirler. Gün ışığı miktarı az olan sonbahar mevsiminde; GnRH salgılanması daha fazla olur, FSH ve LH salgılanması artar ve yeniden östrus siklusu başlar. Erkek hayvanlarda düşük testis fonksiyonunun oluşumu, melatoninin üreme mevsiminin olmadığı dönemlerde; Gonadotropin sentezinin sekresyonunun azalmasının ve GnRH salgılanmasının engelleyici etkisindedir.

Ayrıca hipofiz bezinden prolaktin hormonunun salgılanmasını direk engelleyen hormon Melatoninidir. Prolaktin hormonu yaz ve kış aylarında mevsimsel üreme aktivitesinin kontrolünde etkilidir. Sonbahar mevsiminde ise gün ışığı miktarının azalmasıyla; melatonin salgılanımının engellenmediği zaman aralığında; devamlı olarak artan miktarda melatonin salgılanır. Bu durumda hipotalamusta GnRH nın salgılanımı sitemüle edilir ve böylece hipofizin ön kısmından FSH ve LH ların salınım miktarlarında artış olur ve kızgınlık döngüsü organize olur (Engelhardt ve ark, 2019).

Melatonin hormonunun miktarı gündüz ve gece, gün içerisinde ayrıca farklı mevsimlerde değişiklikler gösterir. Melatonin hormonunun miktarı

gündüz düşük miktarda olup, geceleri yüksek miktardadır. Yine kış mevsimindeki aylarda melatonin hormonunun miktarı yüksek ve sürekli olup, yaz mevsiminde daha düşük seviyededir (Salt ve ark, 2017).

2.1. Melatonin Hormonunun Reprodüktif Sistem Üzerine Etkileri

Melatonin, mevsimsel üreme aktivitesi gösteren hayvanların döl verimliliği aktivitesi üzerinde etkilidir. Mevsimsel üreme siklusu ile olan ilişkisinde; koyun, keçi ve geyik gibi kısa günlerde üreme aktivitesi gösteren hayvanlarda gonadları uyarıcı etki gösterir. Deve, at ve hamster gibi uzun günlerde reprodüktif aktivite gösteren hayvanlarda ise engelleyici etki göstermektedir. (Salt ve ark, 2017).

Mevsimsel üreme özelliğine sahip olan memelilerde, fotoperiyodik olaylardan etkilenen, reprodüktif siklus dönemindeki değişiklikler, Epifiz bezinden salgılanan melatonin ile kontrol edilir. Melatonin hormonunun üretimi ışıklı ortamda inhibe edilirken, karanlık ortamda üretim aktif olmaktadır. Melatonin hormonu fotoperiyodik değişikliklerden etkilenen hayvanlarda üreme fizyolojisi ve cinsiyet gelişiminde etkili olup, üreme sezonları melatonin hormonunun uygulaması ile uzatılabilmektedir. Koyunlar üzerinde yapılan bir araştırmada; seksüel döngülerin oluşum süresinin daha geç olduğu; Epifiz bezinin çıkarılması sonucu ve yine süperior servikal ganglionunun çıkartılması sonucu belirlenmiştir. Bu nedenle koyunlarda mevsimsel anöstrus meydana gelmiştir. Fotoperiyodik değişiklikler, kanatlı hayvanlarda periyodik olarak artan ışık ya da azalan ışık ile ergenlik yaşının uzamasına ya da kısalmasına etkileyebilmektedir. Pubertas öncesinde ışığın etkisi ergin bireylere göre 3-4 kat daha fazla oranda olmaktadır. Dolayısı ile melatonin hormonu cinsel olgunluk dönemi ile direk ilgili olduğunu göstermektedir. Bazı hayvanlarda örneğin; koyun, geyik, kısrak ve hamsterlarda; melatonin salgısı, karanlık dönemin uzun olduğu dönemlerde artış gösterir ve bu artış belirli bir seviyeye geldikten sonra stabil durumda kalmaktadır. Aydınlik dönem başladığında ise; melatonin salınımı azalarak minimum seviyeye düştüğü bildirilmiştir. Reprodüktif aktivite üzerinde ikiz yavru doğumu ve ovulasyon miktarında artış gibi birçok olumlu etki melatonin hormonunun etkisindedir. Ayrıca dolaylı olarak progesteron salınımının da

artması ile embriyonun yaşama oranında artış görülmüştür (Çevik ve Yurdaydın, 1998).

2.2. Kısıraklarda Melatonin Hormonunun Etkileri

Mevsime bağlı poliöstrik hayvanlardan olan kısıraklarda ise; ilk östrusun oluşumuyla ovaryum, hipotalamus ve hipofiz tarafından hormonlar salgılanarak cinsel olgunluk yaşı kontrol edilir (Salt ve ark, 2017).

Hipofiz bezinin fonksiyonları ışık aracılığı ile uyarılır. Gözün retinasından Nervus Opticus aracılığıyla Epifiz bezine gelen sinirsel uyarımlar melatonin salınımını engeller inihibe eder. Mevsime bağlı reprodüktivitenin oluşmasında görev alan melatonin homonu Epifiz bezi tarafından salgılanır ve kısıraklarda antigonadotropik etkidedir. Kandaki melatonin düzeyi ışığın artması ile birlikte gonadotropin hormonlara etki eden negatiflik yok olur ve Gonadotropik hormon salgılanımı artar. Işık alma aydınlık ortamda kalma süresi kısırakların siklus fonksiyonlarının başlamasında etkilidir. Aydınlatma lambaları ile ışık alma süreleri arttırıldığı zaman aşım sezonu daha erken olabilmektedir. Buradaki amaç kısırağın ilkbahar döneminin geldiğini algılayabilmesidir ve bu durumda endokrin sistemleri de bu ortama göre hareket eder (Bülbül ve Ataman, 2002).

Mevsime bağlı poliöstrik özellik gösteren kısıraklarda, kış mevsiminin ortalarından sonra östrus siklusu başlar ve sonbahar mevsimine kadar devam eder. Östrus siklusu gün ışığının miktarının uzun olması nedeniyle başlar. Hipotalamus; hipofiz ve ovaryumları, gün ışığındaki farklılıklardan kaynaklı sentezlenen melatonin ve progesteron ile kontrol eder. Melatonin sentezinin artışı kış mevsiminde karanlık saatlerin uzun olmasından kaynaklanmaktadır (Salt ve ark, 2017).

2.3. Koyunlarda Melatonin Hormonunun Etkileri

Mevsime bağlı poliöstrik özellik gösteren koyunların yılda bir kez doğumları olmaktadır. Koyunculuk işletmelerinin ekonomik karlılığı göz önünde bulundurulursa bir yılda koyun başına elde edilen kuzu sayısının arttırılması iyi bir döl verimliliği ile olacaktır (Bülbül ve ark, 2014).

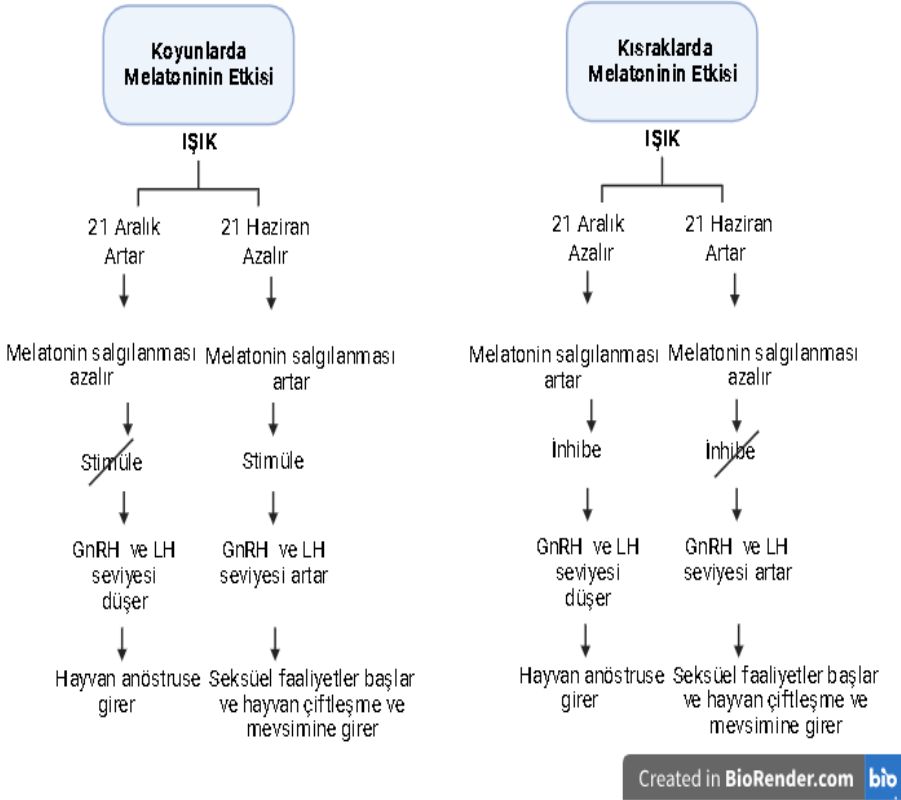
Kış aylarında gündüz saatlerinin kısalması ile; reprodüktif endokrin sistem ve sinir sistemi arasındaki entegrasyonel fonksiyonlar uyarılır, gündüz saatlerinin uzamasıyla birlikte baskılanır. Melatonin hormonu sonbahar mevsiminde gün uzunluğunun kısalmasıyla birlikte artar ve hipotalamus

üzerinden Gonadotropik hormonun salınımında uyarıcı etki gösterir. GnRH'nın artması ile birlikte *Gonadotropinler* (LH, FSH) uyarılarak östrus siklusu başlamış olur.

Koyunculukta genetik çalışmalara ek olarak sürü yönetimindeki iyi bakım ve besleme ile döl veriminin artırılması mümkün olmaktadır. Fiziki ve çevresel şartları iyileştirme çalışmaları arasında eksojen hormon ve suni ışık uygulamaları, döl veriminin artırılmasında kullanılan yöntemlerdendir. Koyunculukta döl verimini üst seviyede tutmak için geliştirilmiş bu yöntemler ile daha fazla yavru elde edilebilmektedir (Salt ve ark, 2017).

Melatoninin hormonunun sentezlenmesi sonucu; mevsimsel üreme özelliğinde olan memelilerde reproduktif döngünün zamanında ve değişikliklerinde önemli rol oynar. Koyunlarda ovulasyon miktarında artış ve ikiz doğum sayısının artmasında olumlu etkisi olan melatonin ile buna bağlı olarak sentezlenen progesteron hormonunun artması ile birlikte embriyonun hayatta kalma şansının arttığı bildirilmiştir. Gün süresi kısa olan dönemlerde koyun, keçi ve geyik gibi siklik aktivite gösteren hayvanlarda melatonin; gonadları stimüle edici yani uyarıcı etkidedir. Günlerin uzun olduğu dönemlerde at, hamster ve deve gibi mevsimsel siklik aktivite gösteren hayvanlarda ise melatonin; gonadları inhibe edici baskılayıcı etki göstermektedir (Uyar ve Alan, 2008).

Melatonin Hormonu Koyunlarda Gonadotropik hormonlarının sekresyonunu uyarır, Kısıraklarda ise baskılar.



Şekil 1. Melatonin Hormonunun Koyun ve Kısıraklardaki Etki Mekanizması (Sönmez, 2022)

2.4. Kedilerde Melatonin Hormonunun Etkileri

Kedilerin üreme aktiviteleri gün ışığının süresinden etkilenir. Gün ışığı uzunluğu kısa olduğu dönemlerde dişi kedilerde folikülogenezisi engelleyici etki gösterir. 8-14 saat arasındaki gün uzunluğunda östrus siklusu 12-26 günde bir tekrar eder (Salt ve ark, 2017).

2.5. Hamsterlarda Melatonin Hormonunun Etkileri

Dişi hamsterlar yıl boyu poliöstrik özellik gösteren hayvanlardır. Gün içerisindeki aydınlık ve karanlık zaman aralığı döl verimliliği bakımından son derece etkilidir ve kış mevsiminde gündüzlerin kısa olması ile aydınlık sürenin az olması nedeniyle fertilité oldukça düşüktür. Melatonin hormonu hamsterlarda karanlık saatlerde salgınır ve bu durum GnRH salgılanımının azalmasına sebep olur. Dolayısıyla melatonin hormonu hamsterlarda antigonadal etkiye sahiptir. Erkek hamsterlarda da fotoperiyot fertilité de son derece etkilidir. Gonadal aktivitenin oluşması ve devamlılığın olması için uzun fotoperiyot gereklidir. Melatonin hormonu karanlık saatlerde kısa periyotta; salgılanan dolayı antigonadal etkiye sahip olup; bu yüzden FSH ve prolaktin, LH, testosteron seviyeleri azalır ve dolayısı ile spermatogenezis tamamen baskılanabilir (Bülbül, 2023).

2.6. Balıklarda Melatonin Hormonunun Etkileri

Su ürünlerinde de ışık birçok farklı reseptörler aracılığı ile beyine iletilir ve böylece fotoperiyot algılanır. Gecenin uzunluğu yani karanlık süre ile melatoninin salgılanması süresi bağlantılıdır. Bu salgılanma süresi karanlık süre ne kadar uzun olursa o kadar uzun olur. Su ürünlerinde de yapay fotoperiyot uygulaması sayesinde büyümede artış miktarının oranı türe ve gelişim sürecine göre farklılıklar gösterir. Fotoperiyot uygulamaları; salmonidler ve deniz balığı üzerinde yapılan çalışmalarda gelişim evrelerinde artış olduğunu göstermiştir. (Boeuf ve Bail, 1999). Yapay fotoperiyot uygulamaları farklı türlere de uygulanmış olup, örneğin; dil balığı (*Solea solea*) ve deniz tarağı (*Pecten maximus*) balığının büyümesinde olumlu bir katkı sağlamadığı bildirilmiştir. (Fuchs, 1978; Duinker, 1996). Sürekli uygulanan bir aydınlık dönemi (24 saat) Levrek (*Dicentrarchus labrax*) balığında büyümede olumlu etkisi olup gelişim süreci için uygun olmadığı yapılan çalışmalarda göstermiştir (Cerqueira vd., 1991).

Yapılan çalışmalarda; farklı tür balıklarda (*Tinca tinca*, *Carassius auratus*, *Esox lucius*, *Sparus aurata*, *Onchorhynchus mykiss*, *O.Masou v.b*) melatoninin karanlık dönemde arttığı, aydınlık dönemde de azaldığı bildirilmiştir (Girgin, 2021).

3. SONUÇ

Yapılan çalışmalar sonucunda; melatonin ve reproduktif aktivite üzerinde fotoperiyodun önemli derecede etkili olduğu tespit edilmiştir. Koyunlarda yavru sayısında artış, seksüel döngünün ve cinsel olgunluk yaşının daha erken başlaması, aydınlık uygulamaları ya da melatonin implant uygulamaları ile etkili sonuçlar alındığı görülmüştür. Üreme aktivitesi yönünden yapılan bu uygulamaların ya da melatonin implantlarının herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı dolayısı ile koyun yetiştiriciliğinde ekonomik bakımdan önemli katkı sağlayacağı bilinmektedir (Özyurtlu ve Bademkıran, 2010).

Bülbül ve Ataman (2009), yapmış oldukları çalışmada; sığırlarda 9972 östrüs kaydının incelendiği, östrusların yıl boyu dağılımının gün ışığı alma süresiyle önemli derecede ilişkili olduğu ($p=0.000$) belirlenmiştir. Araştırmacılar, gün ışığının sığırlarda reproduktif performansı artırıcı etkisinin olduğunu vurgulamışlardır.

Keçiler ile ilgili yapılan bir çalışmada (Çetin ve ark.,) çiftleşmeden belirli bir süre gün önce (40 gün öncesinden) melatonin uygulaması implantlarını uygulayarak; hem melatonin hem de progesteron ikilisi ile birlikte iki hormon uygulanarak olumlu sonuçlar elde ettikleri bildirilmiştir.

Canpolat ve Keleştimur (2014), farelerde gıda alımı üzerine pinealektominin olası etkisine karşılık melatoninin fizyolojik ve farmakolojik olarak etkisini araştırmışlardır. Deney grubunda yer alan farelere pinealektomi uygulanmış, 2 haftalık bir sürede iyileşmeleri için verilmiş, melatonin ise günlük olarak (5 mg/kg/day, i.p.) verilmiş, luzindol ise günlük olarak (10 mg/kg/day, i.p.) uygulanmış. Pinealektomiden dolayı gıda alımındaki azalışı melatonin artırmıştır. Uygulanan Luzindol ise bu artışı geri çeviremediğini bildirmişlerdir.

Melatonin hormonunun; hayvanlarda bazı türlerde tümör büyümesini ve gelişmesini engelleyen yavaşlatıcı bir etkisi olduğunu, pinealektomi olan hayvanlarda tümör oluşumunun hızlanmasına karşılık, melatonin uygulanması ile bu gelişimin geri çevrildiği yapılan araştırmalar sonucunda desteklenmekte ve bilinmektedir (Canpolat ve Keleştimur, 2014).

Fotoperiyot hayvanlarda genel olarak reproduktif faaliyetler üzerine etkilidir. Gün ışığının azalması ya da artması hayvan türlerine göre

reprodüksiyonu olumlu ya da olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (Bülbül ve ark., 2023).

Kaynakça

1. Ayris, S. A. L. T., Çenesiz, M., & Çenesiz, S. (2017). Melatonin, Etkileri ve Kullanım Alanları. *Etilik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28(1), 7-12.
2. Bülbül B (2023) Reprodüktif Endokrinoloji. In "Hayvanlarda Reprodüksiyon, Androloji ve Yardımcı Üreme Teknikleri". Editörler: Soylu MK, Ak K, Akçay E, Baran A, Evecen M, Tırpan MB. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara. pp. 689-692.
3. Bülbül, B., Ataman, M.B., (2002). Kısıraklarda Östrus ve Ovulasyonun Uyarılması - *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*.; Cilt: 14 Sayı:3, 44-52.
4. Bülbül B., Balmaseda, M.A.C., Compagnoni, A., Karakurt, C., Kınalı,H.İ., Diéguez,B.L., de la Torre, A.M.G., Noble, N.L., Özdemir, F., Palomo, G., Stocker, P., Şenarşlan, M., Teke, B.E., Volanti, M., (2023). Organic Animal Breeding. Edt: Candan Karakurt, Bumin Emre Teke, Bülent Bülbül, *SONÇAĞ ACADEMY PUBLICATIONS*, ANKARA, ISBN: 978-625-6398-86-3.
5. Bülbül, B., Kırbaş, M., Aktaş, A. H., Köse, M., Ataman, M. B., Çoyan, K., ... & Akbulut, K. N. (2014). Anadolu Merinoslarında sık kuzulatma olanaklarının araştırılması. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg*, 20(1), 19-26.
6. Bülbül, B., & Ataman, M. B. (2009). The effect of some seasonal conditions on oestrus occurrence in cows. *Archives Animal Breeding*, 52(5), 459-465.
7. CANPOLAT, S., & KELEŞTİMUR, H. Farelerde Pinealektomi Nedeni ile Azalan Gıda Alımı Melatonin Tarafından Yeniden Düzenlenir.
8. Çevik, M., & YURDAYDIN, N. (1998). Evcil hayvanlarda fotoperiyodizm ve dölverimine etkisi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 38(1), 69-78.
9. DÖNMEZ, A., USLU, B. A., & UÇAR, Ö. (2021). Koyunlarda Östrüs Senkronizasyonu Başarısı Üzerine Etkili Faktörlere Güncel Bakış.
10. Girgin, H., Balık Ve Bazı Hayvan Gruplarında Pineal Bez Ve Melatonin Etkileri - *ISPEC 8th International Conference On Agriculture, Animal Sciences And Rural Development 24-25 December 2021 BINGOL, TURKEY*

11. Breves G. Von Engelhardt W., Diener M., Gäbel G., *Veteriner Fizyoloji* - Çeviri Editörü: Öztürk H., Sayfa: 556-584 - Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 5. Baskı,2019, Ankara.
12. Özyurtlu, N., & BADEMKIRAN, S. (2010). Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu ve Östrusu Uyarma Yöntemleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 17-22.
13. Ahmet, U. Y. A. R., & Muhammet, A. L. A. N. (2008). Koyunlarda erken anöstrüs döneminde melatonin uygulamalarının ovulasyon ve gebelik üzerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 47-54.
14. Günhan, R. S. (2021). Melatonin ve önemi. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 14(2), 342-350.
15. Şener, G. (2010). Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 14(3), 112-120.
16. Sönmez, M. (2012). Reprodüksiyon suni tohumlama ve androloji ders notları. *Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ, Turkey*.

BÖLÜM 12

GEÇİŞ DÖNEMİ SÜT İNEKLERİNİN BESLENMESİ: YAĞLI İNEK SENDROMU VE KOLİNİN ÖNEMİ

Prof. Dr. Tuncay TUFAN¹, Doç. Dr. Kıvanç İRAK²,
Dr. Öğr. Üyesi Cahit ÖZCAN³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10454293>

¹ Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; tuncaytufan@siirt.edu.tr; <https://orcid.org/0009-0002-4402-1973>.

² Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; kivancirak@siirt.edu.tr; <https://orcid.org/0000-0001-9765-0330>.

³ Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, , Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; cahitozcan@siirt.edu.tr; <https://orcid.org/0000-0002-1047-5347>.

GİRİŞ

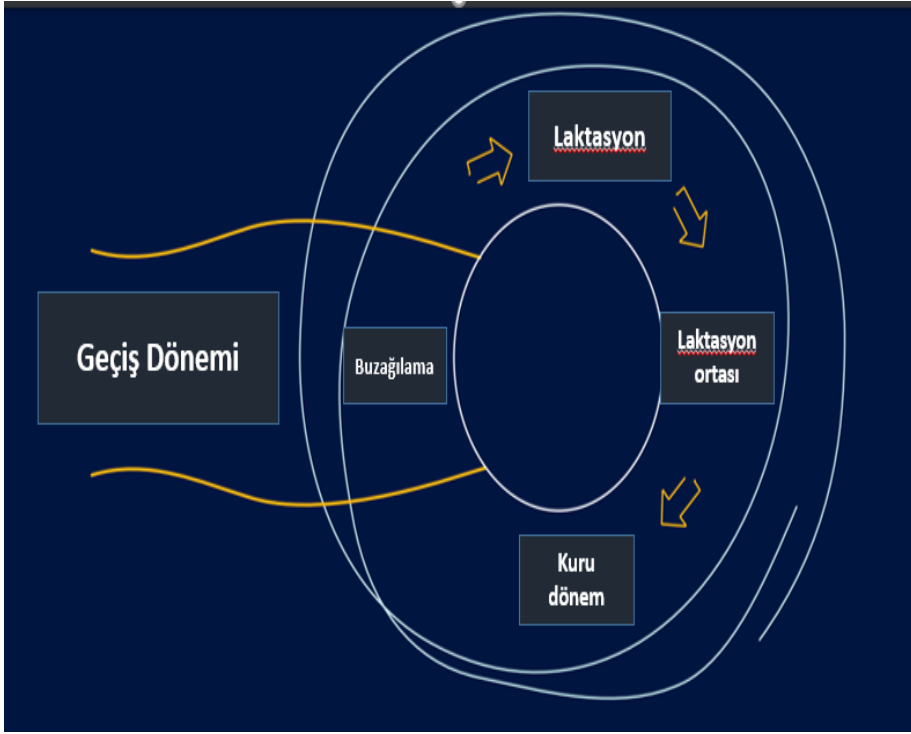
Süt İneklerinde Geçiş Dönemi

Hızla artan dünya nüfusunun et ve süt gibi hayvansal gıda ihtiyacının karşılanması için özellikle sığırcılık sektöründe endüstriyel hayvancılığa hızlı bir geçiş yapılmıştır. Endüstriyel hayvancılığa geçiş ile birlikte daha fazla süt üretimi elde etmek için son 50 yıl içerisinde süt inekleri ciddi bir genetik seleksiyona tabi tutulmuş, bakım ve besleme stratejileri ile ilgili önemli yol kat edilmiştir. Süt üretiminde meydana gelen önemli artış laktasyonun ilk döneminde, özellikle erken postpartum dönemde ketozis, hipokalsemi, asidozis, metritis gibi birçok metabolizma hastalığına karşı süt ineklerini predispoze hale getirmiştir (Meral ve Kara, 2013). Postpartum dönemde meydana gelen bu metabolik hastalıkların en büyük sebebi yüksek süt verimi için süt ineklerinin ihtiyaç duyduğu yüksek enerji ve besin madde ihtiyacının bu dönemde karşılanamamasıdır. Yüksek süt verimi olan ineklerin postpartum dönemdeki besin madde ihtiyaçlarının karşılanmasında geçiş döneminde uygulanan beslenme stratejileri büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda son yıllarda geçiş döneminde süt ineklerinin beslenmesi üzerinde son yıllarda birçok araştırma yapılmaktadır (Arslan ve Tufan, 2010a; Alaçam, 2011; Grummer, 1995; Arslan ve Tufan, 2010b; Kerwin ve ark., 2023; Meral ve Kara, 2013; Oltenacu ve Broom, 2010).

Süt ineklerinde buzağılamadan önceki ve sonraki 3'er haftalık süreyi kapsayan döneme geçiş dönemi (Şekil 1) denilmektedir (Arslan ve Tufan, 2010a; Alaçam, 2011; Grummer, 1995). Geçiş dönemindeki süt inekleri gebeliğin son döneminde hormonal, metabolik ve beslenme ile ilgili önemli süreçler geçirirler ve doğum ile izleyen laktasyona hazırlanırlar (Grummer, 1995; **Shahsavari ve ark., 2016**). Bu süreçte meydana gelen değişikliklerin özellikle; reproduktif sistem, sindirim sistemi, immün sistem ve meme bezleri üzerindeki etkisi belirgin ve hızlıdır. Geçiş dönemindeki negatif enerji dengesi aşırı derecede ise çeşitli metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar klinik belirtilerle ortaya çıkar. Anılan sorunlar; karaciğer yağlanması sendromu, ketozis, retentio secundinarum, hipokalsemi, abomasumun yer değiştirmesi ve immün sistemin şiddetle baskılanması v.b. şeklinde örneklenebilir (Arslan ve Tufan, 2010a; Arslan ve Tufan, 2010b; Meral ve Kara, 2013; Oltenacu ve Broom, 2010). Süt ineklerinin beslenmesinde gebelikten laktasyon dönemine başarılı bir geçiş,

canlı bir buzağı doğurmaktan çok daha fazlasını içermektedir. Belki de bu dönemde meydana gelen en önemli fizyolojik değişiklikler, doğumdan önceki haftalarda kuru madde alımındaki (DMI) azalma ve kolostrogenez ve laktasyonu desteklemek için besin gereksinimlerindeki ani artıştır. Son yıllarda süt ineklerinin geçiş döneminde beslenmesi üzerinde bir çok araştırma yürütülmektedir (Arslan ve Tufan, 2010a; Grummer, 1995; Kerwin ve ark., 2023; Van Saun ve ark., 2014).

Şekil 1. Süt ineklerinde Geçiş Döneminin şematize edilmesi (Lean ve DeGaris, 2021)



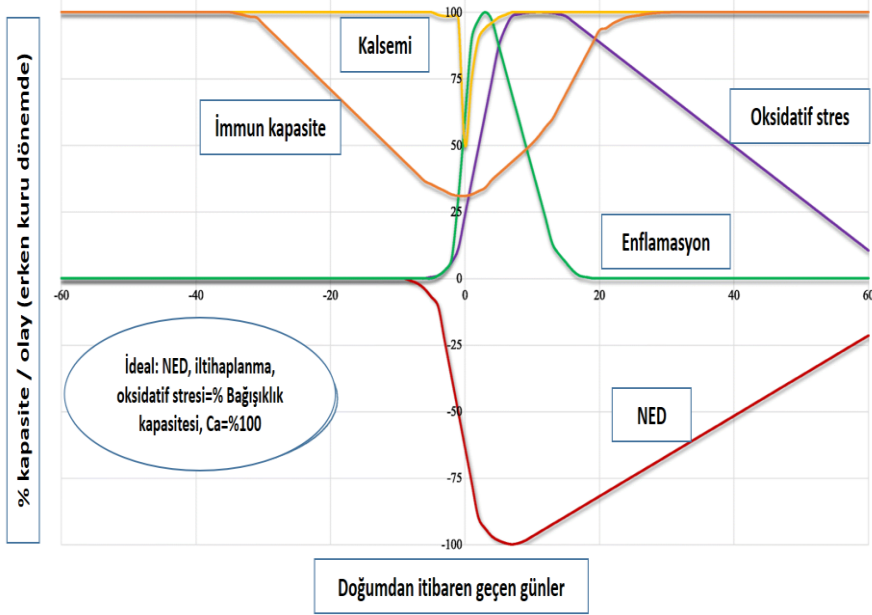
Süt ineklerinde laktasyona geçiş için gereken büyük enerji ihtiyacı nedeniyle, enerji ihtiyacı erken laktasyonda gebeliğin son dönemlerine kıyasla üç kat artar ve bu durum sütteki kalsiyum (Ca) ve diğer minerallerin ani ve geri dönüşü olmayan kaybıyla aynı zamana denk gelir. Gebelikten laktasyona geçiş sırasında meydana gelen aşırı fizyolojik değişikliklerin bir sonucu olarak, stres faktörün de büyük etkisiyle bulaşıcı hastalıkların ve metabolik bozuklukların çoğu bu dönemde ortaya çıkar (Drackley, 1999; Goff ve Horst, 1997;).

Laktasyona yeni başlayan yüksek süt verimli inekler, olimpiyat sporcusuna benzer bir seviyede performans gösterir. Her ikisi de bakımın en üst düzeyde gerçekleştirilmesi için gerekenden iki - üç kat daha fazla enerji ve protein gibi besin maddelerini gerektirir. Modern süt ineğinin besin madde alımını erken kuru dönemdeki bakıma yakın dönemden erken laktasyonda üç katına kadar hızla artırması gerekir (Lean ve DeGaris, 2021). Periparturient dönemdeki sağlık sorunları büyük ölçüde ineklerin laktasyon için gerekli besin maddelerine uyum sağlamakta zorlanmalarıyla ilgilidir (Poindexter, 2021). Laktasyona geçen süt ineklerinde mekanizmaların yetersiz kalması ve meydana gelen fizyolojik dengesizlik sonucunda meydana gelen bu durumun sonucu olarak; sindirim sistemi, metabolizma ve diğer hastalıkların kompleksinin yüksek riskine yol açar (Şekil 2). Gebelik, doğum ve sonrasında laktasyonun yol açtığı metabolik stresler, doğum sonrası dönemde geçici bir immünosupresif duruma katkıda bulunur (Mallard ve ark., 1998). Stresin de yol açtığı immun sistem baskılanmasının sonucu olarak süt ineklerinde görülen klinik hipokalsemi, ketozis, fetal membran retansiyonu, metritis, hepatik lipidozis ve abomasumun yer değiştirmesi gibi metabolik hastalıklar özellikle laktasyonun ilk iki haftasında meydana gelir (Şekil 2) (Drackley, 1999). Bu tür bağışıklık baskılanmasını araştıran çalışmalar, negatif enerji dengesi, esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), ketonlar ve serum kalsiyumdan gelen katkılara işaret etmektedir (Waldron ve Revelo, 2009; Poindexter, 2021).

Süt İneklerinde Yağlı Karaciğer Sendromu

Periparturient dönemdeki immünosupresyon, doğum sonrası erken dönemde klinik olarak belirgin olmayan bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklara karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (Goff ve Horst, 1997). Buzağılama sırasında ortaya çıkan hastalıklar sıklıkla birbiriyle ilişkili olup, laktasyon ile birlikte artan besin maddesi ihtiyaçlarına uyum sağlanamaması ile ilişkilendirilmektedir (Curtis ve ark, 1983, 1985; Lean ve DeGaris, 2021; Poindexter, 2021). Bu dönemde, süt ineklerinin metabolizmasının önce doğuma sonra da laktasyona hazırlamak için metabolik ve endokrin durumlarında derin değişimlerin yaşandığı bir dönemdir (Grummer, 1995). Hızla artan fetal büyüme için enerji ve protein talebindeki artış, genellikle buzağılamadan önceki son hafta boyunca kuru madde alımında meydana gelen %30-35'lik düşüşe rağmen karşılanabilir durumdadır (Hayırlı ve ark., 2002).

Şekil 2. Süt ineklerinde doğumdan prepartium ve post partium dönemde meydana gelen bazı değişiklikler (Lopreiato ve ark., 2020; Trevisi ve Minuti, 2018).



Geçiş dönemi boyunca sağlıklı deneklerin temel fizyolojik özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin teorik modeli. İdeal olarak, Negatif enerji dengesi (NED), enflamasyon ve oksidatif stres sıfıra yakın olurken (yani fenomenlerin yokluğu), immünokompetans ve kalsemi optimal seviyelerinin %100'üne yakın olacaktır.

Bununla birlikte, süt üretimi için artan enerji talebi döneminde hormonal değişiklikler ve iştah azalmasının bir kombinasyonu, buzağılamadan hemen sonraki yani laktasyonun ilk döneminde negatif enerji dengesi (NED) ile sonuçlanır. Bu durum lipolize ve yağ dokusu rezervlerinin mobilizasyonuna yol açar. Dolaşımdaki NEFA (Nonesterifiye yağ asitleri) konsantrasyonlarında ve karaciğerde TAG (Triaçilgliserol) birikiminde 5 ila 10 kat artış olur (Bobe ve ark., 2004; Cooke ve ark., 2007; Arslan ve Tufan, 2010a-b; Shamsavari ve ark., 2016).

Buzağılamadan önceki son 3 hafta boyunca karaciğerin oksidatif kapasitesi %20 oranında artsa da, NEFA'nın karaciğere akışı hepatik oksidasyonu ve karaciğerin esterleşmiş yağ asitlerini (FA) (veya TAG) VLDL olarak salgılama kapasitesini bastırır. Sonuç olarak triaçilgliserol birikimi meydana gelir ve süt ineğinde “yağlı karaciğer” (YK) sendromunun görülme

riski artar (Drackley ve ark., 2001; Bobe ve ark., 2004; Herdt, 2000). Metabolizmada meydana gelen bu aksaklıklar hepatik fonksiyon bozukluğunun oluşumunu hızlandırır. Karaciğerin aşırı miktarda NEFA'yı enerji kaynağı olarak kullanamaması, başta β -hidroksibutirat (β -HB) ve asetoasetat ve daha az ölçüde aseton olmak üzere keton cisimciklerinin artan üretimi ve salgılanmasıyla ilişkili ketotik bir duruma yol açar (Şekil 3). Geçiş dönemindeki süt ineklerinin yaklaşık %50-60'ı orta ila şiddetli YK ve ketozis yaşar ve bu, üretim ve süt ineklerinin sağlığı ve refahı açısından büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir (Erb ve Grohn, 1988; Duffield, 2000; Arslan ve Tufan, 2010a-b 10-13; Herdt, 2000; Shahsavari ve ark., 2016; Ergün ve ark., 2017).

Yağlı karaciğer, geçiş döneminde yüksek verimli süt ineklerinin %50-60'ı kadarını etkileyebilen ve potansiyel olarak sağlığı, üretimi ve üremeyi tehlikeye atabilen metabolik bir hastalıktır. Yağlı karaciğer, azalmış yem alımından ve periparturient dönemde meydana gelen endokrin değişikliklerinden kaynaklanan yüksek NEFA ile ilişkilidir. Triaçilgliserolün (TAG) karaciğerde birikmeye başladığı NEFA konsantrasyonu tam olarak belirlenememiş olmasına rağmen, NEFA'nın hepatik alımının kandaki konsantrasyonlarıyla doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (Bell, 1980; Grummer, 1995; Jorritsma ve ark., 2000; Ergün ve ark., 2017).

Laktasyon başlangıcında yüksek süt verimli ineklerin NED'e girmesi kaçınılmaz olduğu için yağlı karaciğer sendromuna yakanlanma riski oldukça büyüktür. Araştırmacılar triaçilgliserolün karaciğerde birikmesinin hepatik ürejenez, glukoneogenez, hormonal klirens ve yanıt verme hızını azalttığı bildirmektedir (Strang ve ark., 1998; Shahsavari ve ark., 2016). Bu nedenle, periparturient dönemde optimal karaciğer fonksiyonunu sürdürmek için karaciğer yağlanması önlenmesi gerekir. Yağlı karaciğer insidansı, yağ dokusundan yağ asidi mobilizasyonunun baskılanmasıyla veya karaciğerden lipoproteinler olarak TAG ihracatının arttırılmasıyla veya her iki mekanizmayla azaltılabilir.

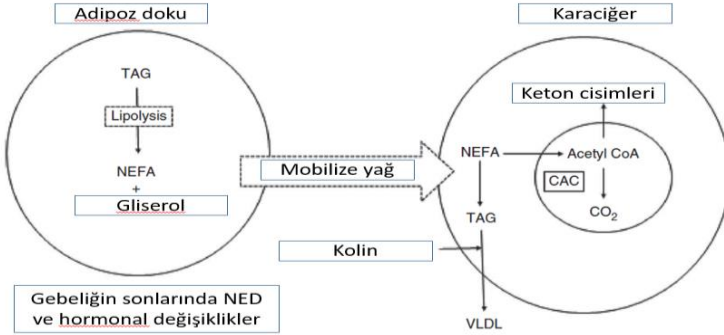
Yağlı karaciğer sendromuna girmiş bir süt ineğinde karaciğer fonksiyonundaki bozukluk, sonraki süt veriminde zayıflığa yol açar ve düşük üreme başarısı ile ilişkilidir. Yağlı karaciğer ve ketozis profilaksisi, karaciğerde yağ asidi metabolizmasını, mitokondride oksidasyonu ve trigliseritlerin çok düşük yoğunluklu lipoproteinler olarak hepatik vene ihracını kolaylaştırır ve

fosfatidilkolin sentezi için metil donörü olarak metiyonin ile çok düşük yoğunluklu lipoprotein sentezini destekler. Fosfatidilkolin ruminantlardaki ana fosfolipiddir ve lipid emilimi ve taşınması, hücre zarı yapısı, hücre sinyalizasyonu ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein sentezi için kritik öneme sahiptir. Kolin, fosfatidilkolin için bir öncüdür. Kolin eksikliği, muhtemelen fosfatidilkolin biyosentezinin düşük seviyeleri nedeniyle karaciğer yağlanmasına neden olur, bu da hepatik triasilgliserollerin çok düşük yoğunluklu lipoproteinler olarak dışa aktarılmasını bozar ve hepatik steatoza neden olur (Şekil 3). Kolinin, süt ineklerinin üretimini, sağlığını ve üremesini önemli ölçüde olumlu etkilediği için geçiş döneminde süt ineklerinin önemli bir rasyon bileşeni olduğu bildirilmiştir (Grala ve ark., 2022; Oikawa ve ark., 2010; Potts ve ark., 2020; Gutiérrez ve ark., 2019; Mečionytė ve ark., 2022).

Süt İneklerinde Kolinin Önemi

Kolin [(CH₃)₃N + CH₂CH₂OH] olarak adlandırılan trimetil etanolamin, bir metil donörüdür. Endojen olarak sentezlenir ve memelilerde önemli bir metil donörü olup; kullanılabilirliği çeşitli biyolojik fonksiyonlar için önemlidir. Kolin emilime açık olup, %80'inden fazlası büyük ölçüde rumen mikrobiyal popülasyonu tarafından parçalanır. Araştırmacılar, rumende diyetle alınan kolin ve sentetik kolinin parçalanma yüzdesinin yemin türüne göre değiştiğini bildirmiştir. Ruminantlarda kolin, rumen korumalı kolin (Rumen-protected choline: RPC) formunda verilmelidir. Rumen korumalı kolin, bir yağ asidi matriks tabakası ile korunan kolin klorürdür. Rumen mikroorganizmaları yağ asidini sindiremez; sonuç olarak RPC ince bağırsağa ulaşır, buradaki enzimler yağ asidi tabakasını parçalar ve kolin klorür emilim için serbest hale gelir. Doğal olarak kolin klorür, yemde sentetik olarak bulunan kolinden daha az parçalanabilir (Çetin ve ark., 2018; Jayaprakash ve ark., 2016; Zenobi ve ark., 2018; Ardalan ve ark., 2011).

Şekil 3. Hepatik NEFA'nın VLDL formunda TAG olarak ihracatında kolinin rolü. NEB, negatif enerji dengesi; sitrik asit döngüsü (CAC) (Shahsavari ve ark., 2016).



Süt ineklerinde kolin kullanılması ile ilgili bir çok araştırma mevcuttur. Yakın zamanda süt inekleri üzerine yapılan bir çalışmada, kolin takviyesinin süt ineklerinin laktasyon performansını ve doğurganlığını iyileştirdiğini göstermektedir (Grala ve ark., 2022).

Başka bir çalışmada kolinin, karaciğer yağlanmasını azalttığı ve biyolojik yapılarıdaki varlığı nedeniyle buzağılama sonrası dönemde üreme sisteminin iyileşmesine yardımcı olduğu bildirilmektedir. Araştırmacılar, rumen korumalı kolinin ilk kızgınlığın görüldüğü günleri, servis süresini (açık günler), servis sayısını, gebe kalma oranını ve gebelik oranını olumlu yönde etkilediğini kanıtladılar (Adriaens ve ark., 2019; Mečionytė ve ark., 2022). Ayrıca rasyonlara eklenen korumalı kolinin, süt protein sentezi için daha fazla metionin salınımına yol açarak süt protein düzeylerini olumlu yönde etkilediği de bildirilmektedir (Kaufman ve ark., 2018).

Süt ineklerinde negative enerji dengesinden dolayı metritis, endometritis ve pyometra gibi metabolic problemlerin ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Bu durum döl verimi üzerine önemli derecede olumsuz etkiye sebep olmaktadır. Süt ineklerinde kolin kullanılmasının metritis, endometrit, pyometra ve plasenta retensiyonunun daha düşük insidanda meydana geldiğini gösterdiği bildirilmektedir. Öte yandan kolin takviyesi hiperketonemiye etkilememektedir (Furken ve Hoedemaker, 2014; Pirestani ve Aghakhani, 2018).

Mečionytė ve ark. (2022)'nin süt ineklerinde buzağılama öncesi ve sonrası (pre+postpartum dönemde 20+20 gün) rumen korumalı kolin (20 g/gün) kullanılması üzerine bir araştırma yürütmüşlerdir. Araştırmada; kolinin progesteronun (P4'ün) ilk zirvesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilere sahip olduğunu ve erken postpartum dönemde üreme performanslarını, süt verimini ve süt yağını iyileştirdiğini bildirmişlerdir.

Rumen korumalı kolin (RPC) kullanılmasının süt ineklerinde performans üzerine etkisi üzerine yapılan bir meta-analizde laktasyondaki süt ineklerinde kuru madde alımı üzerinde olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Yem tüketiminde meydana gelen iyileşmenin süt verimi üzerinde de olumlu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, RPC takviyesi hayvanların metabolik sağlık durumunu iyileştirmemiştir. RPC'ye verilen yanıtlarla çeşitli faktörler ilişkili olabileceğinden, özellikle yem alımının iyileştirilmesi ve erken laktasyondaki süt ineklerinde ilgili metabolik sağlığı teşvik edici potansiyeli açısından, laktasyondaki ineklerde RPC'nin kesin etki mekanizmalarını keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Humer ve ark., 2019).

Rumen korumalı kolinin hematolojik parametrelere etkisi üzerine yapılan araştırmalarda RPC'nin plazma NEFA, BHBA ve glukoz konsantrasyonu seviyeleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Piepenbrink ve Overton, 2003; Guretzky ve ark., 2006; Zahra ve ark., 2006; Sheikh ve ark., 2015; Jayaprakash ve ark., 2016). RPC takviyesinin plazma glukoz, toplam protein, albümin, globulin ve üre-N üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı da bildirilmektedir (Guretzky ve ark., 2006; Jayaprakash ve ark., 2016). Hematolojik değerler üzerinde etkisinin olmamasının nedeni, kolin takviyesinin karaciğerdeki yağ mobilizasyonunda veya BHBA üretiminde herhangi bir değişiklik yapmaması, kolin takviyesinin başladığı süre, uygulanan doz ve süre ayrıca kolini rumen yıkımından koruma etkinliği ile ilişkilendirilebilir (Piepenbrink ve Overton, 2003; Guretzky ve ark., 2006; Zahra ve ark., 2006; Sheikh ve ark., 2015; Jayaprakash ve ark., 2016; Shahsavari ve ark., 2016).

SONUÇ

Süt ineklerinde kolin önemli bir besin maddesi olup; nörotransmitter asetilkolin, hücre zarı yapısı ve işlevi ve hepatik VLDL sentezi için hayati önem taşır. Erken laktasyon döneminde negative enerji dengesi yaşayan laktasyondaki ineklerde, karaciğerin yüksek NEFA akışıyla baş edememesi nedeniyle orta ve şiddetli yağlı karaciğer sendromu gelişir. Bu koşullar altında, kolin takviyesi, karaciğerden TAG ihracatında yer alan phosphatidylcholines sentezi için artan talebi karşılamak için diyet kolinini tamamlayabilir. Süt ineklerinde rasyonla birlikte alınan kolininin yoğun ruminal yıkıma maruz kaldığı ve geçiş döneminde karaciğere muazzam yağ asidi akışı göz önüne alındığında, geçiş dönemindeki süt ineklerinde kolin eksikliği olduğunu varsaymak mantıklıdır. Geçiş dönemi süt inekleri için optimum rumen korumalı kolin seviyelerini belirlemek ve kolinin etki mekanizmalarını daha kesin bir şekilde aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Adriaens, I., Martin, O., Saeys, W., De Ketelaere, B., Friggens, N. C., & Aernouts, B. (2019). Validation of a novel milk progesterone-based tool to monitor luteolysis in dairy cows: Timing of the alerts and robustness against missing values. *Journal of Dairy Science*, 102(12), 11491-11503.
- Alaçam, E. (2011). Sütçü ineklerde geçiş dönemi ve önemli sorunları. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 2(2), 85-95.
- Ardalan, M., Dehghan-Banadaky, M., Rezayazdi, K., & Hossein-Zadeh, N. G. (2011). The effect of rumen-protected methionine and choline on plasma metabolites of Holstein dairy cows. *The Journal of Agricultural Science*, 149(5), 639-646.
- Arslan, C., & Tufan, T. (2010a). Geçiş dönemindeki süt ineklerinin beslenmesi I. Bu dönemde görülen fizyolojik, hormonal, metabolik ve immunolojik değişiklikler ile beslenme ihtiyaçları. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(1), 151-158.
- Arslan, C., & Tufan, T. (2010b). Geçiş dönemindeki süt ineklerinin beslenmesi II. Bu dönemde görülen metabolik hastalıklar ve besleme ile önlenmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(1), 159-166, 2010.
- Bell, A. W. (1981). Lipid metabolism in liver and selected tissues and in the whole body of ruminant animals. *Lipid metabolism in ruminant animals*, 363-410.
- Bobe, G., Young, J. W., & Beitz, D. C. (2004). Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87(10), 3105-3124.
- Cooke, R. F., Del Rio, N. S., Caraviello, D. Z., Bertics, S. J., Ramos, M. H., & Grummer, R. R. (2007). Supplemental choline for prevention and alleviation of fatty liver in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 90(5), 2413-2418.
- Curtis, C. R., Erb, H. N., Sniffen, C. J., Smith, R. D., Powers, P. A., Smith, M. C., ... & Pearson, E. J. (1983). Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183(5), 559-561.
- Çetin, İ., Turkmen, I. I., Cagdas, K. A. R. A., Orman, A., & Erkan, S. E. N. (2018). Improved lactational performance in dairy cows supplemented

- with methionine or rumen-protected choline during the transition period. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(2).
- Drackley, J. K. (1999). Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier?. *Journal of Dairy Science*, 82(11), 2259-2273.
- Drackley, J. K., Overton, T. R., & Douglas, G. N. (2001). Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 84, E100-E112.
- Duffield, T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary clinics of north america: Food Animal Practice*, 16(2), 231-253.
- Erb, H. N., & Grohn, Y. T. (1988). Epidemiology of metabolic disorders in the periparturient dairy cow. *Journal of Dairy Science*, 71(9), 2557-2571.
- Ergün A, Çolpan İ, Yıldız G, Küçükersan S, Tuncer ŞD, Yalçın S. (2017). Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. Ankara: *Baskı Pozitif Yayınları*; 2017.
- Furken, C., & Hoedemaker, M. (2014). Influence of feeding rumen-protected choline to transition dairy cows. Part 1: metabolism and milk yield. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/nutztiere*, 42(1), 11-21.
- Goff, J. P., & Horst, R. L. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science*, 80(7), 1260-1268.
- Grala, T. M., Kuhn-Sherlock, B., Roche, J. R., Jordan, O. M., Phyn, C. V. C., Burke, C. R., & Meier, S. (2022). Changes in plasma electrolytes, minerals, and hepatic markers of health across the transition period in dairy cows divergent in genetic merit for fertility traits and postpartum anovulatory intervals. *Journal of Dairy Science*, 105(2), 1754-1767.
- Grummer, R. R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *Journal of Animal Science*, 73(9), 2820-2833.
- Guretzy, N. J., Carlson, D. B., Garrett, J. E., & Drackley, J. K. (2006). Lipid metabolite profiles and milk production for Holstein and Jersey cows fed rumen-protected choline during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 89(1), 188-200.

- Gutiérrez, A., Gutiérrez, A., Sánchez, C., & Mendoza, G. D. (2019). Effect of including herbal choline in the diet of a dairy herd; a multiyear evaluation. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 477-481.
- Hayirli, A., Grummer, R. R., Nordheim, E. V., & Crump, P. M. (2002). Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins. *Journal of Dairy Science*, 85(12), 3430-3443.
- Herd, T. H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2), 215-230.
- Humer, E., Bruggeman, G., & Zebeli, Q. (2019). A meta-analysis on the impact of the supplementation of rumen-protected choline on the metabolic health and performance of dairy cattle. *Animals*, 9(8), 566.
- Jayaprakash, G., Sathiyabarathi, M., Robert, M. A., & Tamilmani, T. (2016). Rumen-protected choline: A significance effect on dairy cattle nutrition. *Veterinary World*, 9(8), 837.
- Jorritsma, R., Jorritsma, H., Schukken, Y. H., & Wentink, G. H. (2000). Relationships between fatty liver and fertility and some periparturient diseases in commercial Dutch dairy herds. *Theriogenology*, 54(7), 1065-1074.
- Kaufman, E. I., Asselstine, V. H., LeBlanc, S. J., Duffield, T. F., & DeVries, T. J. (2018). Association of rumination time and health status with milk yield and composition in early-lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101(1), 462-471.
- Kerwin, A. L., Burhans, W. S., Nydam, D. V., & Overton, T. R. (2023). Transition Cow Nutrition and Management Strategies of Dairy Herds in the Northeastern United States: Associations of Nutritional Strategies with Analytes, Health, Milk Yield, and Reproduction. *Animals*, 13(17), 2701.
- Lean, I.J., and P.J. DeGaris. 2021. Transition Cow Management. Publisher: Dairy Australia, Editors: John Penry, Ruairi McDonnell, Tenille Wilkinson and Stephanie Bullen, Second Edi.
- Lopreato, V., Mezzetti, M., Cattaneo, L., Ferronato, G., Minuti, A., & Trevisi, E. (2020). Role of nutraceuticals during the transition period of dairy cows: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 11(1), 1-18.

- Mallard, B. A., Dekkers, J. C., Ireland, M. J., Leslie, K. E., Sharif, S., Vankampen, C. L., ... & Wilkie, B. N. (1998). Alteration in immune responsiveness during the peripartum period and its ramification on dairy cow and calf health. *Journal of Dairy Science*, 81(2), 585-595.
- Mečionytė, I., Palubinskas, G., Anskienė, L., Japertienė, R., Juodžentytė, R., & Žilaitis, V. (2022). The Effect of Supplementation of Rumen-Protected Choline on Reproductive and Productive Performances of Dairy Cows. *Animals*, 12(14), 1807.
- Meral, Y., & Kara, Ç. (2013). Geçiş dönemindeki süt sığırlarında karaciğer yağlanması ve kolinin önemi. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 32(1), 39-46.
- Oikawa, S., Mizunuma, Y., Iwasaki, Y., & Tharwat, M. (2010). Changes of very low-density lipoprotein concentration in hepatic blood from cows with fasting-induced hepatic lipidosis. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 74(4), 317-320.
- Oltenacu, P. A., & Broom, D. M. (2010). The impact of genetic selection for increased milk yield on the welfare of dairy cows. *Animal Welfare*, 19(S1), 39-49.
- Piepenbrink, M. S., & Overton, T. R. (2003). Liver metabolism and production of cows fed increasing amounts of rumen-protected choline during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 86(5), 1722-1733.
- Poindexter, M. (2021). Use of Vitamin D and Choline to Improve Health and Productivity of Dairy Cows and Their Offspring (Doctoral dissertation, University of Florida).
- Potts, S. B., Scholte, C. M., Moyes, K. M., & Erdman, R. A. (2020). Production responses to rumen-protected choline and methionine supplemented during the periparturient period differ for primi- and multiparous cows. *Journal of Dairy Science*, 103(7), 6070-6086.
- Pirestani, A., & Aghakhani, M. (2018). The effects of rumen-protected choline and l-carnitine supplementation in the transition period on reproduction, production, and some metabolic diseases of dairy cattle. *Journal of Applied Animal Research*, 46(1), 435-440.
- Roche, J. R., Bell, A. W., Overton, T. R., & Loor, J. J. (2013). Nutritional management of the transition cow in the 21st century—a paradigm shift in thinking. *Animal Production Science*, 53(9), 1000-1023.

- Shahsavari, A., Michael, J. D., & Al Jassim, R. (2016). The role of rumen-protected choline in hepatic function and performance of transition dairy cows. *British Journal of Nutrition*, 116(1), 35-44.
- Sheikh, F. A., Kewalramani, N., & Thakur, S. S. (2015). Effect of supplementation of rumen protected lysine plus methionine or choline on blood biochemical parameters in crossbred cows. *Indian Journal of Animal Nutrition*, 32(3), 344-347.
- Strang, B. D., Bertics, S. J., Grummer, R. R., & Armentano, L. E. (1998). Effect of long-chain fatty acids on triglyceride accumulation, gluconeogenesis, and ureagenesis in bovine hepatocytes. *Journal of Dairy Science*, 81(3), 728-739.
- Trevisi, E., & Minuti, A. (2018). Assessment of the innate immune response in the periparturient cow. *Research in Veterinary Science*, 116, 47-54.
- Van Saun, R. J., & Sniffen, C. J. (2014). Transition cow nutrition and feeding management for disease prevention. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 30(3), 689-719.
- Waldron, M. R., & Revelo, X. S. (2009). Causes and effects of periparturient immunosuppression. In *Advances in dairy technology: proceedings of the... Western Canadian Dairy Seminar*.
- Zahra, L. C., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Overton, T. R., Putnam, D., & LeBlanc, S. J. (2006). Effects of rumen-protected choline and monensin on milk production and metabolism of periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 89(12), 4808-4818.
- Zenobi, M. G., Gardinal, R., Zuniga, J. E., Dias, A. L. G., Nelson, C. D., Driver, J. P., ... & Staples, C. R. (2018). Effects of supplementation with ruminally protected choline on performance of multiparous Holstein cows did not depend upon prepartum caloric intake. *Journal of Dairy Science*, 101(2), 1088-1110.



ISBN: 978-625-367-612-4