

Veteriner Hekimlik Çalışmaları



Editör
Şinasi AŞKAR



LIVRE DE LYON

2024

Veteriner Hekimliği

Veteriner Hekimlik Çalışmaları

Editör

Şinasi AŞKAR



LIVRE DE LYON

Lyon 2024

Veteriner Hekimlik Çalışmaları

Editör

Şinasi AŞKAR



LIVRE DE LYON

Lyon 2024

Veteriner Hekimlik alışmaları

Editor • Assoc. Prof. Dr. řınasi AŞKAR • ORCID: 0000-0002-7836-3798

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • March 2024, Lyon

e-ISBN: 978-2-38236-672-1

DOI Number: 10.5281/zenodo.10890033

copyright © 2024 by Livre de Lyon

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



Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

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

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Veteriner Hekimlik Çalışmaları adlı bu kitap altı bölümden oluşmaktadır. Hayvan hastalıkları, beslenmesi, hayvan sağlığı yönetimi ve bu alanda yapılan araştırmalar modern teknolojilere vurgu yaparak en anlaşılır biçimde derlenmiştir. Bu kitabı ortaya çıkarmak için yazarların hem klinisyen hem de bir akademisyen olarak deneyimlerinden yararlanmışlardır. Bu kitap ile Veteriner Hekimliği alanında güncel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır. Kitap Veteriner Hekimlere, Veteriner Hekim akademisyenlere ve hayvan sahiplerine yardımcı olacaktır.

Orijinal bulguları ile kitaba dahil olan tüm yazarlara ve yayıncılara teşekkür ederiz.

Okuyuculara yarar sağlaması dileğiyle.

Doç. Dr. Şinasi AŞKAR

CONTENTS

ÖNSÖZ		I
BÖLÜM I.	BÜYÜKBAŞ HAYVAN YETİŞTİRİCİLİĞİNDE BAZI TEKNİK UYGULAMALAR	1
	<i>Hatice DOĞAN AYDIN & Süleyman ÇİLEK</i>	
BÖLÜM II.	TÜRKİYE'DE RUMİNANT BESLEMEDE KULLANILABİLECEK BAZI ALTERNATİF KABA YEMLER	15
	<i>Murat EREN & Berrin KOCAOĞLU GÜÇLÜ</i>	
BÖLÜM III.	KANITA DAYALI TIPTA META ANALİZ	33
	<i>Seyit Mehmet TAŞDELEN & Tamer ÇAĞLAYAN</i>	
BÖLÜM IV.	KEDİLERDE PERİODONTAL HASTALIKLAR VE CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ	63
	<i>Doğukan POLAT & Kürşad YiğitARSLAN</i>	
BÖLÜM V.	PANOPTOZ	85
	<i>Deniz ULUIŞIK</i>	
BÖLÜM VI.	KEDİ VE KÖPEKLERDE BEYİN TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	109
	<i>Mehmet Nur ÇETİN</i>	

BÖLÜM I

¹BÜYÜKBAŞ HAYVAN YETİŞTİRİCİLİĞİNDE BAZI TEKNİK UYGULAMALAR*

Some Technical Applications in Cattle Breeding

Hatice DOĞAN AYDIN¹ & Süleyman ÇİLEK²

¹Kırıkkale İl Sağlık Müdürlüğü, Yüksek İhtisas Hastanesi, Kırıkkale

E-mail: hatice_71_36@hotmail.com

ORCID: 0009-0000-5491-3559

*²Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni ve
Hayvan Besleme Bölümü, Zootekni Anabilim Dalı, Kırıkkale*

E-mail: scilek@kku.edu.tr

ORCID: 0000-0002-2352-649X

1. GİRİŞ

Büyükbaş hayvan yetiştiriciliği, buzağuların sağlıklı olarak doğması, yaşaması, büyümesi, damızlıkta ilk kullanma yaşına gelen hayvanların başarılı bir üreme gerçekleştirmesi ve canlı buzağı doğurması süreçlerini kapsayan birçok sürü yönetimi uygulamasını kapsamaktadır. Bu uygulamalar sırasıyla, buzağının doğumu, kolostrum emmesi, sütle beslenmesi, kaba yeme alıştırılması, büyütülmesi, kültür ırkları için yaklaşık 15 aylık yaşta iken başarılı şekilde tohumlanması, gebelik dönemi beslemesi, doğum yapması, laktasyonda besleme, doğumdan sonra en geç 90 gün içinde gebe bırakabilme, gebelik dönemi besleme, kuruya çıkarma ve kuru dönem beslemesi şeklinde sıralanabilir

* “Büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde bazı pratik uygulamalar ve genel anestezi” başlıklı Tezsiz Yüksek Lisans dönem projesinden üretilmiştir.

(1, 2, 3). Bu uygulamalar dışında, günümüzde entansif yetiştiricilik yapılan modern sığırcılık işletmelerinde genellikle iyi bir sürü yönetimi sağlamak ve hayvanların birbirine ve bakıcılara vereceği zararları azaltmak amacıyla rutin olarak yapılan boynuz köreltme, kastrasyon, kuyruk kesme ve fazla meme başlarının alınması gibi bazı teknik müdahaleler bulunmaktadır (1, 4).

Boynuz köreltme işlemi, buzağı iken boynuzlarının çıkmasını tamamen engellenmek veya daha ileri yaşlarda mevcut boynuzları keserek yapılan, hayvanların boynuz darbeleri ile birbirlerine ve çiftlik çalışanlarına ciddi zararlar vermesini önleyen bir uygulamadır (5). Benzer şekilde, kastre etme işlemi erkek hayvanlarda agresyonu azaltarak, daha sakin bir davranış sergilemelerine yardımcı olabilir (6). Kuyruk kesme uygulaması ise hijyen koşullarını iyileştirerek kuyruk sokumunda oluşabilecek enfeksiyon riskini azaltabilir (7). Bu uygulamalar, hayvan refahını ve çiftlik yönetimini iyileştirmeyi amaçlayan çiftlik sahipleri ve yetiştiriciler tarafından titizlikle planlanmalı ve uygulanmalıdır (8).

Bahsedilen uygulamaları hayvanlara acı vermeden, hayvan refahına uygun bir şekilde yapabilmek için anestezi uygulamalarının kullanımı önemlidir. Anestezi uygulamaları epidural, lokal ve genel anestezi olarak yapılabilmektedir (8).

Genel anestezi, çoğunlukla büyükbaş hayvanlarda yapılan çeşitli cerrahi müdahalelerde kullanılmakta olup, boynuz körleştirme, kastrasyon ve kuyruk kesme gibi uygulamalarda da kullanılan bir yöntemdir (9). Bu uygulamalar genellikle hayvanın rahatlatılması ve bilincinin kapatılması amacıyla genel anestezi altında gerçekleştirilir (10). Genel anestezi, hayvanın acı hissetmesini önleyerek hem operasyon sırasında hem de sonrasında hayvanın konforunu (refahını) artırır (11). Ayrıca, cerrahi müdahalelerin daha düzenli ve etkili bir şekilde yapılmasını sağlayarak, çiftlik verimliliğini artırabilir (6). Ancak, genel anestezi uygulamasında hayvanın yaş, sağlık durumu ve çeşitli faktörler göz önüne alınarak dikkatlice planlanmalı ve uzman veteriner hekimler tarafından gerçekleştirilmelidir (8). Bu sayede hayvan refahı ve etik standartlar sağlanarak, büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde yapılan cerrahi müdahalelerin başarıyla tamamlanması mümkün olabilir (12).

2. BÜYÜK BAŞ HAYVANLARDA YAPILAN TEKNİK UYGULAMALAR

Büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde bazı teknik uygulamalar kastrasyon, boynuz köreltme, kuyruk kesme, fazla meme başlarının alımı ve diş törpüleme olarak sıralanabilir.

2.1. Kastrasyon

Erkek hayvanlarda testislerin çıkarılması veya fonksiyonunun engellenmesi işlemidir. Halk arasında eneme, iğdiş etme, kısırlaştırma, burma ve hadım etme olarak bilinmektedir. Kastre edilen hayvanlara farklı türlerde farklı isimler verilmektedir. Kastre edilmiş erkek sığırlara öküz, kastre edilmiş koçlara öveç, kastre edilmiş keçilere erkeç ve kastre edilmiş atlara beygir denilmektedir. Büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde kastrasyon genellikle erkek hayvanlarda üreme yeteneğini kontrol etmek amacıyla gerçekleştirilir (13). Kastrasyon farklı şekillerde yapılabilir de, farklı hayvan türlerinde artan hayvan nüfusunu kontrol altına almada en çok tercih edilen prosedür cerrahi kastrasyon olarak bilinmektedir (14). Bu uygulama, genellikle erkek hayvanlardaki saldırgan davranışları ve üreme kapasitesini kontrol etme ihtiyacından kaynaklanır. Kastrasyon genellikle genç yaşlarda yapılır, çünkü erkek hayvanlar ergenlik dönemine girdiklerinde saldırganlık ve üreme isteği artabilir (6). Kastrasyon işleminde testislerin çıkartılması sonucu hayvandaki hormonal yapı değişmektedir. Kastrasyon testosteron konsantrasyonunu azaltarak, libido, ikincil cinsiyet karakterleri, protein anabolizması ve kemik yapısını olumsuz yönde etkilemektedir (14).

Genç yaşta kastrasyon, genellikle hayvanın hormonal dengesinin henüz tam oturmadığı, ilk ovum ve spermanın gözlemlendiği ve çiftleşme isteğinin olduğu yaş olan ergenlik çağına erişmeden önce yapılan bir cerrahi müdahaledir. Bu durum, istenmeyen davranışların ve üreme riskinin azaltılmasını sağlar (15). İleri yaşta kastrasyon genellikle yaşlı hayvanlarda hormonal değişikliklerle birlikte ortaya çıkan sağlık sorunlarını kontrol etmek için yapılabilir (16). Genç yaşlarda yapılan kastrasyonda hayvanın daha az zarar göreceğini ve iyileşme sürecinin daha hızlı olduğunu öne sürülmektedir (15). Kastrasyon erkek buzağılarda ve 8-14 haftalık yaşta yapılması uygundur. Bir yaşından sonra yapılan kastrasyonun ekonomik olmadığı gibi hayvanın refahı üzerine olumsuz etkisi de fazladır (17).

2.1.1 Kastrasyonun Önemi

Kastrasyon, büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde geçmişte yaygın olarak yapılmış bir uygulama olup, günümüzde motorlu taşıtların yaygınlaşması ve traktörün tarımsal faaliyetlerde yaygın kullanılması sonucu sığırlarda çok sık başvurulan bir metot değildir. Kastrasyon çiftlik yönetimini kolaylaştırmak ve et kalitesini iyileştirmek amacıyla hayvan refahını olumsuz etkilemeden dikkatlice planlanmalı ve veteriner hekim tarafından gerçekleştirilmelidir (13). Kastrasyonun yapılma nedenleri aşağıda açıklanmıştır.

Saldırganlık Kontrolü: Erkek hayvanlardaki kastrasyon işlemi, saldırgan davranışları kontrol etmede etkili bir yöntemdir. Özellikle birbirleriyle rekabet içinde olan erkek hayvanlarda, kastrasyon işlemi saldırganlığı azaltabilir (13). Erkek sığırlar daha uysal hale gelerek, çeki amacıyla, çift sürmede ve traktörün kullanılmadığı arazilere sahip yerlerde kullanılabilir (1).

Çiftlik Yönetimi: Kastrasyon, çiftlikteki hayvanların genel yönetimini kolaylaştırabilir. Saldırganlık ve kontrolsüz üreme konusundaki sorunları minimize eder ve hayvanların uysallaşması sonucu çiftlik personelinin güvenliğini sağlar (17).

Üreme Kontrolü: Kastrasyon, özellikle extansif yetiştiricilik yapılan, dişi ve erkek sığırların karışık sürü halinde otlatıldığı çiftliklerde, damızlık değeri düşük erkeklerin kontrolsüz üremesini engellemeye yardımcı olur. Bu, çiftlik sahiplerinin üreme programını yönetmelerine ve genetik özellikleri iyi olan boğalarla inekleri çiftleştirmelerine olanak tanır (18, 19).

Et Kalitesi: Kastre edilmiş sığırlarda besi performansı (beside günlük canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma yeteneği) biraz düşmesine rağmen, kastre edilmiş sığırlarda deri daha ince ve karkastaki kemik oranı daha az dolayısıyla karkas randımanı yüksek olmaktadır. Kastre edilmiş sığırların karkasları daha yağlıdır. Bu nedenle kastre edilmiş hayvanların eti genellikle daha yumuşak ve lezzetlidir (16, 20). Kastre sığırlardaki hormonal değişikliklerin et kalitesini olumsuz etkileme olasılığı daha düşüktür (21).

Kastrasyon, özellikle erkek hayvanlarda, et kalitesini ve tüketici tercihlerini önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. Kastre edilmiş hayvanların etleri genellikle daha yağlı olduğundan, daha yumuşak, daha lezzetli ve daha güzel bir koku içerir (22). Bu durum, hormonal değişikliklerin yanı sıra kas dokusunun olgunlaşma süreci ile de ilişkilidir. Kastre edilen hayvanlarda genellikle yağ depolama oranı artar. Özellikle iç yağ miktarında bir artış gözlemlenebilir. Bu durum, etin daha sulu ve yumuşak olmasına katkıda bulunabilir (23).

2.1.2 Kastrasyon Yöntemleri

Erkek hayvanlarda kastrasyon farklı şekillerde yapılabilmekte, fiziksel kastrasyonda farklı aletler kullanılmakta (burdizo pensi, lastik halka), kimyasal kastrasyonda bazı kimyasal maddeler kullanılarak kastrasyon yapılmakta, hormonal kastrasyonda ise bazı hormonlar vererek kastrasyon yapılmaktadır (14). Veteriner hekim tarafından cerrahi operasyonlar ile de yapılabilmektedir. Kastrasyon yöntemleri aşağıda açıklanmıştır.

2.1.2.1. Cerrahi Kastrasyon

Cerrahi kastrasyon, testislerin cerrahi olarak çıkarılması işlemidir. Veteriner hekim, hayvanın sakinleştirilmesi ve uygun bir şekilde tutulması ardından skrotum bölgesini keserek testislere ulaşır. Testisler çeşitli yöntemlerle çıkarılabilir, bu işlem genel anestezi altında gerçekleştirilir (13). Çıkarılan testislerin ardından kanama kontrol edilir, kesilen bölge dikişle kapatılır ve cerrahi bölge dezenfekte edilir. İyileşme sürecinde uygun yara bakımı sağlanarak cerrahi kastrasyon güvenli bir şekilde tamamlanır. Cerrahi kastrasyonun avantajı, kalıcı ve etkili olmasıdır (24).

Sığırlarda ve atlarda cerrahi işlemlerin genel anestezi altında gerçekleştirilmesi, veteriner hekimin tarafından, hayvanın özel durumu dikkate alınarak planlanmalıdır (25). Sığırlarda genel anestezi için yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında Xylazine, Ketamin, Diazepam ve Isoflurane bulunmaktadır (23). Xylazine intravenöz uygulamada 0.05 ile 0.2 mg/kg arası dozlarda kullanılabilir. Atlarda ise Xylazine ve Ketamin kombinasyonu sıklıkla tercih edilen bir seçenektir. Bu ilaçlar genellikle intramusküler olarak uygulanır (26). Ancak, bu dozajlar genel referanslar olup, hayvanın özellikleri, cerrahi prosedürün türü, hayvanın yaşı ve sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak veteriner hekim tarafından bireysel olarak ayarlanmalıdır. Anestezi altında gerçekleşen işlemler öncesinde, hayvanın genel sağlık durumunun değerlendirilmesi ve veteriner hekimin önerilerine uyulması önemlidir.

2.1.2.2. Kimyasal Kastrasyon

Kimyasal kastrasyon, testislerin işlevini geçici olarak etkisiz hale getirmek için kimyasal maddelerin kullanılmasıdır. Bu genellikle enjeksiyon veya oral uygulama yoluyla yapılır. Kimyasal kastrasyon enjeksiyonla genellikle GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) agonistleri veya antagonistleri kullanılarak gerçekleştirilir. GnRH agonistleri, leuprorelin ve deslorelin gibi maddeler içerebilir (26). Bu maddeler, hayvanın hormonal dengesini etkileyerek üreme yeteneğini geçici veya kalıcı olarak ortadan kaldırmayı amaçlar. GnRH antagonistleri, GnRH'nin reseptörlerine bağlanarak benzer etki gösterir. Enjeksiyon genellikle intramusküler veya subkütan olarak yapılır. Kimyasal kastrasyon oral yolla da uygulanabilir (21). Bu yöntemde testosteronun etkilerini engelleyerek üreme sistemini etkileyen flutamid ve bicalutamide gibi antiandrojen ilaçlar kullanılabilir. Oral uygulama genellikle hayvanın ağız yoluyla ilaç alımını içerir (22). Bu iki uygulamada da uygulama sıklığı ve dozaj, veteriner hekim tarafından hayvanın durumuna ve ihtiyaçlarına göre belirlenir.

Kimyasal kastrasyon, cerrahi müdahale yaptırmak istemeyen yetiştiriciler için bir seçenek olabilir, ancak etkisi sınırlıdır (27).

Kimyasal kastasyon için kullanılan ilaçlarda dozajlar, hayvan türü, cinsiyeti, yaş, kilo ve uygulama amacına bağlı olarak değişebilir (22). Sığırlarda kullanılan deslorelin implantlarının dozajı genellikle 4.7 mg civarındadır. Atlarda kullanılan deslorelin dozajı, genellikle 1.3 mg ile 2.1 mg arasında değişebilir. Bu dozajlar, atların üreme aktivitesini geçici olarak durdurmak veya kontrol altına almak amacıyla kullanılır. Leuprorelin de genellikle kimyasal kastasyon için kullanılan bir GnRH (gonadotropin-releasing hormone) agonistidir (21). Sığırlarda ve atlarda leuprorelin dozajı, intramusküler enjeksiyon için 1.2 mg ile 2.4 mg arasında değişen dozajlar önerilebilir. Ancak, bu dozajlar veteriner hekimin değerlendirmesiyle belirlenmelidir.

2.2. Boynuz Köreltme

Boynuz köreltme, genç hayvanların boynuzlarının tamamen çıkmasını engellemek veya mevcut boynuzları keserek kontrol altına almak amacıyla yapılır. Boynuz köreltme genellikle çiftliklerde hayvan ve çiftlik çalışanlarını korumak ve hayvanlar arasında oluşabilecek agresif davranışları önlemek için uygulanır (28). Boynuzlu hayvanlar sürüde hiyerarşik olarak üst sıralarda bulunduğu için yönetilmeleri diğer hayvanlardan daha zordur. Boynuzlarıyla barınak ekipmanlarına zarar vermekte ve bakıcılarda ve sürüdeki diğer hayvanlarda öldürücü yaralara neden olabilmektedir (29). Sürüdeki diğer sığırlardaki bu yaralanmalar sonucu sineklerin kurt atması, kemik kırılmaları, süt veriminde düşüş, büyümede gerileme, ölüm ve maddi kayıplar oluşur (29, 30).

Sığırlarda boynuz köreltme işlemi genellikle boynuzların yeni çıkmaya başladığı, buzağının doğumundan birkaç ay sonraki dönemde daha etkili ve az stresli bir şekilde uygulanabilir (31). Bu dönemde, boynuzlar henüz belirgin bir şekilde büyümediğinden köreltme işlemi daha kolay ve etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir (32). Bu süre çiftlikten çiftliğe ve hayvanın genel sağlık durumu ve bireysel özelliklerine göre farklılık gösterebilir (7). Boynuz köreltme çiftlik çalışanları için hayvanların vereceği zararlar açısından daha güvenli bir ortam oluşturur ve bakım ve yönetim işlemlerini kolaylaştırır (5, 32).

Boynuz köreltmede genel anestezi uygulamak için genellikle ketamin, xylazine gibi intravenöz anestezikler ve isofluran, sevofluran veya desfluran gibi inhalasyon anestezikleri kullanılır (7).

2.3. Kuyruk Kesme

Sığırlarda kuyruk kesme işleminin herhangi bir faydası olmadığı görüşü yaygındır. Kuyruk kesmenin sığırlar için estetik açıdan hoş olmayan bir görüntü oluşturacağı, kuyruk ucunda kronik ağrıya neden olabileceği ve sineklerden korunma yeteneğini azaltabileceği belirtilmektedir (29). Türkiye’de sığırlarda kuyruk kesimi işlemi yapılmamaktadır.

Sığırlar arasında sıkışık veya stresli ortamlarda ortaya çıkabilen kuyruk ısırma davranışı, hayvanların birbirlerinin kuyruklarını ısırarak yaralanmalarına neden olabilir (24). Kuyruk kesme, bu tür yaralanmaların önlenmesi, çiftlik hijyeninin artırılması ve çiftlik yönetiminin kolaylaştırılması amacıyla tercih edilebilir. Kuyruk kesme farklı ülkelerde farklı yasal düzenlemelere tabi olsa da bu işlemin veteriner hekim kontrolünde yapılması ve hayvan refahına dikkat edilmesi önemlidir (33). Kuyruk kesimi gibi işlemlerin yetiştiriciler tarafından anestezi kullanılmadan, hayvanlarda acı ve stres oluşturarak yapılması, hayvan refahını olumsuz etkilemektedir (34).

Kuyruk kesme işlemi bazı nedenlerle sığır yetiştiriciliğinde kuyrukta oluşabilecek yaralanmaları önleme ve hijyen sağlama amacıyla yapılmaktadır. Kuyruk kesme işlemi, hayvanın kuyruk sokumu bölgesinde biriken dışkı ve idrarın neden olduğu hijyen koşullarını iyileştirerek, kuyruğun memeyi kirlenmesini engellenerek, meme sağlığının, süt hijyeninin iyileştirilmesini sağlar ve enfeksiyon riskini azaltır (33).

Şiddetli pika sonucu sığırların diğer sığırların kuyruğunu yemesi, vahşi ve evcil karnivor hayvanların sığırların kuyruk bölgesine verdiği zararları tedavi etmek amacıyla kuyruk kesimi hayvan refahına uygun şekilde ve anestezi altında yapılabilir. Türkiye’de sığır türünde kuyruk ve kulak kesme uygulaması yapılmamaktadır. Tedavi amaçlı olmayan, estetik amaçlı kulak ve kuyruk kesimi Avrupa Birliği ve Türkiye’de yasaklanmıştır. Tedavi amaçlı olarak yapılmak zorunda kalırsa, veteriner hekim tarafından usulüne uygun şekilde yapılmalıdır (17).

2.4. Fazla Meme Başlarının Alımı

İneklerde anatomik yapıları nedeniyle dört adet fonksiyonel meme başı bulunur. Bazı ineklerde bu dört meme başı dışında fonksiyonel olmayan (süt gelmeyen), konjenital (doğuştan) olan daha fazla sayıda rudimenter meme başına sahip olma durumu ile karşılaşılabilir. Fazla meme başının kalıtım derecesinin yüksek olduğu, kalıtsal olduğu ancak hayvanın süt verim düzeyini olumsuz etkilemediği bildirilmiştir (35). Memede görünümü bozması, sağımı zorlaştırması

ve mastitise yatkınlığı artırması nedeniyle alınması önerilmektedir (35). Aslında, sığırlarda damızlık seçiminde (seleksiyon), bu özellik dikkate alındığında ve fazla meme başına sahip olmayan dişi düveler seleksiyonla damızlık olarak sürüye katıldığında, fazla meme başına sahip inekler sürüden çıkartıldığında (ayıklama) bu zararlı genin frekansı sürüde düşürülerek bu sorunun üstesinden kalıcı olarak gelinebilir. Fazla meme başlarının alınması için ineklere distal veya proksimal paravertebral anesteziden biri yapılabilir. Ayrıca üst epidural anestezisi de yapılabilir. Bu amaçla son sakrum kemiği ile ilk kuyruk omuru arasında epidural boşluğa 5-10 ml kadar lokal anestezi madde (% 2'lik lidokain HCL) enjekte edilir. Hayvanın yatması istenmiyorsa daha fazla anestezi madde verilmemelidir. Anestezisi 10 dakika içinde başlayıp yaklaşık 1 saat kadar sürmektedir. Anestezisi işlemleri bittikten sonra hayvan yan yatırılıp veya travayda zapt-ı rapta alınır. Memeye lokal olarak meme başı kaidesinde halka bloğu (ring block) anestezisi yöntemi uygulanır. Lokal anestezi madde seçimi yapılırken içerisinde epinefrin olanlar tercih edilmemelidir. Lokal anestezisi işlemi bittikten sonra operasyon bölgesinin temizliği ve dezenfeksiyonu sağlanır (36).

2.5. Diş Törpüleme

Atlarda diş törpüleme, genellikle diş aşınmalarını kontrol etmek, ağız sağlığını korumak, ağız yaralarının oluşmasını engellemek ve beslenme performansını optimize etmek amacıyla yapılır. Bu işlem, genellikle atlarda yaş ilerledikçe ve dişler aşındıkça düzenli aralıklarla gerçekleştirilir. Veteriner hekim tarafından özel diş törpüleme ekipmanları kullanarak, atlardaki diş aşınmaları düzeltilerek veya olası diş problemleri önlenerek, atlarda ağız sağlığı korunmuş olur (37).

3. ANESTEZİ VE HAYVAN REFAHI

Genel anestezisi, cerrahi müdahalelerden önce uygulanan, hayati fonksiyonlarda değişiklik olmadan, canlı vücudunun oluşacak ağrıya tamamen duyarsızlaşmasını sağlama, reflekslerde baskılanma ve hissetme yokluğu oluşturma anlamına gelmektedir. Büyükbaş hayvanlarda genel anestezisi, veteriner cerrahi müdahaleleri sırasında hayvanın bilincini kaybetmesini, ağrı hissetmemesini ve vücut fonksiyonlarının kontrol altında tutulmasını sağlayan önemli bir veteriner klinik uygulamasıdır (38).

3.1. Büyükbaş Hayvanlarda Anestezisi Uygulaması

Sığırlarda gerçekleştirilen operasyonlarda uygun anestezisi yönteminin seçimi hem hayvanın sağlığı hem de cerrahi müdahalenin etkinliği açısından

kritik bir öneme sahiptir (39). Sığırlarda gerçekleştirilen operasyonlarda genelde lokal, epidural, inhalasyon ve genel anestezi yöntemleri kullanılabilir. Ancak, operasyonun türü, süresi, hayvanın durumu ve veteriner hekimin tercihlerine bağlı olarak kullanılacak anestezi yöntemi seçilir (40). Genel anestezi, deneyimli bir veteriner cerrah tarafından yönetilmelidir. Hayvanın genel sağlık durumu, yaş, ırk gibi faktörler dikkate alınarak özel bir anestezi planı oluşturulmalıdır (9). Lokal anestezi genellikle küçük cerrahi müdahalelerde tercih edilir. Bu yöntem, yaralanmaların tedavisi, dikiş atılması gibi prosedürlerde etkili bir şekilde uygulanabilir. (41). Büyükbaş hayvanlarda epidural anestezi, cerrahi müdahaleler, doğum yardımı veya ağrı kontrolü amacıyla kullanılan etkili bir anestezi yöntemidir. Bu teknikte, veteriner hekim tarafından, bir iğne aracılığıyla hayvanın bel bölgesinden epidural boşluğa lokal anestezi maddeleri enjekte edilmektedir (40). İnhalasyon anestezikler için pahalı ekipmanlara ihtiyaç duyulduğundan dolayı çoğunlukla ruminantlarda enjektörle ilaçlar anestezi için kullanılmaktadır (42).

Sezeryan ve abomazum deplasmanı operasyonlarında Xylazine ve lidokain kombinasyonu, sığırlarda epidural anestezi için sıkça tercih edilen bir protokoldür. Bu anestezi yöntemi, belirli cerrahi girişimlerde lokal anesteziye kıyasla daha kapsamlı bir ağrı kontrolü sağlar (43). Süt sığırı yetiştiriciliğinde, her yıl bir buzağı alınması ve buzağının sağlıklı doğması karlı bir yetiştiricilik için zorunluluktur (2). Buzağuların doğum kanalına ters gelmesi, doğum ağırlığının büyük olması, düvelerin ilk doğumunu yapması gibi etkenlerin güç doğuma neden olması sezaryan operasyonu yapılmasını gerektirebilmektedir.

3.2. Anestezinin Hayvan Refahı İçin Önemi

Russel ve Burch isimli iki araştırmacı 1959 yılında deneysel çalışmalarda hayvan kullanımıyla ilgili 3R kuralları olarak bilinen kuralları ortaya atmıştır. Bu kurallar hayvan refahı savunucuları ve bilim insanları tarafından kabul edilerek, biyoetik kuralları ve hayvan refahının temelini oluşturmuştur (44).

Genel anestezi uygulamalarında hayvan refahını artırmak ve etik standartlara uymayı sağlamak için “3R Kuralları” önemli bir kılavuzdur. Bu kural, Replace (yerine Koyma), Reduce (azaltma), ve Refine (iyileştirme) olmak üzere üç ana prensibi içerir (45). Replace (yerine Koyma) alternatif yöntemler kullanarak, hayvan kullanımını minimuma indirme prensibidir. Reduce (azaltma) kullanılan hayvan sayısını en aza indirmeyi; Refine (iyileştirme) ise mevcut yöntemleri ve uygulamaları iyileştirerek, hayvanların yaşam kalitesini ve refahını artırmayı amaçlar. 3R prensipleri, genel anestezi kullanarak veteriner uygulamalarında hayvan refahını artırmayı amaçlamaktadır (46).

Genel anestezi, büyükbaş hayvanlarda cerrahi müdahaleler sırasında hayvan refahını iyileştirmek amacıyla kullanılan önemli bir uygulamadır (47). Bu prosedür, hayvanların bilincini geçici olarak kaybetmelerini, ağrı hissetmemelerini ve vücut fonksiyonlarının kontrol altında tutulmasını sağlayarak cerrahi prosedürlerin daha etkili ve güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlar (32).

Hayvan refahı açısından genel anestezinin temel faydası, cerrahi müdahale sırasında hayvanın stres ve anksiyeteden korunmasını sağlamaktadır (11). Bilincin kaybedilmesi ve ağrı hissedilmemesi, hayvanın operasyon sürecini daha sakin ve konforlu şekilde geçirmesi ve sonuç olarak, cerrahi müdahalenin daha etkili ve güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlar (4).

Ancak, genel anestezi uygulamasında hayvanın sürekli izlenmesi ve veteriner hekim tarafından yönetilmesi hayati öneme sahiptir. Dozajların dikkatlice ayarlanması, anestezi altındaki hayvanın solunum ve dolaşım parametrelerinin sürekli izlenmesi ve uyandıktan sonra rehabilitasyon sürecinin planlanması, hayvanın sağlıklı bir şekilde anesteziyi atlatmasını ve normale dönmesini sağlar. Veteriner hekimlerin uzmanlığı ve modern anestezi tekniklerinin kullanılması, hayvanların konforunu ve güvenliğini sağlama konusunda kritik önem taşır (48).

Atlarda kastrasyon işlemi sırasında ağrı, kanama, bazı enfeksiyonlar ve genel anesteziye bağlı ölümler gibi bazı komplikasyonlara bağlı mortalite oranında artış olduğu bildirilmiştir (49). Buzağılarda gerçekleştirilen kastrasyon, boynuz köreltme ve kuyruk kesme gibi uygulamalar, ağrı ve acıya neden olarak, stres oluşturabilir. Bahsedilen teknik işler yapılırken ağrı ve stres oluşmamasına özen gösterilmelidir. Bu amaçla, bahsedilen uygulamalar ikinci bir stres dönemi olan süttten kesim döneminde yapılmamalı, süttten kesimden 15 gün önce veya sonra yapılmalı, buzağı iken yapılmalı, anestezi altında ve tecrübeli bir ekiple yapılmalıdır (34).

4. SONUÇ

Büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde sıkça gerçekleştirilen boynuz köreltme, kuyruk kesme, kastrasyon, fazla meme başlarının alınması ve dış törpüleme gibi işlemler ele alınmıştır. Bu cerrahi prosedürlerin hayvan refahı üzerindeki etkileri titizlikle değerlendirilmiş ve aynı zamanda genel anestezinin bu işlemler sırasındaki potansiyel faydaları incelenmiştir. Anestezi hayvanların refahını artırarak, işletme verimliliğini sürdürmeyi sağlamaktadır.

Sonuç olarak, genel anestezi büyükbaş hayvan yetiştiriciliğindeki bazı uygulamaların hayvan refahına uygun olarak yapılması, operasyonun başarısını

ve dolayısıyla işletmenin karlılığı ve verimliliğini sağlamaktadır. Anestezi alanındaki yenilikler takip edilerek ve saha çalışmaları artırılarak daha fazla araştırma yapılmalıdır. Cerrahi müdahaleler öncesinde hayvanın genel sağlık durumu detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Yapılacak cerrahi müdahaleye uygun olarak inhalasyon veya intravenöz anestezi yöntemleri tercih edilmelidir. Anestezi süresince hayvanın vital parametreleri dikkatle izlenmeli ve anestezi dozları doğru ayarlanmalıdır. Ayrıca, cerrahi operasyon sonrası iyileşme dönemine yönelik optimal ağrı kontrolü sağlanmalı ve olası komplikasyonlara karşı hazırlıklı olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alpan O, Aksoy A.R. Sığır Yetiştiriciliği ve Besiciliği. 7. Baskı, Favori Basım Yayın ve Reklamcılık.,2015.
2. Çilek S, Tekin M E. Environmental factors affecting milk yield and fertility traits of Simmental cows raised at the Kazova State Farm and phenotypic correlations between these traits. Turk. J. Veterinary Anim. Sciences, 2005; 29(4): 987-993.
3. Çilek S, Gotoh T. Reproduction Characteristics in Brown Swiss Cows Reared under Steppe Climate Conditions in Turkey. Journal. Faculty Agr., Kyushu Univ., 2011; 56(2): 287-292.
4. Baran A. Erkek kedilerde testis içerisine kimyasal madde verilerek cerrahi olmayan kısırlaştırma. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisans Eğitim Enstitüsü, 2022.
5. Coetzee, H. Recommendations for castration and dehorning of cattle. In American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings, 2010, 40-45.
6. Kaya, E. Doğu Anadolu Tarımsal Araştırmalar Enstitüsü İşletmesi Şartlarında Yetiştirilen Doğu Anadolu Kırmızısı, Esmer ve Siyah Alaca Sığırların Yaşama Gücü ve Ömür Uzunluğu Özellikleri. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek lisans tezi, Erzurum. 2006.
7. Graf B., Senn M. Behavioural and physiological responses of calves to dehorning by heat cauterization with or without local anaesthesia. Applied Animal Behaviour Science, 1999; 62: 153-171.
8. Edmondson MA. Local and regional anesthesia in cattle. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 2008; 24(2): 211-226.
9. Schroeder C A, Smith L J. Veterinary Anesthesia. Advances in Anesthesia, 2011; 29(1): 59-84.

10. Abrahamsen EJ. Chemical restraint in ruminants veterinary clinics of North America: food animal practice 2008; 24 (2): 227-243.

11. Whay H R, Mullan S, Main D C. Improving animal care and welfare: practical approaches for achieving change. In Improving animal welfare: a practical approach. Wallingford UK: CABI. 2021; 314-336.

12. Şahanoğlu E, Koçak S. Afyonkarahisar ili süt sığırcılığı işletmelerinde hayvan refahının barınak ve yetiştirme şartları yönünden değerlendirilmesi. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi, 2014; 54(2): 47-55.

13. Rault J L, Lay Jr, D C, Marchant JN. Castration induced pain in pigs and other livestock. Applied Animal Behaviour Science, 2011; 135(3): 214-225.

14. Çevik, M., Genç, M. ve Yalçın, B. Erkek hayvanlarda üremenin kontrolü (Kontrasepsiyon). Çevik M, editör. Erkek Hayvanlarda İnfertilite Sorunu ve Çözüme Yönelik Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri. 2019;49-58.

15. Field R A. Effect of castration on meat quality and quantity. Journal of animal science, 1971; 32(5): 849-858.

16. Watson M J. The effects of castration on the growth and meat quality of grazing cattle. Australian Journal of Experimental Agriculture, 1969; 9(37): 164-171.

17. Sağmanlıgil V, Cengiz F, Salgırlı Y, Atasoy F, Ünal N, Petek M. Hayvan Davranışları ve Refahı. T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını, No: 2332, Açık Öğretim Fakültesi Yayını No: 1329; 2011.

18. Tatar A M. Ankara ve Aksaray Damızlık Sığır Yetiştiricileri İl Birliklerine Üye Süt Sığırcılığı İşletmelerinin Yapısı ve Sorunları. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2007; 119.

19. Kaylan V. Iğdır ili büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinin genel özellikleri. Yüksek lisans tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü; 2019.

20. Arpacık R. Entansif Sığır Besiciliği, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. Ankara 1997.

21. Cauble R N. Effects of an injectable zinc solution at weaning as an alternative castration method in beef cattle. PhD Thesis. University of Arkansas, 2022.

22. Oliveira F C., Ferreira C E, Haas, C S., Oliveira L G, Mondadori R G, Schneider A, Lucia J T. Chemical castration in cattle with intratesticular injection of sodium chloride: Effects on stress and inflammatory markers. Theriogenology. 2017; 90: 114-119.

23. Sales J. Quantification of the effects of castration on carcass and meat quality of sheep by meta-analysis. *Meat Science*, 98(4): 858-868.

24. Canozzi M E A., Borges J A R, Barcellos JO J. Attitudes of cattle veterinarians and animal scientists to pain and painful procedures in Brazil. *Preventive veterinary medicine*, 2020; 177, 104909.

25. Hinch G N., Lynch, J. J. A note on the effect of castration on the ease of movement and handling of young cattle in yards. *Animal Science*, 1987; 45(2):317-320.

26. Bretschneider G. Effects of age and method of castration on performance and stress response of beef male cattle: A review. *Livestock Production Science*, 2005; 97(2-3): 89-100.

27. Currah J M., Hendrick S H., Stookey, J.M. The behavioral assessment and alleviation of pain associated with castration in beef calves treated with flunixin meglumine and caudal lidocaine epidural anesthesia with epinephrine. *The Canadian Veterinary Journal*, 2009; 50(4): 375.

28. İpek V, Akgül G, Akkoç A, Akgül B. Holstein-Friesian ırkı bir buzağıda boynuz köreltme sonrası beyin hasarı. *Uludağ Üniv. Vet. Fakültesi Dergisi*, 2014; 33(1-2): 83-86.

29. Tölü, C., Savaş, T., Yurtman, İ. Y. Zootekni uygulamaları: Hayvan refahı bağlamında bir tartışma. 5. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 2007; 5-8.

30. Faulkner P M., Weary DM. Reducing pain after dehorning in dairy calves. *Journal Dairy. Sci.*, 2000; 83:2037–2041.

31. Savaş T, Yurtman İ Y, Tölü C. Hayvan hakları ve hayvan refahı: Felsefi bakış-nesnel arayışlar. *Hayvansal Üretim*, 2009; 50(1):54-61.

32. Stafford K J, Mellor D J. Addressing the pain associated with disbudding and dehorning in cattle. *Applied Animal Behaviour Science*, 2011; 135(3): 226-231.

33. Stull CL, Payne M. A, Berry SL., Hullinger, P. J. Evaluation of the scientific justification for tail docking in dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2002; 220(9):1298-1303.

34. Koçak S. Damızlık sığır yetiştiriciliğinde hayvan refahının önemi. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 2017; 5(2), 85-89.

35. Kaygısız, A. Siyah Alaca ve Esmer sığırlarda fazla meme başı sayısına ait gen frekansı, kalıtım derecesi ve süt verimi ile ilişkileri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2010; 16(4): 561-566.

36. Şafak T, Yüksel M, Kılınç, M, Kalkan C. Meme ve meme başına uygulanan cerrahi girişimler ve memenin kurutulması (köreltilmesi). Öcal H,

editör. İneklerde Mastitis Dışındaki Meme, Meme Başı ve Meme Derisinin Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019; .71-76.

37. Sağlam K. Atlarda Diş Hastalıkları. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 2012; 23 (2): 111-118.

38. Ünsaldı S. Anestezi Sırası ve Sonrasında Görülen Kaza ve Komplikasyonlar ve Bunların Sağaltımı. F.Ü. Sağ.Bil.Vet.Derg. 2015; 29 (3): 199- 204.

39. Thomas J, Lerche P. Anesthesia and Analgesia for Veterinary Technicians. E-Book. Elsevier Health Sciences; 2016.

40. Anderson D E., Muir W W. Pain management in cattle. Veterinary Clinics: Food Animal Practice, 2005; 21(3): 623-635.

41. Marongiu M. L. Local anesthesia for husbandry procedures and experimental purposes in farm animals. A Bird's Eye View of Veterinary Medicine. Europe: Intech, 2012; 2102, 233-54.

42. Altan S, Ersöz Kanay B. Ruminantlarda Genel Anestezi. Türkiye Klinikleri J Vet Sci Surg-Special Topics 2015;1(3):36-44.

43. Şirin YS, Yiğitarıslan K, Şengöz-Şirin Ö. İneklerde Ksilazin-Lidokain veya Deksmetomidin-Lidokain Karışımları ile Epidural Anestezi MAE Vet Fak Derg. 2020; 5 (3) :135-139.

44. Tannenbaum J, Bennett B T. Russell and Burch's 3Rs Then and Now: The Need for Clarity in Definition and Purpose. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2015; 54(2): 120–132.

45. Müller C. Macro-and micromorphometric studies of the vasculature of the Göttingen minipig using contrast enhanced computertomography: contribution to a refinement according to the 3 R principles of Russel and Burch; 2010.

46. Kolar R. Animal experimentation. Sci. and Engineering Ethics, 2006; 2: 111-122.

47. Akbulut Ö. Çiftlik Hayvanları Yetiştiriciliğinde Kastrasyon ve Suni Tohumlama Teknikleri ve Hayvan Hakları/Hayvan Refahı Helal Ve Etik Araşt. Derg. 2023; 5 (2): 24-31.

1. Bomzon A. Pain and stress in cattle: A personal perspective. Israel Journal of Veterinary Medicine, 2011; 66(2), 12-20.

2. Hayat A, Biricik HS. Atların kastrasyonlarında görülen başlıca komplikasyonlar. Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi, 2008;6(3):84-87.

BÖLÜM II

TÜRKİYE’DE RUMİNANT BESLEMEDE KULLANILABİLECEK BAZI ALTERNATİF KABA YEMLER

*Some Alternative Roughages that
can be used for Ruminant Nutrition in Türkiye*

Murat EREN¹ & Berrin KOCAOĞLU GÜÇLÜ²

*¹Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hayvan Besleme
ve Beslenme Hastalıkları AD, Kayseri-TÜRKİYE*

E-mail: murateren46@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-8544-7340

*²Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme
ve Beslenme Hastalıkları AD, Kayseri-TÜRKİYE*

E-mail: bguclu@erciyes.edu.tr

ORCID: 0000-0003-0341-4594

1. GİRİŞ

Türkiye’de ruminant hayvan varlığı yeterli sayıda olmasına rağmen, hayvan başına düşen verim (et ve süt) yönünden beklenen seviyelere gelememiştir. Hayvancılıkta üretim performansını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden hayvanların genetik kapasitelerinden sonra en önemlisi besleme düzeyidir. Hayvanların genetik yapısına bağlı verim gücünün ortaya çıkarılabilmesi, ayrıca yüksek miktar ve kalitede hayvansal ürün elde edilebilmesi için hayvanların ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde dengeli bir rasyonla beslenmeleri gerekmektedir. Mevcut durumun (yetersiz et ve süt verimi) temel sebepleri arasında hayvanların kaliteli kaba yemden yetersiz, yoğun konsantre yem ile beslenmeleri olarak görülebilir. Sonuç olarak, kaliteli kaba yem yerine özellikle süt ineklerinde fazla miktarda yoğun yem kullanımı,

besleme fizyolojisi açısından uygun olmadığı gibi hayvanların verimlerinde ciddi kayıplara da neden olmaktadır. Bu bakımdan, ülkemiz hayvancılığı için kaliteli, bol ve ucuz alternatif kaba yem kaynaklarına ihtiyaç vardır.

Ülkemizde hayvan beslemede alternatif olarak kullanılabilir çok miktarda kaba yem çeşidi olmasına rağmen, bu alanda kullanılan kaba yem çeşidi sınırlı düzeydedir. Birçok ülkede, özellikle hayvancılığı gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, farklı kaba yem kaynaklarından yararlanılmakta olup, ülkemizde yem bitkisi olarak bunların birçoğunun yetiştirilme olanağı bulunmaktadır (21,35). Araştırmacıların tüm giderler içerisinde en büyük paya sahip yem girdi maliyetlerini azaltmak ve karlılığı artırmak adına bu kaynakların kullanımının zorunluluğunu bildirdikleri çalışmalar, alternatif kaliteli kaba yem kaynaklarının ruminant beslemede önemini (sağlık ve verim) ortaya koymaktadır (15).

2. Bazı Alternatif Yem Bitkileri

2.1. Dev Kralotu (*Pennisetum hybridum*)



Şekil 1. Dev kralotu (*Pennisetum hybridum*) bitkisi

Hayvancılıkta, işletme masraflarının yaklaşık %70'ini oluşturan yem maliyetlerinin azaltılarak, işletmenin kârlılığını arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu kapsamda, yem üretimindeki maliyetlerin de azaltılması gerekmektedir. Bunun için; tohumluk fiyatı ucuz veya her yıl tohum ekimine ihtiyaç duymayan, mısır üretiminde kullanılan makinelere uyum sağlayabilecek, toprak hazırlığı masrafları az olan, üretimi daha ekonomik, çok yıllık ve yüksek

verimli alternatif yeni yem bitkilerine ihtiyaç duyulmaktadır (22). Dünya genelinde yapılan araştırmalar ile bu nitelikte yeni yem bitkilerinin varlığı ortaya çıkarılmış olup, belirtilen özellikleri karşılayabilecek kapasitede olan bitkilerden bir tanesinin de dev kralotu (*Pennisetum hybridum*) bitkisi olduğu ifade edilmiştir (25).

Dev kralotu; Afrika kıtası kökenli, yüksek verimli ve çok yıllık buğdaygiller (*Gramineae*) familyasının üyelerinden olan tropik bir bitkidir (28). Genetiği değiştirilmemiş, doğal tescilli melez bir bitki olan dev kralotu (*Pennisetum hybridum*), *Pennisetum purpureum* ile *Pennisetum glaucum* (L) R.Br. türlerinin melezlenmesiyle triploid (3n) yapıda elde edilmiş, daha sonra colcichine uygulaması ile bitki, heksaploid (6n) yapıya sahip olmuştur (31). Bitkinin boyu genellikle 3-4 metre yüksekliğinde olup, tropik iklim koşullarında 7 metreye kadar ulaşabilmektedir (28). Dip kısmında sağlam bir sap yapısı (çapı 3 cm kadar) olan dev kralotu, bu sayede toprak üzerinde kuvvetli bir şekilde dik durmaktadır. Yaprak ayası yapısı tüylü veya tüysüz olmakla birlikte, uzunluğu 30-120 cm, genişliği ise 1-5 cm arasındadır. Yaprak kını ise yoğun tüylü ya da tüysüz olup, kısa rizomlar ile yayılım göstermektedir. Kardeşlenme özelliği çok yoğun olan bitki, toprakta 4.5 m kadar derine gidebilen yoğun kök sistemine sahiptir (26).

Dev kralotu tarımını sınırlandıran en temel unsurların başında hava ve toprak sıcaklığı gelmektedir. Zira fizyolojik olarak C4 (sıcak iklim) bitkisi olan dev kralotunun optimum büyüme sıcaklığı 25-40°C arasındadır. Bitki 15°C'nin altında yavaş büyüme göstermekte, 10°C'nin altında büyümesi durmakta ve oluşabilecek zirai don olayları bitkinin toprak üstü aksamının ölümüne yol açmaktadır. Toprak derinliğindeki (15-20 cm) sıcaklığın uzun müddet -5°C'nin altında kalması durumunda bitkinin tamamen ölümü gerçekleşmektedir. Bundan dolayı bitki, deniz seviyesi 500 metre yüksekliğe kadar olan alanlarda yaşamını sürdürebilmektedir (26). Toprak sıcaklığının tekrardan 10°C'nin üzerine çıkması ve nemin de yardımıyla, bitkide büyüme tekrar başlamaktadır (8,56). Dev kralotu, büyüme ve gelişimi için optimum koşullar sağlandığında, hızlı bir büyüme ve yüksek verim göstermektedir. Zira, Geren ve ark., (27), İzmir ekolojik şartlarında tarlaya dikilen bir dev kralotu bitkisinin büyüme mevsimi sonunda 40-50 adet kardeş oluşturduğunu, üçüncü yılda 300'den fazla kardeş ve dekara 4 ton kadar KM verimi oluşturduğunu belirlemiştir.

Tropik bölgelerde özellikle ruminant besleme başta olmak üzere, öğütülüp peletlenerek kümes hayvanları ve balık beslenmesinde de kullanılan dev kralotu, aynı zamanda çit, rüzgar kıran ve enerji bitkisi (biyoyakıt, elektrik üretimi, vb.) olarak da değerlendirilmektedir (27).

Hayvan yemi olarak kullanımda birkaç yaklaşım vardır. Bitki biçilerek taze olarak veya yeşil aksam doğranıp daha küçük parçalar haline getirilerek hayvanlara servis edilebildiği gibi kurutulup saman olarak ve silajı yapılarak ruminant beslemede kullanılabilir. Taze dev kralotu ruminantlar tarafından sevilerek tüketilir. Bitki hasat edildikten 3 gün sonra bozulmaya başladığından hayvanlara verilirken bu duruma çok dikkat edilmelidir. Genel olarak hayvan yemi hasatları bitki boyu 1.5-2.1 m yükseklikte ve 40-60 günlük yaşta iken yapılır. Dev kralotunun daha uzun süre saklanabilmesi için ya kurutularak samanının yapılması ya da üzerinin hava almayacak şekilde kapatılarak silajının yapılması gereklidir. Saman yapmak için; 40-45 günlük dev kralotu biçilerek, %15'den daha az nem içeriğine ulaşana kadar güneşte kuruması için birkaç gün tarlaya serilir. Daha sonra kuru ot, süresiz olarak depolanabilen yuvarlak veya kare balyalara dönüştürülür. Dev kralotunu uzun süre saklamak için bir diğer seçenek de silaj yapmaktır. Henüz yeşil ve besleyici iken hasat edilen kaba yemler, doğal bir "fermantasyon" işlemi ile korunabilir. 60 günlük yaştaki dev kralotu, mekanik olarak hasat edilerek silajı yapılmaktadır (59).

Dünyada son yıllarda hayvan beslemede ve ayrıca enerji bitkisi (biyoenerji) olarak kullanılmakta olan (8,31), fakat Türkiye'de henüz tam anlamıyla tanınmayan, dolayısıyla yetiştiriciliği de yapılmayan dev kralotu, katkısız olarak mısır gibi rahatlıkla silolanabilmekte (56) ve mısırdan çok daha fazla yeşil aksam oluşturabilmektedir (29). Kukkonen (39), dev kralotunun boyunun 4 m'nin üzerine çıkabildiğini, özellikle tropik ve bazı subtropik bölgelerde yılda dört defa biçilebildiğini ve 35 ton/da yaş biyokütle verimine sahip olduğunu ifade etmiştir. Mısırdan daha üstün silolanabilir yaş biyokütle verimine sahip, çok yıllık ve rizomlu bir bitki olan dev kralotu, mısırdan üretim masrafları yönünden de çok daha düşük maliyetli bir yem bitkisidir. Bu durum bitkiyi işletme ekonomisi yönünden daha kârlı hale getirmektedir. Zira, tek yıllık bir bitki olan mısırın yüksek silolanabilir biyokütle verimi için melez (F1) çeşitlerinin kullanılmasından dolayı artan tohum maliyetleri, tarlanın ürün yetiştirme için hazırlığı (sürülme, ekim işçiliği, ara çapalama, vb.) gibi masraf unsurlarını içermesi, yem maliyetlerini artırmaktadır. Sulama, gübreleme, hasat gibi bakım işlemleri yönünden mısırdan hiçbir farkı bulunmayan ve Akdeniz iklim şartlarında tek sefer dikimi yapılan dev kralotu bitkisinden, bakım ihtiyaçlarının karşılanması durumunda, uzunca yıllar (10 yıl) faydalanılabilmektedir (29).

Bitkinin içeriğindeki ham protein (HP) oranı gelişme dönemine göre değişmekle birlikte, örneğin filizlenme başlangıcından 6 hafta sonra HP oranı %10 dolaylarında iken, 10 hafta sonra bu değer %7.6'ya gerilemektedir. Yapraklarındaki HP oranı %9.5-19.7, sindirilebilirlik düzeyi %68-74 olarak

belirlenmiştir. Yıllık kuru madde (KM) verimi çoğunlukla 1-3 t/da olup, 8.5 t/da kadar yükselebildiği de ifade edilmektedir (8,56).

Buğdaygiller familyasından olması nedeniyle, dev kralotu silajındaki HP oranı mısır silajındaki gibi sınırlı düzeylerde kalmaktadır. Bazı araştırmacılar, dev kralotu silajındaki HP oranının silolama esnasında içerisine proteince zengin bazı katkı maddeleri eklenerek arttırılabileceğini ifade etmişlerdir (20,29).

Geren ve ark. (22), katkısız dev kralotu silajında HP, ham selüloz (HS) ve metabolize olabilir enerji (ME)düzeylerini sırasıyla %6.6, %31 ve 1600 kcal/kg olarak belirlemiş, katkısız mısır silajında ise bu değerlerin %7.1, %20 ve 2100 kcal/kg olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, dev kralotu silajının yem kalitesinin mısır silajından bir miktar geri pozisyonda olsada, hayvansal üretim yapan işletmelerde, uzun vadede kaba yem ihtiyacının karşılanması noktasında çözüm vadeden seçenekler arasında yer alabileceğini ifade etmişlerdir.

Eren (18) dev kralotu (*Pennisetum hybridum*) bitkisinin Türkiye'de alternatif yem bitkisi olarak ruminant beslemede kullanımına yönelik yaptığı çalışmada; dev kralotunun (*Pennisetum hybridum*) taze halde besin madde içeriğini sırasıyla %22.13 KM, %14.29 ham kül (HK), %2.17 ham yağ (HY), %8.57 HP, %37.65 HS, % 41.93 asit deterjan lif (ADF), %66.03 nötral deterjan lif (NDF), toplam sindirilebilir besin maddeleri (TSBM) oranını %57.36 ve nispi yem değerini (NYD) ise %79.23 olarak belirlemiştir. Araştırmacı katkısız dev kralotu silajının besin madde içeriğini %20.25 KM, %14.46 HK, %2.48 HY, %8.18 HP, %38.23 HS, % 43.21 ADF, %66.3 NDF, TSBM oranını %57.67, NYD'i %77.51 ve silaj pH değerini 4.85 olarak tespit etmiştir. *In vitro* rumen fermantasyonuna ait değişkenlerde ise taze dev kralotunun 24 saatlik inkübasyon sonunda toplam gaz üretimini (ml/0.2g KM) 39.11, silajının 25.66, dev kralotunun metan üretimini %21.93, silajının %20.6, dev kralotunun ME (MJ/kg KM) oranını 8.01, silajının ME (MJ/kg KM) oranını 6.16, dev kralotunun organik madde sindirimini (OMS %) 54.43, silajının OMS % 42.32 olarak belirlemiştir. Belirlenen verilere göre, dev kralotu bitkisinin ruminantlar tarafından taze halde tüketiminin, katkısız olarak hazırlanan silajının tüketiminden daha avantajlı olabileceği, ayrıca çeşitli katkı maddeleri kullanılarak silajının yapılmasının, katkısız olarak yapılan silajından daha iyi sonuçlar verdiğini, ülkemiz hayvancılığının kaliteli kaba yem açığı düşünüldüğünde, ülkemizde henüz yeterli düzeyde tanınmayan, alternatif kaba yem kaynağı olabilecek dev kralotu (*Pennisetum hybridum*) bitkisinin Akdeniz iklim kuşağında bulunan illerimizde yetiştirme olanaklarının araştırılması amacıyla demonstrasyon çalışmaları yapılarak çiftçilerimiz ve yetiştiricilerimize tanıtılması gerektiğini tavsiye etmiştir.

2.2. Fil Otu (*Miscanthus x giganteus*)

Filotu (*Miscanthus x giganteus*); çok yıllık buğdaygiller familyasına ait, tetraploid 76 kromozomlu *Miscanthus sacchariflorus* ile diploid 38 kromozoma sahip *Miscanthus sinensis*'in tabii oalarak melezlenmesi ile elde edilmiş, triploid, 57 kromozomlu hibrit bir bitkidir (40,44). Ülkemizde "Filotu" veya "Fil çimeni" isimleriyle anılan bu melez bitki, literatürde "Elephantgrass" veya "Giant mischantus" olarak tanımlanmaktadır (23). Avrupa iklim koşullarında 3.5-4 metreye kadar boylanabilen filotunun, uzun yıllar boyunca altlık, süs bitkisi ve hayvan yemi olarak, katı-sıvı yakıt kaynağı olarak ise 2000'li yılların başından itibaren kullanılmaya başlandığı bilinmektedir. Ayrıca tuğla ve sunta gibi yapı malzemelerinin üretiminde de kullanıldığından dolayı oldukça değerli bir yem bitkisi olduğu söylenebilir (28).

Bu melez bitkinin orijini, orta Japonya'nın güneyindeki tropikal bölgeler olup; Japonya'dan Avrupa'ya transferi, Danimarkalı Botanikçi Aksel Olsen tarafından gerçekleştirilmiş ve 1935 yılında Alman tohumluk listesine girerek ilk defa kataloglarda yer almıştır (28). Fil otu, fizyolojik olarak bir sıcak iklim (C4) bitkisidir. Kısır bir bitki olmasından dolayı tohum vermemekte, buna karşın vejetatif olarak kolayca üretilmektedir (23). Yumru şeklinde oldukça iri rizomlara, kardeşlere veya kalın toprak üstü saplara sahip olan bitki, bu özelliklerinden dolayı kolayca çoğaltılabilmektedir (33). Filotu kardeşlenme yeteneği çok yüksek bir bitkidir. Örneğin çelik olarak dikildiğinde, ertesini yıl 20-30 çelik olarak çoğaltılabilmektedir. Bitkiden Akdeniz iklim koşullarında kuru biyokütle olarak dekara 2,5 ton dan fazla verim alınabilmektedir (28). Çok yıllık olan filotunun doğru üretim metotları ile kolaylıkla çoğaltılabilesinden dolayı, tek yıllık olan mısır ve sorgum gibi bitkilerin yetiştirilmesinden daha ekonomik olduğu düşünülmektedir (16,63). Zub ve Brancourt-Hulmel (63) *M.giganteus*'un birçok amaç için kullanılabilen, çok yıllık buğdaygil bitkisi olduğunu, yaygın enerji bitkisi olarak kullanımından önce bu bitkinin mısır, vb. bitkilere oranla bazı üstünlüklerinin bulunmasından ötürü, iyi bir silajlık yem bitkisi olarak kullanıldığını ifade etmişlerdir. Lewandowski ve ark. (43), tarafından fil otu ile yapılan bir araştırmada, Avrupa'nın Akdeniz kıyılarından güney İskandinavya'ya kadar uzanan çok geniş bir bölgede, *M.giganteus*'un farklı düzeylerde verimler oluşturarak adaptasyon sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca, filotunun silolanabilmesi için yeterli seviyede şeker içeriğine sahip olduğunu ve silolandıktan iki hafta sonra fermantasyonun tamamlandığını, silaj KM oranının %40 dolaylarında, silaj pH'ının ise 4.2 olduğunu belirlemişlerdir.

Geren ve ark. (23), filotunun verim özellikleri ile silolanabilirliği üzerine yürüttükleri çalışmada, bitkiden elde edilen silajlarda HP oranının %5.53-5.71,

pH değerlerinin ise 3.58 ile 3.79 arasında değişim gösterdiğini belirlemiştir. Bununla birlikte, filotunun herhangi bir katkı maddesi kullanılmaksızın başarıyla silolanabildiği, taze halde kıyılarak silajı yapılmış filotunun, ruminantlar ile tavşanlara ön gözlem amacıyla sunulduğu, hayvanlarca sevilerek tüketildiğini ve hayvanların genel sağlıkları üzerinde herhangi bir olumsuz etki oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Yüksel (61), farklı büyüme dönemlerinde hasat edilen filotu silajlarında KM değerlerinin %36.69 ile 47.62, HP değerlerinin % 4.07 ile 5.20, ADF değerlerinin %49.66 ile %52.02, NDF değerlerinin %71.46 ile 77.06, pH değerlerinin ise 4.71 ile 5.09 arasında değiştiğini bildirmiştir. Bir başka çalışmada ise, Bolakar ve Yüksel (9), farklı oranlarda üre ve melas katkılarının filotu (*Miscanthus x giganteus*) silajlarının fiziksel ve bazı kalite özellikleri üzerine etkilerini incelemişler ve katkısız fil otu silajlarında KM oranını %38, HP oranını %5.89, NDF oranını %75.95, ADF oranını %45.19 ve silajların pH'ını ise 4.15 olarak tespit etmişlerdir.

Filotu ile yapılan çalışmalarda, bitkinin kolay silolanabildiği ifade edilirken, HP düzeyi ve sindirilebilirlik özelliklerinin düşük olduğu vurgulanmaktadır. Yüksek hücre duvarı içeriği nedeniyle, fil otu yüksek metan üretimi oluşturur. Ancak akasya gibi bitkilerin yapraklarının %20-25 kadar rasyona eklenmesi, *in vitro* ortamda fil otunun oluşturduğu yüksek metan üretimini önemli ölçüde azaltmaktadır (23).

2.3. Karamba Bitkisi (İtalyan çimi, *Lolium multiflorum* cv. *Caramba*)

İtalyan çiminin varyetesi olan karamba (*Lolium multiflorum* cv. *caramba*), Güney Avrupa orijinli, kültürü yapılan, yüksek verimli, tek yıllık bir buğdaygil yem bitkisidir (52). Yem üretimi amacıyla ekimi yapılan, kışlık serin iklim tahıllarından arpa ve yulafın yetiştirildiği alanlarda, serin ve ılıman iklimin hakim olduğu bölgelerde rahatlıkla yetiştirilebilecek önemli bir alternatif kaba yem kaynağıdır (12). Ülkemiz iklim ve toprak koşullarına kolay adapte olabilen bitki, Marmara, Ege ve Akdeniz bölgeleri başta olmak üzere Türkiye'nin tüm bölgelerinde rahatlıkla yetiştirilebilmektedir. Bitkinin en uygun gelişme sıcaklığı 18-24 °C olup, 6-32 °C arasında her sıcaklıkta gelişimini devam ettirebilmektedir. Ayrıca zirai dona karşı çok dayanıklıdır (52). Hayvansal üretimi gelişmiş ülkelerde, kaba yem kaynağı olarak yaygın bir şekilde kullanılan karamba (*Lolium multiflorum* cv. *caramba*); ruminantlar tarafından sevilerek tüketilen, sindirilebilirliği yüksek, lezzetli, metabolize olabilir enerji (ME), ham protein (HP), kuru madde (KM), mineral maddeler ve suda çözünebilir karbonhidrat (SÇK)

içeriği yönünden zengin bir yem bitkisi olup, yılda birden fazla biçimi yapılabilmektedir (5,52).

Karamba bitkisinin ince saplı yapısı, biçim veya otlatma sonrasında tekrar yenilenme yeteneğinin bulunmasından dolayı yetiştiriciliği tercih edilmekte ve genelde yalın halde ekimi yapılmaktadır. Baklagil yem bitkileriyle birlikte karışık olarak ekildiğinde (İskenderiye üçgülü, adi fiğ, macar fiği ve mürdümük gibi), daha yüksek rekolteye ulaşılarak ham protein bakımından daha zengin içeriğe sahip dengeli bir kaba yem elde edilmektedir. Biçim zamanı çiçeklenme başlangıcında yapıldığında, ruminantların iştahla tüketebileceği kalitede kuru ot elde edilebilmektedir. Bitkiden normal koşullar altında tek biçimde dekardan 1.5-2.5 ton arasında yeşil ot ve 0.5-0.8 ton arasında kuru ot elde edilmektedir. Yeterince yağış alan veya sulama imkanı olan bölgelerde 2 veya 3 kez biçim yapılarak dekara 4-6 ton arasında yeşil ot, 0.75-1.5 ton/da arasında kuru ot alınabilmektedir. Ayrıca, ilkbahar aylarında hayvanların uzun süre otlatılmasına imkân sağlamaktadır (12).

Türkiye’de son yıllarda yem bitkilerine verilen tarımsal desteklemeler sayesinde İtalyan çimi yetiştiriciliği önem kazanmaktadır. Nitekim TÜİK verilerine göre 2022 yılında 539.944 dekar alanda İtalyan çimi ekilmiş ve rekolte 2.122.105 ton olarak gerçekleşmiştir. İtalyan çimi 2022 yılı itibariyle ülkemizde üretimi yapılan yem bitkileri arasında 6. sırada yer almaktadır (57).

Karamba bitkisi, ruminantların beslenmesinde otlatılarak ya da biçimi yapılarak taze yeşil ot olarak servis edilebildiği gibi kurutulularak ya da silajı yapılarak da değerlendirilebilmektedir (6,13). İtalyan çimi ile ilgili yapılan çalışmalarda, bitkinin yüksek düzeyde (% 71-78) KM sindirilebilirliğine sahip olduğu (3,11), süt verimi ve bileşimi ile (45-47), çiftlik hayvanlarının günlük canlı ağırlık artışında olumlu etkilerinin olduğu (58,62) bildirilmektedir.

İtalyan çiminin yonca ile kombine edilerek hayvanlara servis edilmesi ile süt veriminde, karkas kalitesinde ve otlatma sezonunun uzunluğunun iyileştirilmesinde oldukça etkili olduğu bildirilmektedir (42). Kalite ve verim arasındaki dengeyi sağlamak amacıyla, bitkiden optimum silaj üretimi için bitkinin erken çiçeklenme döneminde silajının yapılması önerilmektedir. İtalyan çimi yüksek ham protein içeriğine sahip olmasına rağmen suda çözünebilir karbonhidratları ilkbahar ve sonbahar dönemlerinde depoladığı için, silolanma kapasitesi gayet iyi olan bir yem bitkisidir.

İtalyan çiminin daha çok yapraklarında bulunan özellikle de sükroz ve fruktanlar gibi SÇK’ların oranı oldukça yüksektir. Bunlar, fotosentetik kapasitenin yeniden kurulması için yeni yetişecek filizlere SÇK rezervleri

olarak katkıda bulunur. Bitkinin yüksek SÇK içeriği, ruminant beslemede iyi bir kaba yem kaynağı olarak kullanılabilmesinin göstergesidir. Zira depo karbonhidratlar, ruminantların ihtiyaçları olan metabolize olabilir enerjiyi sağlar ve genel biyosentez reaksiyonları için karbon iskeletinin yapışmasını oluştururlar. Ayrıca İtalyan çimi yapraklanma döneminde vitamin ve mineral yönünden oldukça zengin bir içeriğe sahiptir (52).

Karamba bitkisi besin madde kompozisyonu, enerji değeri ve yüksek sindirilebilirliğe sahip olmasından dolayı, ruminantların ihtiyaçlarını karşılayabilecek özellikte bir yem bitkisidir. Ayrıca oldukça lezzetli bir yem bitkisi olması nedeniyle de hayvanlar tarafından iştahla tüketilebilecek alternatif bir kaba yem kaynağıdır. Ergin bir ineğin 100-150 kg/gün karamba otunu rahatlıkla tüketebileceği, ayrıca besi danaları, ham düveler ve özellikle de süt verimini arttırıcı özelliğinden dolayı laktasyondaki ineklerin rasyonlarında kullanımının oldukça uygun olacağı bildirilmiştir (55).

2.4. Yem Şalgamı (*Lenox, Brassica rapa L.*)

Yem şalgamı ya da lenox (*Brassica rapa L.*) olarak adlandırılan yem bitkisi, çayır ve mera alanlarının kullanımının sınırlı olduğu veya kaliteli kaba yem tedarikinin güç olduğu dönemlerde, kaliteli ve bol miktarda yeşil aksam (yaprak) ile kök ürünü verebilen, özellikle sulak alanlarda yetiştirildiğinde çok verimli bir alternatif kaba yem kaynağıdır (53).

Yem şalgamı (lenox), ortalama 90 günlük vejetasyon süresine sahip, yüksek verimli, suca zengin bir yem bitkisidir. Bol yeşil aksam (yaprak) ve kök kısımları; içerik olarak yüksek oranda glikoz ile az miktar sakkarozu sahip olduğundan dolayı, besi hayvanları özellikle de süt sığırları tarafından sevilerek tüketilmektedir. Yeterli olgunluğa ulaşan bitkiler, hayvanlara taze olarak verilebildiği gibi, tam çiçeklenme döneminde biçilip, diğer yem bitkileri ile karıştırılarak silolanabilmektedir (2,19,30).

Kaba yem olarak ham protein, enerji ve sindirilebilir besin maddesi içeriği yüksek bir bitkidir. Nitekim, KM de HP düzeyi köklerde %11, yapraklarda ise %18 olarak belirlenmiş, ayrıca her kg KM için sindirilebilir protein miktarının 150 gr kadar olduğu bildirilmiştir (24).

Özen ve ark. (49) kök ve yumru yemlerin ruminant beslemede silaj yerine kaba yem olarak kullanılabilmesini, KM esasına göre, %10'dan fazla HP, %10'un altında HS içerdiklerini ve toplam sindirilebilir besin maddeleri değerlerinin ise %80 dolaylarında olduğunu, ayrıca hava şartları elverişli olduğu sürece toprakta bırakılabileceklerini, sökülüp, toprak ve çamurdan arındırılarak taze olarak hayvanlara yedirilebileceklerini bildirmişlerdir (53).

Süt sığırlarına hayvan başına günlük verilebilecek miktarın 5-7,5 kg arasında olabileceği, 10 kg'dan fazla yedirilmemesi gerektiği, sağımdan hemen önce hayvanlara yedirilmesi durumunda ise içeriğindeki kükürtlü organik bileşiklerden dolayı sütün tat ve kokusunda bozulmalara yol açabileceği bildirilmektedir (19).

Ülkemizde çiftçilerimiz tarafından son yıllarda kaba yem kaynağı olarak yem şalgamı (lenox) üretilmeye başlanmış olup, 2022 yılı TÜİK verilerine göre; 49.459 dekar ekili alandan 268.890 ton ürün elde edilmiştir (57).

2.5. Karabuğday (*Fagopyrum esculentum Moench.*)

Karabuğday, serin ve sıcak iklim tahılları olarak bilinen buğday, arpa, yulaf, tritikale, çeltik, mısır ve sorgum gibi bitkilerden daha kısa vejetasyon süresine sahip (80-90 gün), hızla büyüyen, Asya kökenli tek yıllık bir kültür bitkisidir (37). Karabuğday tahıllarla benzerlik (Pseudocereal) göstermesine rağmen, tahıllardan çift çenekli (dikotiledonik) yapısından dolayı ayrılmaktadır (14). Ayrıca, karabuğday diğer tahıllardan daha az miktarda glutamin ve prolin aminoasiti içerirken, daha fazla miktarda arginin, aspartik asit ve triptofan içermektedir. Yüksek lizin içeriği ile karabuğday diğer tahıllara göre dengeli ve biyolojik açıdan üstün bir amino asit kompozisyonuna sahiptir (54).

Bitkinin vejetasyon süresinin kısa olmasına bağlı olarak hızlı büyümesi ve yüksek ot verimi nedeniyle hayvan beslemede son yıllarda alternatif bir kaba yem kaynağı olabileceği bildirilmiştir (4,34). Kara (36), karabuğdayın taze ve kuru ot veriminin sırasıyla 1636.2-2847.3 kg/da ve 524.9-890 kg/da arasında olduğunu, bitkinin biçim zamanlarına göre bu oranların değişebildiğini, bitkinin yeşil ve kuru ot veriminin korunga, fiğ ve çavdardan yüksek, yonca, mısır, sorgum x sudan otu melezi, buğday, arpa, tritikale ve yulaftan düşük olduğunu bildirmiştir.

Karabuğdayda HP oranı, bitkinin türüne ve büyüme sırasındaki çevresel faktörlere bağlı olarak %7 ile %21 arasında değişmektedir (54). O'Meara (48), karabuğday kuru otunda HP oranının % 6.8 olduğunu bildirmiştir. Björkman ve Chase (7) karabuğdayın ekimden 5-6 hafta sonra (çiçeklenme dönemi) biçildiğinde, HP oranının %15-20 arasında ve sindirilebilirlik düzeyinin yüksek olduğunu, geç yapılan biçimlerde kalitenin düştüğünü bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, karabuğdayın kuru ot olarak hasat edildiğinde mısır silajına benzer HP içeriğine ve kaliteli yonca kuru otuna benzer de *in vitro* sindirilebilirliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda ruminant beslemede karabuğdayın tane, taze, kuru ve silaj gibi farklı formları kullanılmaya başlanmıştır (4,38). Kara ve Yüksel (35), genel

olarak karabuğday silajında KM içeriğinin (%19.3) mısır, sorgum ve ayçiçeği silajlarına yakın, tritikale silajından düşük, HP içeriğinin (%15.4) ayçiçeği silajından düşük, mısır, sorgum ve tritikale silajından yüksek, ADF (%30.3) ve NDF (%34.7) oranlarının ise ayçiçeği silajına yakın, mısır, sorgum ve tritikaleden ise düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Björkman ve Chase (7), karabuğday silajının HP oranının %16.4, ADF oranının %32.9 ve NDF oranının %41.8 olduğunu bildirmiştir. Kara ve Yüksel (35), süt olum döneminde biçilip, soldurularak silolanan karabuğday silajının HP oranını %14.2, ADF oranını %29.4 ve NDF oranını ise %39.9 olarak belirlemiştir. Karabuğday silajının; ruminantlarda besi performansı ve et kalitesi üzerinde olumsuz etki oluşturmadığı belirlenmiştir (38). Kara ve Yüksel (35), yaptıkları çalışmada; karabuğday silajının süt sığırlarının beslenmesinde, yüksek KM ve besin maddeleri sindirilebilirliğinden dolayı rahatlıkla kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ancak karabuğday silajıyla alınan kül içeriğine dikkat edilmesi gerektiğini, karabuğday silajıyla beslemede sütteki toplam fenolik bileşiklerin arttırılarak fonksiyonel süt ya da özel nitelikli süt elde edilebileceğini, hayvan performansında herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığını, rasyonda 300 g/kg KM seviyesine kadar güvenle kullanılabileceğini belirlemişlerdir. Antioksidan etkili yüksek fenolik bileşik içeriğine sahip yem kaynakları, sütün ya da etin yağ asidi kompozisyonunu olumlu yönde etkileyerek, hayvansal ürün kalitesini arttırmaktadırlar. Fenolik bileşiklerin bitkideki doymamış yağ asitlerini rumende biyohidrojenizasyondan koruyarak bu nitelik artışını sağladığı düşünülmektedir (10,32).

Leiber ve ark. (41), karabuğdayın rumen fermantasyonu üzerine etkilerini inceledikleri araştırmada; karabuğdayın içeriğindeki fenolik bileşikler sayesinde, rumende mikrobiyal popülasyonu etkilemeden metan gazı oluşumunu düşürdüğünü belirlemişlerdir.

Ülkemizde hayvanların tüketimine sunulacak kaliteli kaba yem oranının arttırılması noktasında, karabuğday önemli bir potansiyele sahip yem bitkisidir. Çünkü karabuğday ekiminden itibaren 6-7 hafta gibi kısa bir süre içerisinde süt olumuna ulaşabilmekte ve kaba yem kaynağı olarak hasat edilebilmektedir. Ayrıca, Akdeniz ikliminin hakim olduğu bölgelerimizde tarım alanlarının boş olduğu erken ilkbahar ve sonbahar dönemlerinde ilave kaba yem üretimi amacıyla rahatlıkla yetiştirilebilecek potansiyele sahip bir bitkidir (17).

3. SONUÇ

Yem bitkileri üretimi, sürdürülebilir, ekonomik ve sağlıklı hayvancılık için çok önemlidir. Zira, kaliteli kaba yem ihtiyacının karşılanmasında kritik öneme

sahiptir. Yem bitkileri tarımı, tarımsal üretim içerisinde oldukça stratejik öneme sahip gerek bitkisel gerekse hayvansal üretimin sigortası konumundadır (60).

Hayvansal üretim artışına bağlı olarak hayvansal ürünlerin tüketimindeki artış, ülkenin sosyo-ekonomik gelişmişlik düzeyi ile paralel olmakla birlikte; bu artış hayvan sağlığı ve üretim performansı ile yakından ilişkilidir (50). Sağlıklı ve verimi yüksek bir hayvancılık için kaliteli kaba yem temini temel bir zorunluluktur. Bu ihtiyacın karşılanmasının temelinde bulunan çayır ve meralar dışında ülkelerin yem bitkileri üretimini arttırıcı faaliyetlerde bulunması gerekmektedir (51).

Yem bitkileri üretimi, geçmiş yıllara oranla tarımsal desteklemelerin de etkisiyle önemli ölçüde artmış olmasına rağmen; ülkemiz hayvancılığının ihtiyacını karşılamaktan uzaktır. Bu durumun temel nedenlerinden biri uzun yıllara dayanan yüksek miktarda kaba yem açığının olduğu gerçeğidir. Bu açığın kapatılması hayvan varlığımız sabit kalsa dahi, mevcut tarımsal üretim verileri ile oldukça zordur. Ayrıca ülkemizde son yıllarda kültür ırkı sığır varlığındaki artış, kaliteli kaba yeme olan ihtiyacı hızla artırmaktadır. Zira kültür ırkı sığırlar yüksek verim kabiliyetlerini ihtiyaçları olan kaliteli kaba yemi yüksek miktarda tüketerek sağlayan hayvanlardır. Ayrıca ülkemiz çayır-mera alanlarının kültür ırkı sığırların kaliteli kaba yem ihtiyacını karşılama kapasitesi oldukça sınırlıdır. Kısacası bu hayvanların kaliteli kaba yem ihtiyacını yem bitkileri tarımıyla karşılamak mümkün olmaktadır (18).

Türkiye sahip olduğu topoğrafik yapısı ve iklim koşulları sayesinde birçok yem bitkisi üretimine olanak sağlamaktadır (1). Farklı iklim şartlarına sahip bölgelere uygun yem bitkisi çeşitlerinin geliştirilmesi ile bunlardan yeterli miktarda ve ucuz tohum üretimi sürdürülebilir tarım için önemlidir. Geleneksel yem bitkilerinin yanı sıra alternatif yeni yem bitkilerinin de ekolojik koşullar gözetilerek tarıma kazandırılması kaliteli kaba yem açığının kapatılmasında önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Acar Z, Tan M, Ayan İ ve ark. Türkiye’de yem bitkileri tarımının durumu ve geliştirme olanakları. Türkiye Ziraat Mühendisliği IX. Teknik Kongresi Bildiriler Kitabı. Ankara 13-17 Ocak 2020; 1: 529-554.
2. Açıkgöz E, Turgut İ, Filya İ. Silaj bitkileri yetiştirme ve silaj yapımı, Hasad Yayıncılık, İstanbul 2002; Bölüm 4: Silaj Yapımı.
3. Amaral GA, Kozloski GV, Santos AB, et al. Metabolizable protein and energy supply in lambs fed annual ryegrass (*Lolium multiflorum* Lam.)

supplemented with sources of protein and energy. J Agric Sci, 2011; 149: 519-527.

4. Amelchanka SL, Kreuzer M, Leiber F. Utility of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench.) as feed: Effects of forage and grain on *in vitro* ruminal fermentation and performance of dairy cows. Anim Feed Sci Technol, 2010; 155(2-4): 111-121.

5. Baldinger L, Baumung R, Zollitsch W, Knaus WF. Italian ryegrass silage in winter feeding of organic dairy cows: forage intake, milk yield and composition. J Sci Food Agric, 2011; 91: 435-442.

6. Bernard JK, West JW, Trammell DS. Effect of replacing corn silage with annual ryegrass silage on nutrient digestibility, intake, and milk yield for lactating dairy cows. J Dairy Sci, 2002; 85: 2277-2282.

7. Björkman T, Chase L (2023). Information for buckwheat growers. Erişim: [http://www.hort.cornell.edu/bjorkman/lab/buck/guide/forage.php], Erişim tarihi: 30 Aralık 2023.

8. Bogdan AV. Tropical pasture and fodder plants (No. 1st Ed.). Longman Group Limited. London, UK 1977; p.:7-301.

9. Bolakar K, Yüksel O. Farklı oranlarda üre ve melas katkılarının filotu (*Miscanthus x giganteus*) silajlarının fiziksel ve bazı Kalite özellikleri üzerine etkileri. Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi, 2021; 8(2): 484-491.

10. Cabiddu A, Salis L, Tweed JKS, et al. The influence of plant polyphenols on lipolysis and biohydrogenation in dried forages at different phenological stages: *in vitro* study. J Sci Food Agric, 2010; 90: 829-835.

11. Catanese F, Distel RA, Arzadun M. Preferences of lambs offered Italian ryegrass (*Lolium multiflorum* L.) and barley (*Hordeum vulgare* L.) herbage as choices. Grass Forage Sci, 2009; 64: 304-309.

12. Çolak E, Sancak C. Azotlu gübre dozlarının İtalyan çimi (*Lolium italicum* L.) çeşitlerinin ot verimi ve bazı tarımsal özelliklerine etkisi. Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi, 2016; 25(1): 58-66.

13. Cooke KM, Bernard JK, West JW. Performance of dairy cows fed annual ryegrass silage and corn silage with steam-flaked or ground corn. J Dairy Sci, 2008; 91: 2417-2422.

14. Dizlek H, Özer MS, İnanç E, Gül H. Karabuğday'ın (*Fagopyrum esculentum* Moench) bileşimi ve gıda sanayiinde kullanım olanakları. The Journal of Food, 2009; 34(5): 317-324.

15. Duru AA, Kaya Ş. Zeytin posası silajının hayvan beslemede kullanım olanakları. Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 2015; 20 (1): 64-71.

16. El Bassam N. Energy Plant Species, Their use and impact on environment and development. London, UK 1998; p.: 181-188.

17. Er M. Karabuğday bitkisinin kuru otu ya da silajının besin değeri ile süt keçilerinde süt verimine etkilerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın 2018; s.: 5-7.

18. Eren M. Farklı silaj katkılarıyla hazırlanan dev kralotu (*Pennisetum hybridum*) silajlarında *in vitro* rumen ve fermantasyonu ve metan üretiminin belirlenmesi. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2022; s.: 35-100.

19. Ergün A, Tuncer ŞD, Çolpan İ, Yalçın S, Yıldız G, Küçükersan KM, Küçükersan S, Şehu A, Saçaklı P. Yemler, Yem Hijyeni ve Teknolojisi (5. Baskı). Ankara 2013; s.:3-255.

20. Ferrari Junior E, Paulino VT, Possenti RA, Lucenas TL. Aditivos em silagem de capim Elefante Paraíso (*Pennisetum hybridum cv. Paraíso*). Archivos de Zootecnia, 2009; 58(222): 185-194.

21. Garipoğlu AV (2013). Süt Sığırlarının beslenmesinde alternatif kaba yem kaynakları, Ondokuzmayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü Samsun.

Erişim: [https://www.amasyadyb.org/public/docs/Semp_Sut_Sigir_Besleme.pdf] Erişim tarihi: 5 Ocak 2024.

22. Geren H, Avcıoğlu R, Kavut YT, Tan K, Sargın S. Akdeniz iklimi koşullarında yetiştirilen bazı çokyıllık sıcak mevsim buğdaygil cinslerinin yıllık sıcak mevsim buğdaygilleri ile silolanabilir verim, yem kalitesi ve biyoetanol verimi yönünden karşılaştırılması üzerine bir araştırma. Ege Üniv Ziraat Fak Derg, 2014; 51(3): 243-251.

23. Geren H, Avcıoğlu R, Kavut YT. Akdeniz iklim koşullarında Filotu (*Miscanthus x giganteus*)'nun verim ve verim özellikleri ile silolanabilirliği üzerinde bir ön araştırma. Ege Üniv Ziraat Fak Derg, 2011; 48(3): 203-209.

24. Geren H, Demiroğlu G, Avcıoğlu R. Bazı yem şalgamı (*Brassica rapa L.*) çeşitlerinin verim özellikleri üzerinde araştırmalar. Ege Üniv Zir Fak Dergisi, 2002; 39(1): 47-53.

25. Geren H, Durul G. Farklı tuz (NaCl) konsantrasyonlarının dev kralotu (*Pennisetum hybridum*)'nda biyokütle verimi ve bazı verim özelliklerine etkileri üzerine bir ön araştırma. Ege Üniv Ziraat Fak Derg, 2014; 51(1): 85-91.

26. Geren H, Kavut YT, Ünlü HB. Türkiye için yeni bir enerji bitkisi: Dev kralotu (*Pennisetum hybridum*). 2. Ulusal Biyoyakıtlar Sempozyumu Bildiriler Kitabı. Samsun 27-30 Eylül 2016; s.:135-143.

27. Geren H, Kavut YT, Ünlü HB. Farklı biçim sıklıklarının dev kralotu (*Pennisetum hybridum*)'nda ot verimi ve bazı kalite özelliklerine etkisi. TÜBİTAK 115O083 numaralı Proje. Ankara 2017; s.:1-6.

28. Geren H. Enerji Bitkileri Tarımı. İzmir Bölgesi Enerji Forumu, EMO Yayın No: GY/2017/676, 2017; s.: 144-150.

29. Geren H. Farklı oranlarda baklagil yembitkileri ile silolanan dev kralotu (*Pennisetum hybridum*)'nun bazı kalite özellikleri üzerine bir araştırma. Ege Üniv Ziraat Fak Derg, 2014; 51(2): 209-217.

30. Geren H. Yem Şalgamı Yetiştiriciliği. Ege Üniversitesi Tarımsal Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bornova /İzmir 2002; 21.

31. Hanna WW, Gaines TP, Gonzales B, Monson WG. Effects of ploid on yield and quality of pearl millet x Napier grass hybrids. Agron J, 1984; 76: 669-971.

32. Jayanegara A, Kreuzer M, Wina E, Leiber F. Significance of phenolic compounds in tropical forages for the ruminal bypass of polyunsaturated fatty acids and the appearance of biohydrogenation intermediates as examined *in vitro*. Anim Prod Sci, 2011; 51(12): 1127-1136.

33. Jones MB, Walsh M. Miscanthus for Energy and Fibre. London, UK 2001; p.: 25-67.

34. Kälber T, Kreuzer M, Leiber F. Silages containing buckwheat and chicory: quality digestibility and nitrogen utilization by lactating cows. Archives of Animal Nutrition, 2012; 66(1): 50-65.

35. Kara N, Yüksel O. Karabuğdayı hayvan yemi olarak kullanabilir miyiz?. Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi, 2014; 1(3): 295-300.

36. Kara N. Yield and mineral nutrition content of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench): The effect of harvest times. SDÜ Ziraat Fakültesi Dergisi, 2014; 9(1): 85-94.

37. Keleş G, Ereku O, Özdoğan M. Aydın ili koşullarında yetiştirilen karabuğday bitkisinin agronomik özellikleri silaj kalitesi ve ruminant beslemede kullanım olanakları. TÜBİTAK 111O896 proje sonuç raporu, Ankara 2015; s.: 1-2.

38. Keleş G, Kocaman V, Üstündağ AO, ve ark. Carcass characteristics and meat quality of growing lambs fed buckwheat or maize silage. Asian-Australas J Anim Sci, 2018; 31(4): 522.

39. Kukkonen C. An energy crop for cellulosic biofuels & electric power plants, VIASPACE Inc. Irvine, California USA 2009.

40. Lafferty J, Lelley T. Cytogenetic studies of different Miscanthus species with potential for agricultural use. Plant Breeding. 1994; 113: 246-249.

41. Leiber F, Kunz C, Kreuzer M. Influence of different morphological parts of buckwheat (*Fagopyrum esculentum*) and its major secondary metabolite rutin on rumen fermentation *in vitro*. Czech J Anim Sci, 2012; (1): 10–18.

42. Lemus R. Utilization of annual Ryegrass. Forage News, Mississippi State Uni., Extension Service, 2009; p.: 1-4.

43. Lewandowski I, Clifton-Brown JC, Scurlock JMO, Huisman W. Miscanthus: European experience with a novel energy crop. Biomass and Bioenergy, 2000; 19: 209-227.

44. Linde-Laursen I. Brief report: cytogenetic analysis of Miscanthus ‘Giganteus’, an interspecific hybrid. Hereditas, 1993; 119: 297-300.

45. Mc Cormick ME, Cuomo GJ, Blouin DC. Annual ryegrass stored as balage, haylage or hay for lactating dairy cows. J Prod Agric, 1998; 11(3): 293-300.

46. Mc Cormick ME, Morgan EB, Brown TF, Saxton AM. Relationships between silage digestibility and milk production among Holstein cows. Forage Grassland Conf. Am. Forage Grassland Council, Belleville, VA 1990; p.: 60-64.

47. Miller LA, Moorby JM, Davies DR, et al. Increased concentration of water-soluble carbohydrate in perennial ryegrass (*Lolium perenne* L.): milk production from late-lactation dairy cows. Grass and Forage Science, 2001; 56: 383-394.

48. O’Meara J. Buckwheat hay: A valuable crop for dairy farmers. Farming Magazine, 2013; p.: 26-27.

49. Özen N, Çakır A, Haşimoğlu S, Aksoy A. Yemler ders teksiri. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü, Erzurum 1981.

50. Özkan U, Şahin Demirbağ N. Türkiye’de kaliteli kaba yem kaynaklarının mevcut durumu. Türkiye Bilimsel Derlemeler Dergisi, 2016; 9(1): 23-27.

51. Özkan U. Türkiye yem bitkileri tarımına karşılaştırmalı genel bakış ve değerlendirme. Turk J Agr Eng Res, 2020; 1(1): 29-43.

52. Özkul H, Kırkpınar F, Tan K. Ruminant beslemede karamba (*Lolium multiflorum* cv. caramba) otunun kullanımı. J Anim Prod, 2012; 53(1): 21-26.

53. Parlak AÖ, Sevimay CS. Arpa ve buğday hasadından sonra bazı yem bitkilerinin ikinci ürün olarak yetiştirilme imkânları. Tarım Bilimleri Dergisi, 2007; 13(2): 101-107.

54. Polat Hİ, Kan A. Karabuğday (*Fagopyrum esculentum* Moench.)’ın farklı gelişme dönemlerinde bazı verim ve kalite özelliklerinin belirlenmesi. SDÜ Ziraat Fakültesi Dergisi, 2021; 16(2): 234-240.

55. Tıknaçoğlu B. Yem bitkileri tarımı ve silaj yapımı. Samsun Tarım İl Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şubesi Yayını, 2006; s.: 62.

56. 'tMannetje. Pennisetum purpureum Schumach. In: 'tMannetje, L. and Jones, R.M. (eds) Plant Resources of South-East Asia No:4. Forages.1992; p.:191-192. (Pudoc Scientific Publishers, Wageningen, The Netherlands).

57. TÜİK 2022: Türkiye İstatistik Kurumu.

Erişim:[<https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Tarim-11>] Erişim Tarihi: 05 Ocak 2024.

58. Van Niekerk WA, Hassen A, Coertze RJ. Diet quality, intake and growth performance of South African Mutton Merino sheep on Triticum x Secale and Lolium multiflorum pastures at different grazing pressures. Tropical Grasslands, 2008; 42: 54-59.

59. VIASPACE 2023: Giant King Grass USA. Erişim: [<http://www.viaspace.com/animalfeed.php>], Erişim Tarihi: 06 Aralık 2023.

60. Yolcu H ve Tan M. Ülkemiz yem bitkileri tarımına genel bir bakış. Tarım Bilimleri Dergisi, 2008; 14(3): 303-312.

61. Yüksel O. Determination of some physical and chemical characteristics of giant miscanthus (*Miscanthus x giganteus*) silages harvested at different development stages. Fresenius Env Bulletin, 2019; 28(5): 4226-4231.

62. Zaman MS, Mir Z, El-Meadawya A, McAllister TA, Cheng KJ, Zobell D, Mathison GW. Performance and carcass characteristics of beef cattle fed diets containing silage from intercropped barley and annual ryegrass. Anim Feed Sci Technol, 2002; 99(1-4): 1-11.

63. Zub HW and Brancourt-Hulmel M. Agronomic and physiological performances of different species of *Miscanthus*, a major energy crop. Agron Sustain Dev, 2010; 30: 201-214.

BÖLÜM III

KANITA DAYALI TIPTA META ANALİZ

Meta-Analysis in Evidence-Based Medicine

Seyit Mehmet TAŞDELEN¹ & Tamer ÇAĞLAYAN²

¹*Selçuk Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Biyoistatistik Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye*

E-mail: seyitmehmettasdelen@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4168-5304

²*Selçuk Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Zootekni Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye*

E-mail: caglayan@selcuk.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5165-0877

1. GİRİŞ

Günümüzde giderek büyüyen ekonomik bütçe, artan eğitim düzeyi ve hızla gelişen teknoloji; birçok çalışma konusunu, bilimsel makaleyi ve dergiyi beraberinde getirmiştir. Bu durum aynı alanda bile birden fazla çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Bakıldığında 1900-2000 yılları arasında yayınlanan dergi ve makale sayısındaki inanılmaz artış, bir sorunun çözümü için sadece bir çalışmanın yeterli olmadığını düşünen araştırmacılar açısından, aynı konu üzerinde yapılmış birbirinden bağımsız çalışmalarını inceleyip, birleştirmek güncel bir merak konusu haline gelmiştir. Araştırmacılar aynı konu üzerine farklı yer ve zamanda yapılan çalışmalarını birleştirmek için basit, kolay uygulanabilen ve istatistiksel geçerliliği yüksek olan meta analize yönelmişlerdir. (1-3)

Kanıt dayalı tıbbın temelini oluşturan ve nicel bir yöntem olan meta analizin, günümüzde klinik araştırmaların ve karar verme sürecinin merkezinde

yer aldığı görülmektedir. (4) Klinik çalışmalar, hekim deneyimleri, patofizyolojik yapılar ve giderek artan meta analiz çalışmaları alınan tıbbi kararlara destek olmaktadır. (5)

Klinik açıdan araştırmaların meta analiz ile yakınlığı dikkat çekmektedir. 1984 yılından itibaren araştırmacılar çalışmalarında örneklem büyüklüklerini her ne kadar arttırsalar da iki tedaviyi klinik açıdan karşılaştırmada ve etkinlik bakımından anlamlı farkı bulmakta, bu artışın yeterli olmadığı görülmektedir. Küçük boyuttaki denemeler çelişkili ve tutarsız sonuçlara neden olmaktadır. Ancak meta analiz yaklaşımı ile aynı tedavi müdahalelerinin uygulandığı karşılaştırılabilir özellikteki küçük boyuttaki gruplar birleştirilerek, bu sorun çözülmektedir. (6) Dünya çapındaki sağlık kurumları, klinik araştırmaların sağlamış olduğu kanıtın sorgulanması aşamasında meta analiz çalışmalarını dikkate almaktadır. (7)

Meta kelimesi yunanca bir kelime olan post ile aynı anlamdadır. İkisi de daha sonra anlamına gelmektedir. Basitleştirirsek, belirli bir konuda yapılmış araştırmaların analizlerinden elde edilen sonuçların tekrar bir analize tabii tutulmasıdır. Meta analiz, analizlerin analizidir. (8) Glas'a göre meta analiz, bir konuda yapılan farklı araştırma sonuçlarının nicel araştırma sentez metotları yardımı ile özetlenmesidir. Basitçe bir konuda yapılmış farklı araştırma sonuçları ortak bir metriğe dönüştürülür. Böylece bu sonuçlar standartlaştırılır ve araştırma karakteristikleri ile özetlenir. (9)

Meta analiz, bir dizi araştırma hipotezini incelemek amacıyla çeşitli araştırma sonuçlarının birleştirildiği yöntemdir. İstatistiksel amacı, tedavi etkisinin tahminindeki hassasiyeti arttırmaktır. (5)

2. Sistemik Derlemeler ile Meta Analizler Arasındaki Fark

Meta analizler ve sistemik derlemeler, birbiriyle uyumlu ve birbirinden bağımsız farklı çalışmaları sentezlemeyi amaçlayan yaklaşımlardır. Her iki yöntemde birlikte kullanıldığında analizleri, niceliksel kanıtları ve bilimsel yaklaşımları bir bütün olarak derlemek mümkündür. Her iki yöntemde sosyal politikaların gelişmelerine yönelik yeni bir bakış açısı kazanılmasına ve geniş bir örneklem büyüklüğünün elde edilmesine olanak sağlar. Ancak bu iki yaklaşım eşanlamlı değildir. (10)

Sistemik derlemeler ile herhangi bir araştırma konusu ile ilgili mevcut tüm çalışmaların toplanmasının ardından sonuçlar gözden geçirilir. Daha sonra sonuçlar analiz edilerek araştırılan konuya cevap bulunmaya çalışılır. Sistemik derlemeler nesnel ve tekrarlanabilir yöntemlerdir. Meta analiz ile iki veya daha fazla çalışmadan elde edilen

tahminler üzerinden istatistiksel yöntemler kullanılarak havuzlanmış bir tahmin oluşturulur. (11)

Sistemik derlemeler ve meta analizler aynı hipotezleri inceleyen bireysel çalışmaların, bibliyografik yöntemler kullanılarak eksiksiz olarak elde edilmesiyle oluşturulur. Ardından her iki yöntemde de çalışmalar birleştirilir. Ancak meta analizler bireysel çalışmalardan elde edilen nicel verilerin matematiksel kombinasyonlarını içerirken sistematik derlemeler bu kombinasyonları içermez. İkisi arasındaki farklılığın temel nedeni, kullanılan yöntem ve sonuçların farklı raporlanmasından kaynaklanmaktadır. (12)

Genellikle çalışma başlıkları, sistematik derleme ve meta analiz olarak adlandırılır. Meta analizi özel kılan durum, meta analizlerde bireysel çalışmalardan elde edilen sonuçların niceliksel olarak birleştirilmesidir. Meta analizlerde tek bir sayısal değer elde edilmeye çalışılır. Ancak sistematik derlemelerde böyle bir durum söz konusu değildir. (13)

Sistemik derlemelerde araştırılan konuya cevap bulmak için farklı istatistiksel yöntemler ve meta analiz kullanılabilir. Meta analiz ile sistematik derlemeden elde edilen nicel veriler tek çatı altında birleştirilmektedir. Yani tüm sistematik derlemeler meta analiz ile sonuçlanmak zorunda değildir. Ancak bir meta analiz çalışması yapılması planlanıyor ise öncesinde mutlaka sistematik bir tarama yapılmalıdır. (14, 15) Birçok meta analiz çalışması sistematik derleme değildir. Meta analiz çalışmaları sistematik derlemenin bir parçası olabilir. Ancak bu durum tüm meta analiz çalışmaları için geçerli değildir. (10)

3. Meta Analiz ile Ne Amaçlanır?

↳ Yeterli büyüklükte örneklem ile çalışılmamış bilimsel araştırmalar bir araya getirilerek daha büyük bir örneklem büyüklüğü oluşturmak, böylece parametre kestirimlerinin kesinliğini ve gücünü arttırmak,

↳ Literatürdeki bilimsel makalelerin sonuçları arasındaki farklılıkları, tutarsızlıkları incelemek, açığa çıkarmak ve bu farklılıkların sebeplerini sorgulamak,

↳ Zamanla yürütülecek bilimsel çalışmalara ve alınacak kararlara ışık tutmak,

↳ Çalışmalar arasındaki heterojenliğin kaynağını ortaya çıkarmak,

↳ Mevcut bulgular ile ileriye yönelik incelenmesi gereken yeni araştırma konuları tespit etmek,

↳ Birincil çalışmalarda düşünülmeyen ancak etkisi varsayılan değişimleri incelemek amaçlanmaktadır. (2, 16)

4. Meta Analizin Faydaları

Meta analiz yapılmış bir konu ile analiz sonrasında o konuyu araştıran kişilere tüm verilere daha kolay erişim imkânı sağlanır ve o konuya ulaşmak için harcanan emek azalır. Ayrıca araştırma yaparken zaman yönetim problemlerine daha çok katkı sağlanır. (17) Bir literatür birleştirici özelliği olması nedeniyle meta analiz, sonuçları ile analize alınan çalışmaların asıl kaynağının görüşlerini birleştirmesi ve yorumlarını bütünleştirmesi açısından değerlidir. Meta analiz ile heterojenlik ve yanlılık yaratabilecek, bireysel çalışmalardan gelecek sonuç faktörlerinin ortadan kaldırılabilmesi önem arz eder. (3) Geleneksel diğer yöntemler incelendiğinde anlamlılık düzeyi, analizlere alınan bireysel çalışmaların boyutu ve etki büyüklüklerine bağlı olarak bir artış gerçekleştirir. Anlamlılık düzeyi sadece P değerine bakılarak yorumlanır. Bu durum hatalı sonuçlara neden olabilmektedir. Meta analiz ile sonuçları birbiriyle aynı ya da zıt yönde ilerleyen çalışmaların, toplam etkisi incelendiği için tüm sonuçları bir bütün olarak görüp rapor etme imkânı sağlanır. (18)

5. Meta Analizin Tarihi Gelişim Süreci

Bugün uluslararası açıdan birçok alanda kullanılan meta analizin tarihi 17. yüzyıla dayanmaktadır. 1904 yılında enterik ateşten korunmak amacıyla, enterik ateş üzerine serum aşılarının koruyucu etkisini incelerken, farklı çalışma bulgularından aldığı verileri resmi teknik bir dille bir araya getiren ilk araştırmacı Karl Pearson'dur. (6)

Yapılan çalışmaların bir araya getirilmesinde nicel bir birleştirme yönteminin tanımı 1930'lu yılların başlarında olmuştur. Sağlık alanındaki kullanımları ise; artan ilginin ardından 1970'lerde başlamıştır. (19) 1932 yılında Fisher'in araştırmalardan elde edilen bulguları birleştirmeye yönelik çalışmaları, meta analizin kaderi için önde gelen adımlardan biri olmuştur. (20)

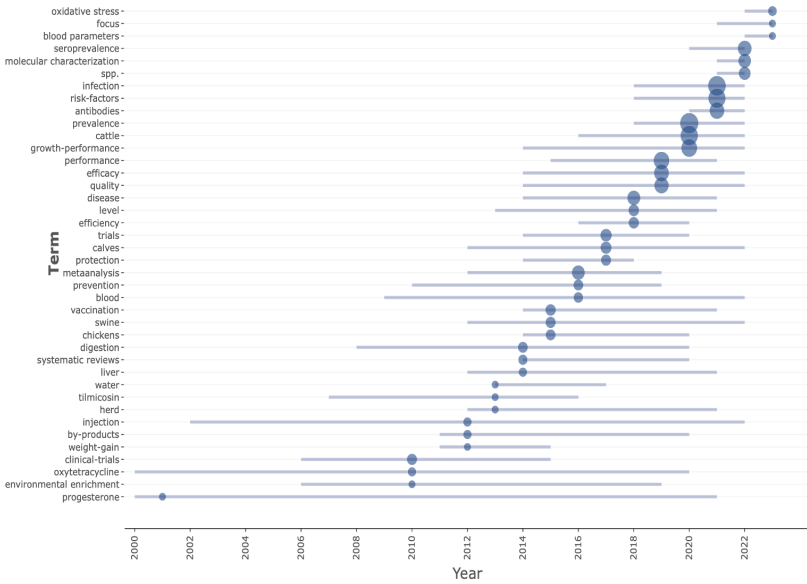
William'ın 1937 ve 1950 yılları arasında oluşturmuş olduğu metinlerde, sonuç birleştirme teknikleri ile ilgili değişik yöntemlere rastlanmaktadır. Daha sonra Cochran, 1954 yılında farklılık gösteren parametreleri belirlemek adına, zamanı, coğrafi konumu vb. farklılıkları olan çalışmaları bir araya getirip, bu farklılıkların birleştirilebileceği ve farklılıkların kıyaslanabileceği bir yöntem sunmuştur. (2)

Meta analiz çalışmaları ile sosyal bilimler alanı 1970 yılından sonra tanışmıştır. Bunun nedeni ise 1963'lerde yapılan test birleştirme işlemlerinin sonucunda, deneylerin taraflı bir şekilde yapılabileceği ve sosyal bilimler alanında bu sonuçların ilerleyen çalışmaları da olumsuz etkileyebileceği düşüncesidir. (18)

Meta analizin sosyal bilimlerle tanışmasının ardından, uluslararası alanda yapılan yayınlara erişim kolaylığı arttığı için sosyal bilimlerde daha fazla meta analize yönelmiştir. Bu alanda Schmidt ve Hunter 1977’de ve bir yıl sonra da Rosenthal ve Rubin’in (1978) çalışmaları görülmektedir. Daha sonraki yıllarda da Glass, McGraw ve Smith (1981), Hunter, Schmidt ve Jackson (1982), Rosenthal (1984), Hedges ve Olkin (1985) meta analizine yardımcı olan çalışmalarla ön plana çıkmışlardır. (21)

6. Meta Analiz ile Ne Gibi Çalışmalar Yapılabilir?

Veteriner hekimlikte yapılmış meta analiz ve sistematik derlemelere kısaca göz atmak için “Bibliometrix” paketi kullanılabilir. (22) Web of Science’de “Meta Analysis” OR “Sistematik Review” anahtar kelimeleriyle “Research Areas” filtresinden “Veterinary Sciences” araştırma alanında, sistematik derlemelerde ve meta analizlerde kullanılan trend konular Şekil 6.1’de sunulmuştur.



Şekil 6.1. Veteriner hekimlikte yıllara göre trend konular. (22)

Meta analiz ve sistematik derleme yapılmadan önce araştırılan konu ile ilgili daha önce yapılan sistematik derleme ve meta analizlere göz atmakta fayda vardır. Çünkü aynı çalışmayı tekrarlamamak için daha önceki çalışmaların dikkatle gözden geçirilmesi gerekir. (23)

Meta analiz ve sistematik derlemeler incelendiğinde aynı konu üzerine birden fazla meta analiz ve sistematik derleme çalışmalarının yapıldığı

görülmektedir. Ancak bu çalışmalarda farklı sonuç değişkenleri ve farklı etki büyüklükleri ya da farklı dönemlerin incelendiği dikkat çekmektedir. (24-31)

Sonuç olarak incelenen konu üzerinde hali hazırda meta analiz çalışması var ise bu durumda farklı ve önemli parametreler incelenebilir. Çalışma tasarımı oluşturulurken benzer çalışmalardan faydalanılabilir. Daha önce o konu üzerine herhangi bir sistematik derleme ve meta analiz çalışması mevcut değilse mutlaka konuya hâkim bir uzman ile araştırma tasarımı oluşturulmalıdır. (20)

7. Meta Analizde Kaliteli Sonuçlara Ulaşmak İçin Yapılması Gerekenler Nelerdir?

☞ Meta analiz yapılmadan önce mutlaka sistematik bir derleme yapılmalıdır.

☞ Analize dahil etme aşamasında, kaliteli çalışmalar meta analize dâhil edilmelidir.

☞ Çalışmalar arasındaki farklılıklara (heterojenliğe) dikkat edilmeli, heterojenlik oluşturan durumların kaynaklarına ulaşılmalıdır.

☞ Çalışma seçiminde yanlı sonuçlara neden olabilecek öznel tutum sergilenmemelidir.

☞ Meta analiz öncesinde yapılan sistematik derleme aşamasında, çalışmaları elde ederken burada çalışmaların ele alındığı yıllar arasında çok zaman geçmemesine dikkat edilmelidir.

☞ Yayın yanlılığı sebebi olan dil yanlılığı için gerekli çaba ve özen gösterilmelidir.

☞ İncelenen çalışmaların sonuçlarının, yeterli ve karşılaştırılabilir kriterleri barındırmasına dikkat edilmelidir. Yeterli sonuçları içermeyen çalışmalar analize dahil edilmemelidir. (23)

8. Meta Analizin Tıbbi Olarak Geçerliliği Nedir?

19. yüzyıldan sonra ortaya çıkmış bir terim olan kanıta dayalı tıp, mevcut en iyi kanıtların bilinçli, açık ve makul bir şekilde kullanılması şeklinde tanımlanmıştır. Tıpla uğraşan kişilerin karar verme sürecini etkileyen tıp dergileri her geçen gün sayılarını binlerce katına çıkarmaktadır. Hekimlerin bunları okuması oldukça zaman almaktadır. Ayrıca hekimlerin uygulanan tedavilerin yanında yeni gelişmiş tedavilerin de etkinliği hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. İşte burada kanıta dayalı tıp yaklaşımı adı altında veriler özetlenerek, elektronik ortamlar kurulmaktadır ve klinik araştırmacılara sürekli yenilenen tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Tıbbi kanıtlar tedavi sürecine yardımcı kaynaklardır. Araştırmaların tıbbi kanıt düzeyleri farklıdır.

Kanıtla dayalı tıp yaklaşımı ile karar verme sürecinde araştırmacılara bir kanıt piramidi önerilmektedir. (Şekil 8.1) Meta analiz çalışmaları bu piramidin tepe noktasındadır. (32-35)



Şekil 8. 1. Meta analizin tıbbi kanıt piramidindeki yeri. (36)

9. Meta Analizin Aşamaları

↳ Meta analiz yaparken mutlaka şu aşamalara uyulmalıdır diyebileceğimiz tek bir yöntem yoktur. Analizin çok yavaş ilerlememesi ve sürekli bir karmaşa içerisinde olmaması için en azından bir yol gösterici olarak aşağıdaki adımlar dikkate alınabilir.

↳ Meta analizin yürütülebileceği bir konu-problem belirlenir.

↳ Belirlenen konuyla ilgili literatür taraması yapılır ve tüm verilere ulaşılmaya çalışılır.

↳ Analize dahil edilecek çalışmalar belirlendikten sonra meta analizin kısa bir özeti şeklinde bir kod dosyası oluşturulur.

↳ Ortak bir etki büyüklüğü hesaplamak için kod dosyasında toplanan etki büyüklüklerinden hangi etki büyüklüğünün kullanılacağına karar verilir. Ardından gerekli dönüşümler yapılır.

↳ İstatistiksel analiz (etki büyüklüğü hesaplama, model seçimi, heterojenlik testleri, alt grup-regresyon analizleri, duyarlılık analizleri, yayın yanlılığı analizleri) gerçekleştirilir.

↳ Son olarak yapılan analizin tüm aşamaları kontrol edilerek yorumlama – raporlama yapılır. (2, 3, 13, 21, 23, 37, 38)

9.1. Araştırma Konusu Belirleme

Meta analiz raporu hazırlamaya karar verildikten sonra yapılması gereken ilk şey araştırmanın yapılacağı bir konu belirlemektir. Konu belirlerken de uyulması gereken birtakım kurallar vardır. İlk kural çalışma probleminin net olmasıdır. (17) Belirlenecek konu araştırmanın genel bir özet tablosudur. Örneğin bir hastalık üzerinde çalışılıyor ise, hastalık için araştırılacak popülasyon, farklılık gösterebileceği düşünülen etkenler, sonuç farklılıkları ve hastalık hakkında çalışılacak değişkenler vb. belirlenir ya da PICOS (P:popülasyon, I:intervention, C:comparison, O:outcome ve S:study design) parametreleri açıkça tanımlanmalıdır. Konu belirleme işlemi yapılırken konu ile ilgili ölçülebilir bir biçimde mevcut literatürün bulunmasına, çok sayıda çalışmanın analizini gerektirmemesine ve konunun ilgi çekici olmasına dikkat edilmelidir. (20, 39, 40) Bir meta analiz çalışması gerçekleştirmek için iki adet çalışma yeterlidir. Ancak araştırma konusunun mantıksal kanıtlara dayandırılması önemlidir. (11)

9.2. Literatür Taraması

Literatür taramasını gerçekleştirmek için bir noktadan başlamak gerekmektedir. Yapılan meta analiz çalışmaları incelendiğinde, tarama işlemlerinin genellikle elektronik veri tabanlarında (PubMed (MEDLINE), ScienceDirect, Google Scholar, Scopus, Web of Science (Science Citation Index) vb.) anahtar kelimeler yardımı ile “AND” ve “OR” bağlaçları kullanılarak, gelişmiş arama seçenekleri ile gerçekleştirildiği görülmektedir. Anahtar kelimeler belirlenirken çeşitli programlardan ve konuya hâkim uzmanlardan destek alınmasında fayda vardır. Belirlenen anahtar kelimelerin araştırılan konuyu eksiksiz bir şekilde temsil etmesi gerekmektedir. Tarama yaparken yayınlanmamış verilere de ulaşılmaya çalışılmalıdır. Yayınlanmamış veriler ve raporlar içerisinde çok kaliteli olanlarda vardır. Çünkü tek yayınlanma kriteri kalite değildir. Sadece elektronik ortamları da sınırlı kalmayıp elektronik olmayan ortamlarda da araştırma yaparak literatür taraması gerçekleştirilebilir. Tüm verilere ulaşmak her zaman mümkün olmasa da sistematik taramalar ile daha geniş bir aralıkta materyal toplama olasılığı artacaktır. (37, 38, 41-48)

Tarama sonucunda yayınlanmadığı düşünülen ve ulaşılamayan çalışmalar için ekstra elektronik veri tabanları (ClinicalTrials.gov) mevcuttur. Burada literatür taraması referans kaynağı olarak PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviewand Meta-Analysis Protocols) kullanılabilir. Yani PRISMA’daki ve yukarıdaki kurallara uyarak bir literatür taramasının gerçekleştirilmesi meta analiz çalışmalarının kalitesini arttıracaktır. (38)

9.3. Dahil etme-Çıkarma Kriterleri-Kodlama

Meta analiz çalışmaları yürütülürken literatür taramasından elde edilen tüm veriler analize dahil edilmemelidir. Dahil etme kriterleri analize başlamadan konu belirlerken net bir şekilde tanımlanmış olmalıdır. Birden fazla test edilecek hipotez var ise her bir hipotez için ayrı ayrı seçim kriterleri açıkça belirlenmelidir. Özenle gözden geçirilmesi gereken noktalardan birisi de kriterler belirlenirken yanlılığa neden olabilecek bir veri kaybı olmamasıdır. (38, 41)

Meta analize dahil edilecek çalışmalar özenli bir şekilde seçilmelidir. Çünkü kötü kalitedeki çalışmalar yanlış sonuçlara neden olabilir. Ayrıca dışlanan çalışmaların nedenleri açıklanmalıdır. Meta analizlerde kalıplaşmış dahil etme-çıkarma kriterleri bulunmamaktadır. Çalışılacak konuya göre farklılık göstermektedir. (37) Ancak tarama sonucunda belirli kısıtlamalar yapılabilir. Örneğin ulaşılan araştırmalar tasarım dışı olabilir. Farklı bir dil ya da farklı bir popülasyon belirtmiş olabilir. İncelenen hastalığın başka bir spesifik özelliği vurgulanmış ya da araştırılmak istenilen tarih aralığına uymamaktadır. Bu gibi durumlar çalışma dışı bırakma nedenleri olabilir. Ayrıca en son meta analize dahil edilecek olan çalışmalar, bir dosyaya çalışmalara ait özelliklerle birlikte kaydedilmelidir. (41)

Analize dahil edilmesi düşünülen çalışmaların kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü analize dahil edilen çalışmaların kalitesi doğrudan sonuçları etkileyecektir. (49) Kalite kriterlerinin yani yanlılık riskinin değerlendirilmesinde Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (50), Cochrane risk of bias tool for randomized trials-2 (RoB2) (51) ve Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias (52) gibi formlar ve protokoller kullanılmaktadır.

9.4. Meta Analizlerde Etki Büyüklüğü

Tüm meta analiz yaklaşımlarının ortak bir özelliği vardır. Analize dahil edilecek birincil çalışmalardan elde edilen sonuçların ortak bir metriğe dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu ortak metriktan kastedilen etki büyüklüğüdür. (53) Etki büyüklüğü kavramını açıklamadan önce, etki kavramının ne olduğunu açıklamakta fayda vardır. Örneğin, bağımlı değişken üzerine etki eden faktörlerin olduğu bir çalışma incelenmiş olsun. Burada bağımsız değişken öncesi-sonrası değerler arasında bir farkın olmaması bağımlı değişkende herhangi bir değişimin olmadığını söyleyemez. Fizik kuralları çerçevesinde hareket edilir ise, bir etki mutlaka bir sonuç doğurur yani bağımsız değişken mutlaka bir etki bırakır. Buradaki değişim ve değişimin düzeyi, etki büyüklüğü ile incelenmektedir. Etki büyüklüğü, meta analize

dahil edilen her bir çalışmadan elde edilen etki birimidir. Analize dâhil edilen çalışmaların bir araya getirilmesiyle elde edilen birim ise genel etki büyüklüğüdür. (21)

Etki büyüklüğü tahmini, iki değişken arasında var olan ilişkiyi açıklar. Ancak yeryüzünde kabul görmüş herhangi bir etki büyüklüğü hesaplama yöntemi birkaç belirsiz nedenden dolayı mevcut değildir. Bu durum meta analiz ile çalışma yapmış kişiler tarafından sorgulamaları beraberinde getirmiştir. (54) Etki büyüklüğü “Hedges ve Olkin” tarafından kontrol grubundaki ortalama değerlerden yüksek olan deney grubu değerlerinin oranı olarak tanımlanmıştır. Bu sonuç deney grubuna yapılan müdahalenin ne derecede etkili olduğu hakkında bilgi vermektedir. Ortalama hesaplama değeri için standartlaştırılmış olan ortalama farkı kullanımı daha yaygındır. Etki büyüklüğü herhangi bir birimi olmayan bir ölçüdür. Yapılan deneylerden elde edilen etkinin yönünün ve büyüklüğünün tahmininde kullanılır. (18, 55)

Etki büyüklüğünün seçiminde önemli hususlar vardır. Bunlar, farklı çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri aynı şeyi ölçme bakımından birbirleriyle karşılaştırılabilir olmalıdır, çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilen durumlardan çok fazla etkilenmemelidir ve araştırma raporları ile sunulan bilgiler ile hesaplanabilmelidir. Etki tahminine ait standart hata ve varyansların hesaplanması, elde edilen güven aralığının istatistiksel geçerliliği açısından önemlidir. Etki büyüklüklerine ait güven aralıkları ve varyansların hesaplanabilmesi için örneklem dağılımlarının bilinmesi gerekmektedir. (55, 56) Etki büyüklüğü hesaplamasında, farklı çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri, standart hataların farklı olma durumundan dolayı benzerlik göstermeyebilir. Meta analiz çalışmalarında bu farklılığı giderebilmek için standart hatası düşük olan çalışmalardan etki büyüklüğü bakımından daha keskin bir tahmin elde edilir. (57)

Etki büyüklüğü hesaplamaları, doğrudan bireysel çalışmalardan formüllerle veya bu etki büyüklüğünü hesaplayan web siteleri yardımıyla hesaplanabilir. Etki büyüklüğü karşılaştırması, çalışmaların farklı ölçek ve farklı değişken kullanımı ile sınırlandırılmaz. Yani, bir anksiyete veri setinden elde edilen etki büyüklüğü ile bir kalp atım hızı veri setinden elde edilen etki büyüklüğü uygun dönüşümler yardımı ile karşılaştırılabilir. Etki büyüklüğü hesaplamasında ortadaki bir takım belirsizlik nedeniyle birden fazla ölçü kullanılmaktadır. Kullanılan ölçümler içerisinde en sık kullanılanı Pearson korelasyon katsayısı (r), olasılık oranı (OR) ve Cohen’in d katsayısıdır. (37) İkili veriler için en çok kullanılan etki ölçüm birimi risk oranı ve olasılık oranıdır. (38)

10. Uygun Etki Büyüklüğü Seçme

Evrendeki yapılmış deneylerden ve gözlemlerden elde edilen veriler genelde üç farklı sonucu barındıran verilerdir. Bunların analiz sonuçları, hangi etki büyüklüğü hesaplamasının kullanılmasının uygun olacağını belirleyicisidir. Aşağıda verilen örneklem kaynaklarından alınan veriler, verilere ait standart hata ve güven aralığı kavramlarının hesaplamasını sağlamaktadırlar. (58)

10.1. İki ya da İki'den Fazla Gruptan Elde Edilen Sürekli Veriler

Tedavi grubu ile kontrol grubu karşılaştırma verileridir. Bir gruptaki ortalama değişimin diğer gruptaki ortalama değişime oranı ölçülür. Kaynaklardan genellikle ortalama ve varyans ölçümleri elde edilir. Gruplar arasından elde edilen ortalama fark, havuzlanmış standart sapma ile standartlaştırılabilir. Standartlaştırılmış ortalama farkın en yaygın kullanılan iki ölçüsü Cohen'in d ve Hedges'in g katsayısıdır. (58)

10.2. Sürekli ya da Sıralı Bağımlı Olmayan Değişkenin Oluşturduğu Yanıttan Elde Edilen Sürekli ya da Sıralı Veriler

Regresyon ya da korelasyon analizleri kullanılarak elde edilen veriler bu kategoride sınıflandırılabilir. Bu gruptaki etki büyüklüğü korelasyon katsayısıdır. Meta analizlerden önce katsayılar arasındaki varyansı sabitleyebilmek için genellikle Fisher'in z dönüşümleri yapılır. (58)

10.3. İkili Olarak Birbirine Yanıt Olarak Verilen Veriler

İkili olarak evet / hayır sonuçları şeklini alan verilerdir. Kaynaklardan elde edilen veriler için ki-kare ya da lojistik regresyon testleri kullanılır. Olasılık ve risk oranı ile etki büyüklüğü hesaplanabilir. Genellikle tıp çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tarz verilerde P, t, ki-kare ve F değerlerinden etki büyüklüğü hesaplaması yapılabilir. (58)

11. Etki Büyüklüğü Hesaplama

Etki büyüklüğü hesaplaması basit olarak sınıflandırılacak olursa 3 kategori altında gerçekleştirilir;

- ↪ Ortalamalara dayalı etki büyüklüğü
- ↪ Korelasyona dayalı etki büyüklüğü
- ↪ İkili verilerden elde edilen etki büyüklüğü. (3)

11.1. Ortalamalara Dayalı Etki Büyüklüğü

δ iki grup arasındaki ortalama farkı gösteren bir temsilcidir ve formülü:

$$\delta = \frac{U_1 - U_2}{\sigma}$$

U_1 ve U_2 her bir gruba ait ortalamalardır. σ ise her bir gruba ait standart sapma ya da havuzlanmış standart sapmadır. U_1 ve U_2 , tedavi-kontrol ya da deney-kontrol olarak yapılan çalışma tasarımına göre değişebilmektedir. Glass'ın Δ formülü ise;

$$\Delta = \frac{Y_y - Y_t}{s_t}$$

Y_y : deney grubuna ait ortalamadır. Y_t : kontrol grubuna ait ortalamadır. s_t : kontrol grubuna ait standart sapma değeridir. Cohen'in d formülü ise;

$$d = \frac{Y_y - Y_t}{s_p}$$

Y_y : deney grubuna ait ortalamadır. Y_t : kontrol grubuna ait ortalamadır. s_p : havuzlanmış standart sapma değeridir. s_p değeri aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanabilir;

$$s_p = \sqrt{\frac{(n_y - 1)s_y^2 - (n_t - 1)s_t^2}{n_y + n_t}}$$

n_y ve n_t , y ve t gruplarına ait örneklem büyüklükleridir. s_y ve s_t , y ve t gruplarına ait standart sapma değerleridir. Hedge's g formülü ise;

$$g = \frac{Y_y - Y_t}{s_p}$$

Y_y : deney grubuna ait ortalamadır. Y_t : kontrol grubuna ait ortalamadır. s_p : havuzlanmış standart sapma değeridir. s_p değeri aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanabilir;

$$s_p = \sqrt{\frac{(n_y - 1)s_y^2 - (n_t - 1)s_t^2}{n_y + n_t - 2}}$$

n_y ve n_t , y ve t gruplarına ait örneklem büyüklükleridir. s_y ve s_t , y ve t gruplarına ait standart sapma değerleridir. Bu üç değer birbiriyle karıştırılabilmektedir. Ancak burada Hedge'nin g katsayısı Glass'ın Δ katsayısından daha fazla kullanılmaktadır. Hedge'nin g katsayısında, standart sapma tahmini için havuzlama işlemi sonrasında elde edilen değer, popülasyonu daha iyi temsil etmektedir. Aynı zamanda Hedge'nin g katsayısı hesaplamasında t -testleri ve ANOVA yönteminde, tarafsız en küçük kareler metodu kullanıldığı için standartlaştırılmış sapma tahminleri Cohen'in d katsayısından daha kolay elde edilmektedir. (39, 55, 59) Hedge'nin g formülü ile küçük örneklerde, doğru tahminler elde etmek için g değerinde düzeltmeler yapılmaktadır ve bu düzeltme aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanır. g değeri J_a ile çarpılarak düzeltilmiş g (G) hesaplanır;

$$J_a = 1 - \frac{3}{4a - 1}$$

$$a = n_y + n_t - 2$$

Düzeltilmiş g 'nin formülü ise aşağıdaki gibidir;

$$G = g \left(1 - \frac{3}{4a - 1} \right)$$

Her iki g verisini de kayıt altına almak doğru karar vermeye yardımcı olur. G 'nin varyansı genellikle büyük örneklem verildiğinde aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$\sigma_G^2 = \frac{n_y + n_t}{n_y n_t} + \frac{G^2}{2(n_y + n_t)}$$

Yukarıdaki denklem kullanılarak % 95 güven aralığı aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$G \pm 1.96(\sigma_G)$$

Güven aralığının % 95'ten farklı bir değer olması isteniyor ise 1,96 değeri değiştirilebilir. (39)

11.2. Korelasyona Dayalı Etki Büyüklüğü

Korelasyona dayalı etki büyüklükleri, doğrusal bir ilişki hesaplamasında yaygın olarak kullanılır. Sürekli değişkenlerde a ve b arasındaki korelasyon formülü;

$$r_{ab} = \frac{\sum z_{ai} z_{bi}}{n}$$

Formüldeki z_{ai} ve z_{bi} i vakası için a ve b değişkenlerine ait olan standartlaştırılmış değerlerdir. Buradaki n, çalışmadaki örneklem büyüklüğüdür. Korelasyon değeri -1 ve +1 arasında değişir ve ilişkinin gücünü verir. Popülasyon korelasyon katsayısı, korelasyon katsayısından aşağıdaki formülden elde edilebilir;

$$G(r) = r + \frac{r(1 - r^2)}{2(n - 3)}$$

Meta analizlerde korelasyon hesaplamaları için z skoru kullanımı yaygındır. z skoru aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır;

$$z(r) = 0.5 \ln + \frac{(1 + r)}{(1 - r)}$$

Meta analiz çalışmaları daha sonra $z_{(t)}$ üzerinden uygulamaya tabii tutulur. Veriler kullanılarak örneğin, A seviyesinde bir güven aralığı oluşturmak istenir ise aşağıdaki formül kullanılabilir;

$$z_r \pm \frac{z^*}{\sqrt{n - 3}}$$

z^* , $-z^*$ ve z^* arasındaki alan A'ya eşit olacak şekilde normal dağılımdan gelen kritik değeri temsil etmektedir. Fisher z'nin varyansı;

$$v_z = \frac{1}{n - 3}$$

Sonuçlar z'den r'ye dönüştürülmek istenir ise;

$$r = \frac{e^{2z_r} - 1}{e^{2z_r} + 1}$$

Formülü kullanılmalıdır. ($e \approx 2,71828$) (39, 59)

11.3. İkili Verilere Dayalı Etki Büyüklüğü Hesaplaması

Tablo 11.1. Hastalık ve maruziyet durumu. (60)

		Hastalık		Toplam
		Var	Yok	
Maruz Kalma	Var	K	L	S_{KL}
	Yok	M	N	S_{MN}

11.3.1. Odds Oranı (OR)

Odds oranı kısaca incelenen bir durumun meydana gelme (gerçekleşme) olasılığının meydana gelmeme (gerçekleşmeme) olasılığına bölünmesiyle elde edilen değerdir. (61)

$$OR = \frac{\frac{K}{L}}{\frac{M}{N}} = \frac{KN}{ML}$$

OR oranı bu şekilde elde edilmektedir. (60) Burada log-odds oranının standart hatası hesaplanmak istenir ise; her bir değer çarpma işlemine göre tersi alınıp toplanır ve sonucun karekökü, standart hatayı verir. (13, 61) Formülü ise aşağıdaki gibidir:

$$\log OR = \log_e(OR)$$

$$SE(\log OR) = \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{1}{L} + \frac{1}{M} + \frac{1}{N}}$$

11.3.2. Risk Oranı (RR)

Risk oranı, kontrol grubunu müdahaleler grubundan ayıran risktir. (62) Risk oranı ve log-risk oranının standart hatası aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanmaktadır. (13, 63)

$$RR = \frac{K / S_{KL}}{M / S_{MN}}$$

$$\log RR = \log_e(RR)$$

$$SE(\log RR) = \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{1}{M} - \frac{1}{k+L} - \frac{1}{M+N}}$$

12. Model Seçimi

Farklı çalışmalardan gelen verileri bir araya getirirken (risk oranı, odds oranı, risk farkı vb.) istatistiksel bir modele gereksinim vardır. En çok kullanılan iki model sabit ve rastgele etkiler modelidir. (64) Model seçim basamağı meta analizin doğru sonuç vermesi için çok önemlidir. Kullanılacak model, meta analiz yöntemlerine göre değişmektedir. Sabit ve rastgele etkiler modeli arasındaki temel fark, hata kaynaklarıdır. (37) Meta analizler ile çalışmaları birleştirmeden önce dikkat edilmesi gereken önemli üç adet varyasyon kaynağı mevcuttur. Örneklem hatası, çalışma düzeyindeki özellikler arası farklılıklar ve çalışmalar arası farklılıklar. (44) Özet bir şekilde seçilecek olan model, meta analize dâhil edilen çalışmalar homojense sabit etkiler modeli, heterojenlik durumu söz konusu ise rastgele etkiler modelidir. (23)

12.1. Sabit Etkiler Modeli

Sabit etkiler modelinde meta analize dahil edilen çalışmaların eşit boyutta olduğu, standart sapma hesaplamasına gidilmediği ve standart sapmasının sıfır kabul edildiği varsayılır. (21) Sabit etkiler modelinde genellikle çalışma içi örneklem değerlendirmesi yani örnekleme hataları (çalışma içi varyasyon) dikkate alınır. (65) Birlikte incelenen çalışmaların aynı tedavi etkisine ilişkin bir tahmin verdiği ve böylece tahmin edilen etkilerin aynı dağılımdan geldiği varsayımına dayanmaktadır. (66) Popülasyonlardan elde edilen ortalama etki büyüklükleri homojendir. Çalışmalar arasında farklılık göstermez ve çalışmaya bağlı değildir (37). Konu seçim kriterlerinde farklılığın olmadığı ve tedavilerin aynı şekilde uygulandığı varsayılır. (38) Sabit etkiler modelinde güven aralığı rastgele etkiler modeli ile karşılaştırıldığında daha dardır. Çalışmalar arası heterojenlik sıfır kabul edildiği için heterojenlik hakkında detaylı bilgiye ulaşamaz. (20) Her iki model arasındaki farklılığın temel nedeni kullanılan ağırlıklandırma yöntemleri arasındaki metotsal ayırmadan kaynaklanmaktadır. (67)

12.2. Rastgele Etkiler Modeli

Sabit etkiler modeli varsayımları yerine getirilmediğinde en çok tercih edilen model, rastgele etkiler modelidir. (20) Rastgele etkiler modelinde hem çalışma içi örneklem hatası hem de çalışmalar arası varyans (varyasyon) değerlendirilir. (65) Çalışma evren büyüklüklerinin farklı olduğu ve standart sapmanın sıfır kabul edilmediği varsayılır. (21) Ağırlıklandırma işlemleri rastgele etkiler modelinde daha geniş güven aralıkları ile sunulur. (38)

Rastgele etkiler modeli daha kapsamlı bir modeldir. Sabit etkiler modeli, rastgele etkiler modelinin bir kolu olarak düşünülebilir. Düşük heterojenlik durumunda sabit etkiler modeli ile sunulan sonuçlar birtakım sorunlara neden olabilir. (7)

13. Meta Analizde Heterojenite

Meta analizde çalışmaları bir araya getirirken sıkça karşılaşılan problemlerden bir tanesi de heterojenlik kavramıdır. Meta analiz çalışmasına dahil edilen araştırma verileri hakkında yeterli bilgi olmadığı ya da verilerin kolaylıkla elde edilemediği durumlarda karşılaşılabılır. (2) Meta analiz çalışmalarında heterojenlik, model seçiminde hangi istatistiksel modelin kullanılması gerektiği hakkında fikir verir. (37) Dikkat edilmesi gereken önemli bir konu ise sadece heterojenliğe bakılarak bir model seçilmemesi gerektiğidir. Çünkü meta analiz çalışmalarına dahil edilen araştırmaların sayısı yetersiz ise heterojenlik testlerinin yanlış sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır. (67)

Heterojenlik kavramının, standart olarak 2 grup karşılaştırmalarında (aralarındaki farkı ölçmede) kullanılan P değeri yorumuna benzer şekilde bir kullanımı vardır. Normal durumlarda, genellikle P değeri 0.05'ten küçük olduğunda, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir farkın olduğu yorumu yapılmaktadır. Meta analizlerde de eğer P değeri 0.05'ten küçük ise meta analiz çalışmasına alınan bireysel çalışmaların, istatistiksel açıdan aralarında bir fark olduğu, yani bu çalışmalar arasında bir heterojenlik olduğu söylenilebilir. Bu durumda rastgele etkiler modelinin sonuçları dikkate alınmalıdır. P değeri 0.05'ten büyük ise, çalışmalar arasında heterojenlik durumunun söz konusu olmadığı ve sabit etkiler modelinin sonuçlarının dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir. (21)

Meta analizler ile bilimsel açıdan çalışmalar arasındaki heterojenlik durumu ve bu duruma neden olan faktörler kaynaklarıyla birlikte incelenmektedir. Heterojenlik durumundan bahsediliyor ise çalışmaya alınan kaynakların bir arada yorumlanması için gerekli şartların sağlanıp sağlanamayacağı tartışılmalıdır. Sağlanamıyorsa bu genellemeyi bozan faktörlere yönelerek daha doğru bir koruma ya da tedavi sürecine yönelim planlanmalıdır. Bunun içinde çalışmalar arasında ortak bir değişkenin genelleme bir karşılaştırmada kullanılıp kullanılmayacağı özenle sorgulanmalıdır. (38)

Meta analizlerde, çalışmalar arasında heterojenlik durumu söz konusu ise hipotez sonrasında heterojenliğin anlamlılık düzeyine göre sonuçlar değişmektedir. Heterojenlik durumuna göre sabit ya da rastgele etkiler

modeli sonuçları farklı çıkacağından hangi model kullanılmışsa sonuçları ile açıklanmalıdır. Burada genellikle uç çalışmalar heterojenliğe neden olduğu için bu çalışmalar bulunup düzenlemelere gidilmelidir. Düzenlemeleri yaparken bireysel çalışmalardan bazılarının çıkarılmasının heterojenliğe etki etmeyeceği unutulmamalıdır. (2)

Çalışmaları gözden geçirdikten sonra hâlâ bir heterojenlik ile karşılaşılır ise burada bir yanlılık durumu söz konusu olabilir. Bu gibi durumlarda çalışmalar arasındaki etki farklı olabileceği için rastgele etkiler modelinin kullanılması daha mantıklıdır. (1)

Meta analiz çalışmalarında heterojenlik testi sıklıkla, Q istatistiği ve I^2 istatistiği kullanılarak yapılmaktadır. Q değerini hesaplarırken de x^2 hesaplamaları kullanılmaktadır. Q istatistiği tek başına kullanılmamalıdır, I^2 değeri sonuçları da değerlendirildikten sonra heterojenlik durumundan söz edilmelidir. Q istatistiği ve I^2 istatistiği arasındaki önemli farklılıklardan birisi de I^2 istatistiğinin çalışma sayısından etkilenmemesidir. (23)

14. Heterojenliğin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

14.1. Q İstatistiği Yöntemi

Meta analizlerde heterojenliğin tespiti için en çok kullanılan ve uygulanması basit olan yaklaşım Cochran'ın Q istatistiği yöntemidir ve aşağıdaki formülden elde edilir. (3) H_0 hipotezi altında Q'nun K-1 serbestlik derecesi varsayılarak P değeri 0.10'dan küçük olduğu durumlarda H_0 hipotezi reddedilerek heterojenliğin varlığından söz edilir. (68)

$$Q = \sum_{i=1}^K w_i (\delta_i - \delta)^2$$

w_i ; i'inci çalışmanın ağırlığıdır, δ_i ; i'inci çalışmanın etki büyüklüğüdür, δ ; özet etkidir. Q değeri şu şekilde hesaplanmaktadır; her bir çalışmaya ait etki büyüklüğünün özet etki büyüklüğünden çıkarılarak kareleri alınır. Daha sonra her bir çalışma ters varyans ile ağırlıklandırılır. Ardından her bir çalışma için elde edilen değerler toplanır. (48)

14.2. I^2 İstatistiği Yöntemi

I^2 İstatistiği sonuçları meta analiz çalışmasına dahil edilen bireysel araştırmaların sayısından etkilenmemektedir. Klinisyenler tarafından, heterojenlik oluşturan ve tedavilerde kullanılan farklı tahminlerin bir yüzdesi

olarak adlandırılır. Ayrıca bir meta analiz çalışmasında sadece I^2 istatistiğine güvenmemek gerekmektedir. (69) I^2 hesaplanması ise aşağıdaki gibidir;

$$I^2 = \left(\frac{Q - (K - 1)}{Q} \right) \times 100\%$$

Bu formülde Q, Cochran heterojenlik testi sonucunu, K-1 ise serbestlik derecesini belirtmektedir. Burada I^2 değeri 0 ile 100 arasında bir değer almaktadır. Eksi değerler 0 olarak kabul edilmektedir. Değer 0'a yaklaştıkça heterojenlik azalır ve 100'e yaklaştıkça heterojenlik artmaktadır. I^2 değerinde; % 25 değeri için düşük, % 50 değeri için orta ve % 100 değeri için ise yüksek derecede heterojenliğin olduğu belirtilmiştir. (13, 48)

14.3. τ^2 İstatistiği Yöntemi

τ^2 istatistiği çalışmalar arasındaki farklılığı tanımlar. τ^2 istatistiği ile elde edilen sonuçlar çalışma sayısı ve boyutundan etkilenmez. (69) τ^2 istatistiğinin çalışma prensibi rastgele etkiler modeline benzer ve çalışmalar arasındaki varyanstan faydalanılır. (3) Bazı durumlarda gerçek etki gözlenmesi çok olası olmamaktadır. Gözlenen etki üzerinden bir karşılaştırma yapmak daha doğru olabilir. τ^2 istatistiğinin formülü ise aşağıdaki gibidir;

$$\tau^2 = \frac{Q - (K - 1)}{U}$$

$$U = \sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}$$

Bu formülde w_i ; i'inci çalışmanın ağırlığıdır. Q, Cochran heterojenlik test sonucunu; K-1 ise serbestlik derecesini belirtmektedir.

$$H_0 = \tau^2 = 0$$

τ^2 sonuçlarının model seçiminde kullanımı aşağıdaki gibidir;

↳ $\tau^2 \leq 0$ olduğu durumda sabit etkiler modeli tercih edilirken

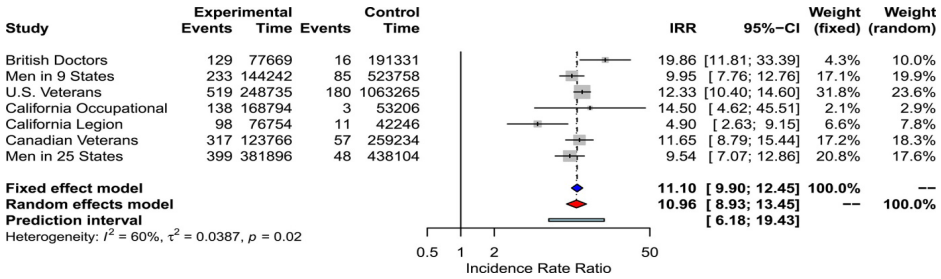
↳ $\tau^2 > 0$ durumunda rastgele etkiler modeli tercih edilmektedir. (13, 48, 70)

14.4. Duyarlılık ve Etki Analizleri

Meta analizlerde duyarlılık testleri, çalışmalar bir araya getirildikten sonra heterojenliğin nedenlerini açıklamak için yapılmaktadır. (44) Duyarlılık

testleri, analize dahil edilen her bir çalışmanın analizden çıkarıldıktan sonra diğer çalışmaların birleştirilip, sonuçları hakkında yorum yapılmasına dayanan bir yöntemdir. Her bir çalışma için bu durum tekrarlanabilir. Diğer yönden duyarlılık analizleriyle, sabit ya da rastgele etkiler modeli karşılaştırmaları ve yorumlamaları yapılabilmektedir. (2) Meta analizlerde heterojenlik yaratan durumun sadece kalitesi düşük çalışmalardan mı kaynaklandığını araştırmak için de kullanılabilir. Kalitesiz çalışmaların çıkarılmasının ardından heterojenlikte bir değişim yoksa bu durumda farklı yönelimlere başvurulmalıdır. Ayrıca sabit ve rastgele etkiler modelinde aynı sonucun açığa çıkması duyarlılığın önemli olduğunu göstermektedir. (71) Etki analizleri ile duyarlılık analizlerine benzer şekilde her bir araştırmacının çalışmadan çıkarıldıktan sonra diğer çalışmaların genel etki büyüklüğü ve her bir çalışmanın heterojenliğe katkısı çeşitli grafikler yardımı ile incelenmektedir. (13) Literatürdeki meta analiz çalışmaları incelendiğinde heterojenlik oluşturan durumların kaynağını araştırırken duyarlılık ve etki analizlerinden yararlandığı belirtilse de genellikle meta analiz raporlarında duyarlılık ve etki analizi testlerinin sonuçlarına rastlanmamaktadır.

14.5. Forest Plot



Şekil 14.1. Fores plot. (72)

Orman grafikleri (forest plot), çalışmalar arasındaki heterojenliğin tespiti için kullanılmaktadır. Meta analizlerdeki bir çalışma ağaç olarak düşünülür ise burada ağacı değil de ağaçlar bütünü olan ormanı görebilme imkânı sunduğu için orman grafiği olarak adlandırılmıştır. (73) Orman grafikleri ile her bir çalışmaya ait etki büyüklükleri, genel etki ve güven aralığı tahminleri okuyuculara sunulmaktadır. Ayrıca orman grafiklerine bakılarak çalışmalar arasında ne kadar değişkenlik olduğu ile ilgili çıkarımlar yapılabilir. (74) Şekil 14.1 incelendiğinde, en solda çalışmaların adları, şeklin sağ tarafında ise; çalışmalar yukardan aşağıya gri kutucuklar şeklinde sıralanmıştır. Dikkat edilirse bu kutucukların boyutları farklıdır. Bunun nedeni, her bir gri kutucuk bir çalışmayı temsil etmektedir.

Çalışmalara ait örneklem büyüklükleri ile kutucukların boyutları arasında doğru orantı vardır. Karelerin üzerinden geçen yatay çizgiler “nokta tahmini için güven aralıklarını” temsil eder. En altta bulunan elmas kutucuk ile özet istatistik ve nokta tahmini sunulur. (75)

14.6. Alt Grup ve Regresyon Analizleri

Alt grup analizleri, temel olarak çalışmalar arasındaki heterojenliğin nedenlerini araştırmak için yapılır. Moderatör analizleri olarak da bilinir. Duyarlılık ve etki analizleri ile sadece bir çalışma üzerinden heterojenlik ve genel etki hesaplamaları yapılır. Alt grup analizleri post hoc prosedürüne benzemektedir. İkili veya kategorik alt gruplar oluşturulur. Meta-regresyon ise birden fazla ikili / kategorik ortak değişkenin veya sürekli bir ortak değişkenin uzantısıdır. Alt grup analizleri, meta-regresyonun özel bir şeklidir. Herkes tarafından bilinen klasik regresyon yöntemi ile bir değişkenin değerini (y) tahmin etmek için bazı değişkenlerin değerleri (x) kullanılır. Meta-regresyonda bu mantık tüm çalışmalara uygulanmaktadır. (13, 76) Burada, çalışma özellikleri bağımsız değişken (x), etki büyüklüğü bağımlı değişken (y) olarak düşünülebilir. Meta-regresyon, çalışma özelliklerinin etki büyüklüğünü etkileyip etkilemediğini belirlemek için kullanılmaktadır. (48)

15. Yayın Yanlılığı Kontrolü

Meta analizlerde sunulan raporu tehdit altında bırakan en önemli konulardan bir tanesi de yayın yanlılığıdır. Yayın yanlılığı, araştırılan herhangi bir konu hakkındaki araştırmaların tamamının yayınlanmamış olabilme varsayımına dayanmaktadır. Yayınlanmamış çalışmalar yayınlanmış çalışmalardan farklı bir sonuç belirtiyor ise sunulan meta analiz raporu sonuçlarının tutarlılığı azalacaktır. Yanlılığa sebep olan nedenlerden en önemlisi, sonuçları açısından önemsiz ya da olumsuz çalışmaların dikkate alınmamasıdır. Farklı bir deyişle daha olumlu-anlamlı sonuç elde edilen çalışmaların daha fazla yayınlanma isteği, yayın yanlılığını ortaya çıkarmaktadır. Bu durum “Dosya Çekmecesi Sorunu” olarak da adlandırılmaktadır. (55, 77, 78) Tüm çalışmaların yayınlanması ve yapılan her araştırmanın kayıt altına alınması ile yayın yanlılığı problemi çözülebilir. Ancak bu çok zor bir durumdur. (79) Yayın yanlılığının tespiti için birçok istatistiksel yöntem geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde meta analizlerde en çok rastlananlar huni grafikleri, Egger regresyon testi, Begg ve Mazumdar sıra korelasyon testi, Rosenthal’ın güvenli N katsayısı ve Duval ve Tweedie’nin kırp ve doldur yöntemidir. (80-83) Yayın yanlılığı tespitinde huni grafiklerinin sıklıkla kullanıldığını görmek mümkündür. Literatürde

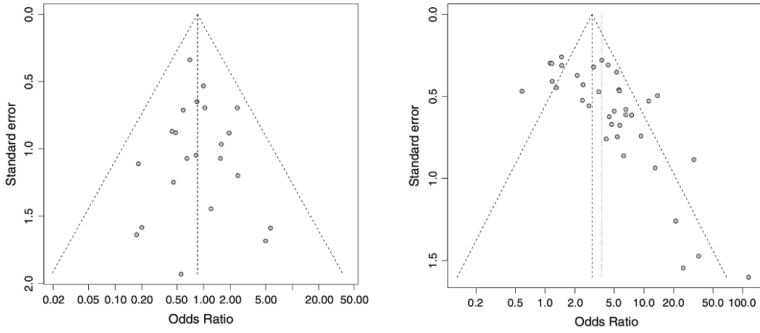
genellikle huni grafiklerinin, Egger testi ya da Begg ve Mazumdar test sonuçları ile raporlandığı görülmektedir.(84, 85) Ancak huni grafikleri bu yöntemler içerisinde en değerlisidir. (86)

15.1. Funnel Plot

Huni grafikleri (Funnel plot) yayın yanlılığı hakkında bilgi vermektedir. Huni grafikleri genellikle etki büyüklüğünün örneklem büyüklüğüne ya da etki büyüklüğüne karşı standart hatanın grafiğinin çizilmesiyle oluşturulmaktadır. Huni grafiğinin çalışma prensibi, birleştirilen çalışmaların örneklem büyüklüğü arttıkça altta yatan tedavi etkisinin tahminindeki kesinliğin artmasına dayanmaktadır. Analize dahil edilen büyük örneklemdeki çalışmaların grafiğin üst kısmında dar bir alana yayılması beklenmektedir. Küçük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalar ise grafiğin alt kısmındaki geniş alanda yer alacaktır. Huninin görüntüsü yanlılık durumuna göre değişmektedir. Yanlılığın olmadığı durumlarda ortadaki çizginin sağında ve solunda yer alan çalışmaların oluşturduğu halkalar simetriktir. Grafik simetrik ve ters çevrilmiş bir huniye benzeyecektir. Yanlılık durumunda ise bu simetri bozulacaktır. On ve altındaki çalışma sayısında huni grafikleri yanlış sonuçlara neden olmaktadır. Küçük çalışmalar büyük çalışmalara kıyasla daha az metodolojik titizlikle yürütülmektedir. Bu yüzden küçük çalışmalarda tedavi etkilerinin daha fazla tahmin edilmesi yanlılığa sebep olabilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta her asimetri durumunun yayın yanlılığına bağlanmamasıdır. (5, 87-89)

Huni grafiklerinde olası asimetri nedenleri;

- ↳ Araştırmaya alınan verilerin yayınlanmasındaki gecikmeler (yayın düzeninin bozulması),
- ↳ Bölgesel yanlılık nedenleri (dil yanlılığı ve çoklu yayın yanlılığı),
- ↳ Sonuç raporlarında seçici bir davranış sergileme/seçici analiz raporlama,
- ↳ Bireysel çalışmaların, olduğundan daha büyük örneklem büyüklüğünde yapıldığının gösterilmesi,
- ↳ Yetersiz literatür taraması ve yetersiz analiz raporlanması,
- ↳ Bilimsel çalışmalarda yapılan sahtekârlıklar,
- ↳ Çalışmalar arasında heterojenliğe neden olan araştırmaların altında yatan faktörler,
- ↳ Hiçbir sorun yokken şans eseri olarak da asimetri oluşabilmektedir. (90)
- ↳ Şekil 15.1 incelendiğinde sol tarafta simetrik bir huni grafiği sağ tarafta ise asimetrik bir huni grafiği görülmektedir.



Şekil 15.1. Funnel Plot (Huni grafiği). (76)

16. Meta Analizlerde Raporlama

Meta analizlerin tamamlanmasının ardından sonuçlarının raporlanması gerekmektedir. Meta analiz raporları, çalışma hedeflerini, tedavi ve popülasyonun operasyona yönelik tasarımlarını, meta analitik tasarımı, araştırma stratejisini, sonuçlarını, klinik uygulama ve araştırmalara yönelik çıkarımları içeren bir özet niteliğindedir. (44) Raporlar oluşturulurken belirli standartların oluşması için Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE), Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR), Preferred Reporting Items For Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA), A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR), Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) gibi rehberler geliştirilmiştir. (40, 91, 92) Beş rapor rehberi içerisinde daha öncesinde Quality Of Reporting Of Meta-analyses (QUORUM) olarak adlandırılan ve günümüzde meta analiz raporlamasında en çok kullanılan rehber PRISMA'dır. Bilimsel makalelerde belirli bir ortak nokta bulmak için kullanılsa da asıl amacı yayın yanlılığının önüne geçmektir. Çünkü sistematik derlemelerde ve meta analizlerde yayın yanlılığının en önemli nedenlerinden biri çalışma seçimidir. Bu durumun önüne geçmek için 2005 yılında Kanada'da QUORUM beyanını genişletmek için toplantılar yapılmıştır. Yapılan tüm toplantıların ardından son görüşmelerde 27 adet maddeden oluşan bir kontrol liste beyanı (PRISMA) yayınlanmıştır. PRISMA'nın bir diğer amacı ise kolay literatür erişimi sağlamasıdır. PRISMA, meta analiz ve sistematik incelemelerin eleştirilmesine katkı sağlamaktadır. Ancak meta analizler ve sistematik derlemeler eleştirilirken PRISMA'nın bir kalite kriter ölçütü olarak değerlendirilmemesi gerektiği de unutulmamalıdır. (34, 93, 94)

Sonuç olarak meta analiz çalışmaları ile kaliteli sonuçların raporlanabilmesi için PRISMA referans alınarak uygulama adımlarındaki her bir basamağın dikkatli ve özenli bir şekilde yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Demirel D. Klinik çalışmalarda meta analizi uygulamaları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü; 2005.
2. Çarkungöz E, Ediz B. Meta analizi. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2009; 28: 33-37.
3. Kürü SA. Meta-Analiz. Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2021: 215-229.
4. Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons KG. More than numbers: the power of graphs in meta-analysis. American journal of epidemiology 2009; 169: 249-255.
5. Bartolucci AA, Hillegass WB. Overview, strengths, and limitations of systematic reviews and meta-analyses. Evidence-based practice: Toward optimizing clinical outcomes: Springer; 2010. p. 17-33.
6. Egger M, Ebrahim S, Smith GD. Where now for meta-analysis? : Oxford University Press; 2002.
7. Veroniki AA, Jackson D, Bender R, Kuss O, Langan D, Higgins JP, Knapp G, Salanti G. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. Research synthesis methods 2019; 10: 23-43.
8. Başol G, Doğuyurt MF, Demir S. A content analysis and methodological evaluation of meta-analyses on Turkish samples. International Journal of Human Sciences 2016; 13: 714-745.
9. Göçmen G. Meta-analizin genel bir değerlendirmesi. Sakarya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi 2004: 186-192.
10. Karadağ E, Çiftçi K, Bektaş F. Leadership and organizational outcomes. Meta-analysis of empirical studies sl: Springer-Verlag Springer International Publishing <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14908-0> 2015.
11. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. Korean journal of anesthesiology 2018; 71: 103-112.
12. Bown M, Sutton A. Quality control in systematic reviews and meta-analyses. European journal of vascular and endovascular surgery 2010; 40: 669-677.
13. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa T, Ebert D. Doing meta-analysis with R: A hands-on guide. Chapman and Hall/CRC; 2021.

14. Impellizzeri FM, Bizzini M. Systematic review and meta-analysis: A primer. *International journal of sports physical therapy* 2012; 7: 493.
15. Crowther M, Lim W, Crowther MA. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2010; 116: 3140-3146.
16. Şelli M, Doğan Z. Meta analiz ile tarımsal verilerin değerlendirilmesi. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi* 2011; 15: 45-56.
17. Balcı S, Baydemir C. Sağlık Bilimlerinde Meta Analiz. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015; 1: 9-11.
18. Göктаş E. Bir eğitim politikası belirleme yöntemi: meta analiz. *Medeniyet Eğitim Araştırmaları Dergisi* 2018; 1: 35-54.
19. Akgöz S, Ercan İ, İsmet K. Meta-analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30: 107-112.
20. Açıklık C. Meta-analiz ve Kanıt Dayalı Tıp'taki Yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2009; 19.
21. Dinçer S. Eğitim bilimlerinde uygulamalı meta-analiz. *Pegem Atıf İndeksi* 2014; 2014: 1-133.
22. Aria M, Cuccurullo C, Misuraca M, Spano M, Belfiore A, D'Aniello L, Gnasso A. *Bibliometrix*. 2023 [cited 2023 30/08]. Available from: <https://www.bibliometrix.org/home/>.
23. Sarı M, Orhan F. Kanıt piramidi açısından en önemli araştırma yöntemi: meta-analiz. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi* 2019; 6: 70-88.
24. Sharifi S, Pakdel A, Ebrahimi M, Reecy JM, Fazeli Farsani S, Ebrahimi E. Integration of machine learning and meta-analysis identifies the transcriptomic bio-signature of mastitis disease in cattle. *PLoS one* 2018; 13: e0191227.
25. Dolecheck K, García-Guerra A, Moraes L. Quantifying the effects of mastitis on the reproductive performance of dairy cows: A meta-analysis. *Journal of dairy science* 2019; 102: 8454-8477.
26. Bangar YC, Singh B, Dohare AK, Verma MR. A systematic review and meta-analysis of prevalence of subclinical mastitis in dairy cows in India. *Tropical animal health and production* 2015; 47: 291-297.
27. Deng Y, Huang Y, Ning P, Ma S-G, He P-Y, Wang Y. Maternal risk factors for lactation mastitis: a meta-analysis. *Western Journal of Nursing Research* 2021; 43: 698-708.
28. Lei X, Chen K, Zhu L, Song E, Su F, Li S. Treatments for idiopathic granulomatous mastitis: systematic review and meta-analysis. *Breastfeeding Medicine* 2017; 12: 415-421.

29. Kvapilík J, Hanuš O, Bartoň L, Klimešová M, Roubal P. Mastitis of dairy cows and financial losses: an economic meta-analysis and model calculation. *Bulgarian Journal of Agricultural Science* 2015; 21: 1092-1105.

30. Getaneh AM, Gebremedhin EZ. Meta-analysis of the prevalence of mastitis and associated risk factors in dairy cattle in Ethiopia. *Tropical Animal Health and Production* 2017; 49: 697-705.

31. Nielen M, Deluyker H, Schukken Y, Brand A. Electrical conductivity of milk: measurement, modifiers, and meta analysis of mastitis detection performance. *Journal of Dairy Science* 1992; 75: 606-614.

32. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Seminars in perinatology*: Elsevier; 1997. p. 3-5.

33. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *British Medical Journal Publishing Group*; 1995.

34. Aşık Z, Özen M. Meta-Analysis Steps and Reporting. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2019; 13: 232-240.

35. Aslan A. Kanıtı Dayalı Tıp ve Klinik Uygulama Klavuzları. *Acta Medica Alanya* 2018; 2: 1-2.

36. Çakmakkaya ÖS. Kanıtı Dayalı Tıp: Temel Kavramlar, Öğrenme Teorileri, Eğitim Yaklaşımları ve Ölçme-Değerlendirme Yöntemleri ile İlgili Derleme. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2020; 20: 122-136.

37. Field AP, Gillett R. How to do a meta-analysis. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology* 2010; 63: 665-694.

38. Haidich A-B. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia* 2010; 14: 29.

39. DeCoster J. Meta-analysis notes. 2004.

40. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine* 2009; 151: W-65-W-94.

41. Şen S. SPSS ile Meta-Analiz Nasıl Yapılır? *Harran Maarif Dergisi* 2019; 4: 21-49.

42. Durlak JA, Lipsey MW. A practitioner's guide to meta-analysis. *American Journal of community psychology* 1991; 19: 291-332.

43. Şahin MC, Tekdal M. İnternet tabanlı uzaktan eğitimin etkililiği: Bir meta-analiz çalışması. *Akademik Bilişim* 2005; 2: 1-11.

44. Normand SLT. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in medicine* 1999; 18: 321-359.

45. Chen C, Wu F. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) colonisation and infection among livestock workers and veterinarians: a systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine* 2020.
46. Taghipour A, Khazaei S, Ghodsian S, Shajarizadeh M, Olfatifar M, Foroutan M, Eslahi AV, Tsiami A, Badri M, Karanis P. Global prevalence of *Cryptosporidium* spp. in cats: a systematic review and meta-analysis. *Research in Veterinary Science* 2021; 137: 77-85.
47. Zhang J, Feng Q, Huang Y, Ouyang L, Luo F. Updated evaluation of robotic-and video-assisted thoracoscopic lobectomy or segmentectomy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology* 2022; 12: 853530.
48. Chen D-GD, Peace KE. *Applied meta-analysis with R*. Crc press; 2013.
49. Greco T, Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G. Meta-analysis: pitfalls and hints. *Heart, lung and vessels* 2013; 5: 219.
50. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *The GRADE handbook*. Cochrane Collaboration London, UK; 2013.
51. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj* 2019; 366.
52. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011; 343.
53. Arthur Jr W, Bennett W, Huffcutt AI. *Conducting meta-analysis using SAS*. Psychology Press; 2001.
54. Guzzo RA, Jackson SE, Katzell RA. Meta-analysis analysis. *Research in organizational behavior* 1987; 9: 407-442.
55. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons; 2021.
56. Gurevitch J, Hedges LV. Statistical issues in ecological meta-analyses. *Ecology* 1999; 80: 1142-1149.
57. Hedges LV, Gurevitch J, Curtis PS. The meta-analysis of response ratios in experimental ecology. *Ecology* 1999; 80: 1150-1156.
58. Harrison F. Getting started with meta-analysis. *Methods in Ecology and Evolution* 2011; 2: 1-10.
59. Pigott T. *Advances in meta-analysis*. Springer Science & Business Media; 2012.
60. Schmidt CO, Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? *International journal of public health* 2008; 53: 165.

61. Bland JM, Altman DG. The odds ratio. *Bmj* 2000; 320: 1468.
62. Cipriani A, Nosè M, Barbui C. What is a risk ratio? *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2007; 16: 20-21.
63. Wilson DB. Calculating effect-sizes. Presentation at the CEBCP-Campbell Collaboration Joint Symposium on Evidence Based Practice Fairfax, VA: The Campbell Collaboration Available online at <http://gemini.gmu.edu/cebcp/SymposiumPresentations/WilsonAdvanced.pdf> Accessed; 2011. p. 2011.
64. Mosteller F, Colditz GA. Understanding research synthesis (meta-analysis). *Annual review of public health* 1996; 17: 1-23.
65. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2018; 33: 277.
66. Leandro G. Meta-analysis in medical research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis. John Wiley & Sons; 2005.
67. Kılıçkap M. Meta-analizleri nasıl yorumlayalım: Türkiye’de kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik yapılan meta-analizlerin metodolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018; 46: 624-635.
68. Hoaglin DC. Misunderstandings about Q and ‘Cochran’s Q test’in meta-analysis. *Statistics in medicine* 2016; 35: 485-495.
69. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I² in assessing heterogeneity may mislead. *BMC medical research methodology* 2008; 8: 1-9.
70. Taş EÖ. Meta Analizi Ile Meme Kanseri Hastalarda Polizomi 17’Nin Etkisinin İncelenmesi. Bursa Uludağ University (Turkey); 2017.
71. Kılıç S. Meta Analizi Anlama ve Yorumlama. *Journal of Mood Disorders* 2016; 6.
72. Rücker G, Schwarzer G. Beyond the forest plot: The drapery plot. *Research synthesis methods* 2021; 12: 13-19.
73. Boyles AL, Harris SF, Rooney AA, Thayer KA. Forest Plot Viewer: a new graphing tool. *Epidemiology* 2011; 22: 746-747.
74. Üstün U, Eryılmaz A. Etkili araştırma sentezleri yapabilmek için bir araştırma yöntemi: Meta-analiz. *Eğitim ve Bilim* 2014; 39.
75. Seth U. How to read a forest plot. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences* 2019; 5: 108.
76. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R*. Springer; 2015.
77. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin* 1979; 86: 638.

78. Çoğaltay N, Karadağ E, Öztekin Ö. Okul müdürlerinin dönüşümcü liderlik davranışlarının öğretmenlerin örgütsel bağlılığına etkisi: Bir meta-analiz çalışması. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi Dergisi* 2014; 20: 483-500.
79. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *Journal of clinical epidemiology* 2000; 53: 207-216.
80. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *bmj* 1997; 315: 629-634.
81. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; 56: 455-463.
82. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994: 1088-1101.
83. Orwin RG. A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *Journal of educational statistics* 1983; 8: 157-159.
84. Ramatla T, Mafokwane T, Lekota K, Monyama M, Khasapane G, Serage N, Nkhebenyane J, Bezuidenhout C, Thekisoe O. “One Health” perspective on prevalence of co-existing extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2023; 22: 88.
85. Wang GN, Zhang K, Xiong YY, Liu S. The relationship between functional constipation and overweight/obesity in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research* 2023; 94: 1878-1886.
86. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie R, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *Bmj* 2000; 320: 1574-1577.
87. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *Journal of clinical epidemiology* 2001; 54: 1046-1055.
88. Sterne JA. *Meta-analysis in Stata: an updated collection from the Stata Journal*. StataCorp LP; 2009.
89. Andrade C. Understanding the Basics of Meta-Analysis and How to Read a Forest Plot: As Simple as It Gets. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2020; 81: 0-0.
90. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj* 2011; 343.

91. Gough D. Meta-narrative and realist reviews: guidance, rules, publication standards and quality appraisal. *BMC medicine* 2013; 11: 1-4.

92. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Jama* 2000; 283: 2008-2012.

93. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine* 2009; 6: e1000097.

94. Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2011; 39: 91-92.

BÖLÜM IV

KEDİLERDE PERİODONTAL HASTALIKLAR VE CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Periodontal Diseases in Cats and Non-Surgical Treatment Methods

Doğukan POLAT ¹& Kürşad YiğitARSLAN²

¹*Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye
E-mail: dpolat@mehmetakif.edu.tr
ORCID: 0000-0001-8430-6282*

²*Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye
E-mail: kyigitarслан@mehmetakif.edu.tr
ORCID: 0000-0003-4416-1597*

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar ülkemizde sahipli ve sahipsiz kedilerde yaygın olarak görülmektedir. Periodontal hastalık yeterli ağız bakımı olmazsa plak ve kalkulus birikimi ile normal ağız florasında bulunan bakterilerin değişmesi sonucu gingivanın yangısıyla başlayan gingival cep derinliğinin artması ve gingival dokuların yıkımlanması sonucu bağlanma kaybının artması ile periodontun daha derin dokuları olan sement ve alveolar kemiğe doğru ilerlemesiyle oluşan ciddi bir ağız boşluğu hastalığıdır.

Gingivitis ve ilerlemesiyle oluşan periodontitisin müdahale edilmez ise endodontik dokulara ilerlemesi ile diş kaybına sebep olacağından hasta sahiplerinin bilgilendirilmesi önem arz etmektedir. Eğer; sahipsiz hayvanlar ise başka nedenlerle muayeneye getirildiğinde ağız sağlığının kontrol edilmesi,

hastalığın teşhisini kolaylaştırır. Bu durum; koruyucu ve sağaltıcı tedavilerinin zamanında yapılmasına olanak sağlar.

2. PERİODONTUN ANATOMİSİ

Dişi destekleyen dokular periodont olarak bilinir (1, 2, 3, 4, 5). Gingiva, periodontal ligament (PDL), sement ve alveolar kemik, periodontu oluşturan temel dokulardır. Bu dokular, dişin kemiğe tutunmasının ötesinde ağız boşluğunda fonksiyonel bir rol oynarlar (2). Periodontun yapısal, fonksiyonel, biyokimyasal, immünolojik ve moleküler yönlerini anlamak, periodontal hastalıkları, tedavileri, rejenerasyonu ve onarımının patofizyolojisini anlamak için gereklidir. Periodontun sert dokuları (sement ve alveolar kemik) ve yumuşak dokuları (periodontal ligament ve gingiva), sitokinleri, büyüme faktörlerini ve enzimleri sentezleyerek lokal inflamatuvar ve bağışıklık yanıtında aktif rol oynarlar (6).

3. PERİODONT MUAYENESİ

Ağız muayenesi, hasta sahibini dinlerken, hastayı gözlemlerken ve fiziksel muayeneyi gerçekleştirirken eşkal ve anamnez alıp doğrularak yapılır. Eşkalde tanımlanabilir risk faktörleri, ayırıcı tanı listesi oluşturulmasında önemli bir husustur.

İntraoral muayene dört aşama içermelidir:

- 1-Dudakların değerlendirilmesi.
- 2-Diş (sert doku) değerlendirmesi.
- 3-Periodontal muayene.
- 4-Ağız boşluğu değerlendirmesi (7).

3.1. *Periodont Muayenesinde Kullanılan Aletler*

Periodontal hastalıkların teşhis ve tedavisi için çeşitli el aletleri mevcuttur. Bunlar teşhis bilgilerini toplamak, detertraj ve periodontal operasyonları yönetmek için tasarlanmış araçları içerir (8). Bu aletler;

Periodontal Prob

Periodontal problemler öncelikle sulkal veya cep derinliğini ölçmenin yanı sıra bölgenin anatomik şeklini belirlemek için kullanılır. Oral kitlelerin, gingival hiperplazini ve gingiva çekilmesini ölçmek için kullanılabilirler. Bu problemler,

milimetre cinsinden ölçülen ve işaretlenen künt yuvarlak uçlu konik çubuk benzeri aletlerdir. Çok sayıda periodontal prob tasarımı mevcuttur. Probların çoğu manuel ölçümler gerektirir, ancak cep derinliğini mekanik olarak ölçen çeşitli aletler vardır (8).

Dental Eksplorör

Bunlar rezidüel kalkulus, diş çürükleri, rezorptif lezyonlar, kırıklar ve göze çarpmayan pulpanın açığa çıktığı durumlar gibi diş yüzeyi düzensizliklerini değerlendirmek için kullanılan keskin, nispeten ince aletlerdir. Bu aletler genellikle supragingival olarak kullanılır. Ancak; dikkatli bir şekilde subgingival olarak da (örneğin, diş rezorpsiyonunun değerlendirilmesi) kullanılabilir (8).

Dental Aynalar

Aynalar dişlerin ve ağzın distal bölgelerini değerlendirmede yardımcı olur. Ayrıca; bölgenin aydınlatılması, transillüminasyonu ve gingiva çekilmesinde yararlı bir yardımcı olabilir. Her biri farklı endikasyonlar için çeşitli olumlu özelliklere sahip çok sayıda diş aynası türü vardır. Ön yüzey aynası en iyi görüntüyü sağlar ve bu nedenle veteriner hekimliğinde kullanım için muhtemelen en iyi seçimdir (8).

Küretler

Küretler, subgingival kalkulusun çıkarılması, kök düzeltmesi ve subgingival küretaj için tercih edilen aletlerdir. Bir küret; iki kesme kenarına, küt bir parmağa ve tabana sahiptir. Bu aletler, dışbükey bir taban ile enine kesitte yarım daire şeklindedir. Düzgün kullanıldıklarında hassas periodontal bağlantıyı kesmeden veya gingivayı yırtmadan periodontal ceplerde güvenle kullanılabilirler. Evrensel ve bölgeye özgü iki ana küret tipi vardır (8).

Dental Keski

Keskiler, maksiller dördüncü premolar ve ilk molar arasında veya mandibular birinci ve ikinci molar dişleri gibi çok sıkı proksimal boşluklar için tasarlanmıştır. Standart küretler ve kazıyıcılar bu dar alanlara etkili bir şekilde erişemeyebilir. Keskiler, bir düz uç ve bir eğri uç olmak üzere çift uçludur. Düz kesme kenarı 45 derece eğimli hafif kavisli bıçaklara sahiptir. Keskiler, bıçağın

tarafı diş köküne sıkıca tutulurken itme hareketinde kullanılır. İdeal olarak, eğer alet yanlışlıkla sulkusa itilirse potansiyel dişeti yırtılmasını önlemek için yatay bir yönde kullanılmalıdır (8).

Diş Yüzeyi Kazıyıcıları (Detertraj)

Kazıyıcıların üç keskin kenarı (her iki taraf ve alt), keskin bir ucu bulunur ve üst kısmı düzdür. Aynı temel yapıya sahip birçok boyutta kazıyıcı şekli vardır. Çoğu kazıyıcı evrenseldir ağızda herhangi bir yerde kullanılabilirler. Bu aletlerin kesme kenarı sapa diktir ve bu nedenle sap dişe paralel olduğunda etkili olur. Alana özgü kazıyıcılar başka bir seçenektir ve cihazın en ucuna veya sapına ek bir aç eklerler. Düz şaftlı kazıyıcılar ağızda rostral olarak kullanılmak üzere tasarlanırken, ek (kontra) açılı olanlar daha distal olarak kullanılır. Bu aletler kalkülüsün çıkarılmasında çok etkili olsa da, sadece supragingival detertraj için tasarlanmıştır. Subgingival kenara sokulursa, gingiva dokularının yırtılmasına / kesilmesine neden olabilir. Çünkü; tüm temas yüzeyleri (yanlar, alt ve uç) keskindir. Günümüzde veteriner hekimliğinde kullanılan en yaygın mekanik kazıyıcı ultrasonik kazıyıcıdır. Ultrasonik kazıyıcılar çok verimlidir ve soğutucu spreyinde bakterisidal (kavitasyon etkisi) bir etki yaratırlar. Kavitasyon, ultrasonik kazıyıcının hareketiyle oluşturulan hızlı bir şekilde patlayan ve enerjiyi serbest bırakan vakum kabarcıklarından kaynaklanır. Tüm mekanik kazıyıcılar tarafından verilen su spreyi plak, kalkulus ve diğer birikintileri cepten temizler, bu da bakteri sayısını azaltır ve subgingival periodontal sağlığı iyileştirir (9).

3.2. Periodontiumun Muayenesi ve İndeksler

Her dişin periodontiumunun değerlendirilmesi gerekir. Periodontiumun incelenmesi, veterinerlik uygulamalarında rutin olarak yapılmamaktadır. Hastalığı doğru bir şekilde teşhis etmek ve tedaviyi planlamak için kapsamlı bir periodontal muayene yapmak önemlidir. Periodontium inceleme prosedürü aşağıda detaylandırılmıştır. (10).

Her diş için aşağıdaki indeksler ve kriterler değerlendirilmelidir:

1. Gingivitis ve gingival indeks
2. Periodontal prob derinliği
3. Gingiva çekilmesi
4. Furkasyon derecesi
5. Hareketlilik

Dişlerde büyük miktarda birikimi (plak ve kalkulus) olan hayvanlarda periodontal durumu doğru bir şekilde değerlendirmek için bunları çıkarmak gerekebilir. Ana hatlarıyla, titiz periodontal muayenenin amacı:

- Periodontal hastalığın (gingivitis ve periodontitis) varlığını tanımlamak,
- Gingivitis (gingival yangı) ve periodontitis (periodontal dokuların yangısı, bağlanma kaybı ve sonunda diş kaybı ile sonuçlanır) arasında ayırım yapmak,
- Hastalığın etkilediği kesin yerini belirlemek,
- Periodontitis olduğunda doku yıkımının derecesini değerlendirmek olarak sıralanabilir.

Gingival cep derinliği; gingiva çekilmesi, furkasyon tutulumu ve hareketlilik periodontitiste doku tahribatının derecesini ölçmektedir. Alveolar kemik yıkımının kapsamını ve türünü görüntülemek için radyografi gereklidir (10).

3.2.1. Gingivitis ve Gingival İndeks

Gingivitis varlığı ve derecesi kızarıklık ve şişliğin bir kombinasyonunun yanı sıra gingiva sulkusunun nazikçe incelenmesinde kanamanın varlığına veya yokluğuna göre değerlendirilir (11). Mevcut gingivitis derecesine sayısal bir değer vermek için çeşitli indeksler kullanılabilir. Klinik durumda en basit olanı basit bir kanama endeksidir. Bu yöntem kullanılarak, dişlerin sulkusu içine her dişin tüm çevresinin etrafındaki çeşitli noktalarda nazikçe bir periodontal prob yerleştirilir. Kanama yoksa 0, gingival cep derinliği ölçümü sırasında kanama ortaya çıkarsa 1 puan verilir.

İnsan diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan iki endeks vardır. Birincisi gingival cep derinliğinin ölçülmesine dayanır ve bu nedenle anestezi bölgenin muayenesi için daha uygundur, oysa ikinci (modifiye) versiyon gingival cep derinliğinin ölçülmesine dayanmaz ve bu nedenle çoğu bilinçli hastada tamamlanabileceği için veteriner hastalar için tercih edilen yöntem olmalıdır (12).

- GI 0 = Normal dişeti.
- GI 1 = Hafif yangı: hafif renk değişimi ve ödem. gingival cep ölçümü sonrası kanama yok.
- GI 2 = Orta derecede yangı: kızarıklık, ödem ve parlama. Gingival cep ölçümü sırasında kanama.

- GI 3 = Şiddetli yangı: belirgin kızarıklık ve ödem ve ülserasyon. Spontan kanama eğilimi. (13).

3.2.2. Periodontal Prob Derinliği (PPD)

Gingival sulkusun (cep) derinliği, sulkusun tabanında dirençle karşılaşılana kadar dereceli bir periodontal probun hafifçe sulkusun içerisine ilerletilmesiyle değerlendirilir. Serbest gingiva kenar boşluğundan sulkus tabanına kadar olan derinlik, dişin tüm çevresi etrafındaki çeşitli yerlerde milimetre cinsinden ölçülür. Prob sulkus tabanı boyunca ilerletilirken hafifçe yatay olarak hareket ettirilir. Gingiva sulkus derinliği normalde köpekte 1-3 mm, kedide 0.5-1.0 mm'dir. Bu değerlerin üzerindeki ölçümler genellikle periodontal ligament tahrip edildiğinde ve alveolar kemik rezorpsiyonunda görülür, böylece probun daha fazla bir derinliğe yerleştirilmesine izin veren durumlar periodontitisin varlığını gösterir. Bu durumu tanımlamak için kullanılan terim periodontal ceptir (12). Supraalveolar cepte gingiva kaybı olmadan veya gingiva kaybına kıyasla daha büyük bir oranda yatay kemik kaybı varsa, bağlanma kaybının ilerlemesi kavşak epiteline ilerler ve gingival cebin koronal tabanı alveolar kemiğe dayanan yumuşak bir doku cebiyle sonuçlanır. İnfraalveolar cepte alveolar kemiğin bağlanma kaybı bir dişin kökünden dikey veya açısız bir şekilde uzandığında çevredeki kemik kenarına apikal olan bir tabanı vardır (14).

Periodontal cebe sahip tüm bölgeler doğru bir şekilde kaydedilmelidir. Serbest gingivanın şişmesine veya hiperplazisine neden olan gingivitis, elbette normal değerlerin üzerinde sulkus derinliklerinin ölçülmesine neden olacaktır. Bu durumlarda, periodontal ligament ve kemik sağlam olduğu için (yani periodontitis kanıtı olmadığında) ve PPD'deki artış, gingivanın şişmesine veya hiperplazisine bağlı olduğundan, "yalancı cep" terimi kullanılır (12)

Periodontitis, klinik muayene neticesinde elde edilen bulgular göz önüne alınarak aşağıda belirtildiği şekilde 0 ile 4 arasında değerlendirilir:

- PD0: Klinik olarak normal; klinik olarak belirgin olan gingivitis veya periodontiti yoktur.
- PD1: Bağlanma kaybı olmadan sadece gingivitis vardır. Alveolar marjin yüksekliği ve yapısı normaldir.
- PD2: Erken periodontitis; bağlanma kaybının %25'inden daha azı bulunur veya en fazla çok köklü dişlerde 1. aşama furkasyon derecesi vardır.
- PD3: Orta düzey periodontitis; Klinik bağlanma kaybının %25-50'sinin bulunur veya çok köklü dişlerde aşama 2 furkasyon derecesi vardır.

- PD4: İleri periodontitis; klinik bağlanma kaybı %50'den fazla bulunur veya çok köklü dişlerde aşama 3 furkasyon derecesi vardır (15; 16; 17).

3.2.3. *Gingiva Çekilmesi*

Gingiva çekilmesi, periodontal prob kullanılarak ölçülür. Sementoenamel kavşaktan serbest gingiva kenarına olan mesafe gingiva çekilmesini gösterir. Gingiva çekilmesi olan bölgelerde, periodontitis nedeniyle alveolar kemik kaybına rağmen PPD normal değerler dâhilinde olabilir (10).

3.2.4. *Furkasyonun Derecelendirilmesi*

Furkasyon tutulumu, çok köklü dişlerin kökleri arasındaki kemiğin periodontitis tarafından tahrip edildiği durumu ifade eder. Çok köklü dişlerin furkasyon yerleri bir periodontal prob veya bir dental explorerla incelenmelidir (10).

- F0: Furkasyonel ortaya çıkma yok.
- F1: Bir periodontal prob, bağlanma kaybı olan çok köklü bir dişin herhangi bir yönünde tacın altına yarından daha az girdiğinde bulunur.
- F2: Bir periodontal prob, bağlanma kaybı olan çok köklü bir dişin tacı altında yarından daha büyük bir boyutta girdiğinde bulunur, ancak baştan sona değil.
- F3: Bir periodontal prob, çok köklü bir dişin tacı altında, furkasyonun bir tarafından girip diğerinden dışarıya doğru çıkar (16).

3.2.5. *Diş Hareketliliği*

Diş hareketliliğinin kapsamı, bir diş aynası veya probun sapının künt ucu kullanılarak ölçülmelidir. Parmakların yumuşak dokularının hareketi diş hareketliliğinin boyutunu maskeleyeceğinden, doğrudan parmaklar kullanılarak değerlendirilmemelidir (10).

- M0: 0.2 mm'ye kadar normal fizyolojik hareketlilik.
- M1: Hareketlilik, 0.2 mm'den fazla ve 0.5 mm'ye kadar bir mesafe boyunca eksenel hareket dışında herhangi bir yönde artmıştır.
- M2: Hareketlilik, 0.5 mm'den fazla ve 1.0 mm'ye kadar bir mesafe boyunca eksenel hareket dışında herhangi bir yönde artmıştır.
- M3: Hareketlilik, 1.0 mm'yi aşan bir mesafe boyunca eksenel hareket dışında herhangi bir yönde artmıştır (1).

3.3. Periodontun Radyolojik Muayenesi

Dental radyografiler için hastayı konumlandırmanın çeşitli yolları vardır (dorsal, ventral, lateral). Film, radyografiye alınacak diş köklerine mümkün olduğunca uzun eksene paralel olarak ağzın içine yerleştirilmelidir. Genellikle bu, ağız boşluğu anatomisi nedeniyle veteriner hastalarda mümkün değildir. Operatörler pozlama sırasında filmi tutmak için parmaklarını kullanmamalıdır. Paralel teknik, filmi görüntülenecek dişlere neredeyse paralel yerleştirir. Radyografi ışını ise filme dik bir açıyla yerleştirilir ve bozulmamış bir görüntü oluşturur. İkiye ayırma açısı tekniği köpeklerde ve kedilerde ağız içi görüntülemeyi kolaylaştırmak için kullanılır. Hayali çizgiler, görüntülenecek dişlerin uzun ekseni ve filmin düzlemi boyunca çizilir. Bu iki çizginin buluştuğu nokta bir açı oluşturur. Merkezi ışın paralel teknikte olduğu gibi filme dik olarak yönlendirmek yerine, filmin düzlemi ve dişin uzun ekseni tarafından oluşturulan açıyı eşit olarak ikiye ayıran hayali çizgiye paralel olarak yönlendirilir (18)

Gingival cep derinliği ölçümü periodontal hastalığın değerlendirilmesinde kritik bir ilk adım olmakla birlikte, kapsamlı bir değerlendirme için dental radyografilere ihtiyaç duyulmaktadır. Dental radyografiler klinik muayenenin yerine değil, tamamlayıcı olarak yapılır. Radyografilere ihtiyaç duyulmasının nedenleri aşağıda sıralanmaktadır:

1) Periodontal cepler; dar bir cep, sıkı interproksimal boşluk (özellikle molar bölgede) veya kalkulus çıkıntısı nedeniyle kolayca gözden kaçabilir.

2) Dental radyografiler, hastalığın ilerlemesini değerlendirmek için görsel bir temel görevi görür.

3) Radyografiler küçük cins köpeklerde ve kedilerin mandibular kanin diş bölgesinde oluşan periodontal hastalıklarda kesinlikle kritiktir. Bu hastalarda periodontal hastalık mandibulayı belirgin bir şekilde zayıflatabilir ve ekstraksiyon sırasında iatrojenik kırık olasılığını önemli ölçüde artırır (19).

Radyografi dolaylı olarak kemik kaybının derecesini belirlemek için kullanılır. Periodontal hastalıktaki kemik kaybı seviyesi, inflamasyon uzadıkça ve kemik rezorbe oldukça artar. Kemik kaybı radyografik olarak görüntülenmeden önce önemli miktarda kompakt veya kortikal kemik kaybedilir. Kemik kaybının dağılımı, etkilenen alan sayısına bağlı olarak lokalize veya generalize olarak sınıflandırılır. Lokalize kemik kaybı izole alanlarda meydana gelirken, generalize kemik kaybı marjinal kemiğin çoğunluğunu içerir. Belirli kemik kaybı alanları yatay (dişe dikey çizgide) veya dikey (kökün kenarı boyunca açısız) olarak sınıflandırılabilir (1).

Evre 1. Gingivitis; gingiva yangılı görüldüğünde ortaya çıkar. Periodontal destek kaybı veya radyografik değişiklik yoktur. **Evre 2.** Erken periodontitis; periodontal cep derinliği sementoenamel bağlantı noktasından apekse ölçüldüğünde bağlanma kaybı % 25'ten az olduğunda ortaya çıkar. Klinik olarak, erken periodontitis cep oluşumu veya gingiva çekilmesi ile karakterizedir. Radyografik olarak evre 2 periodontitis, kemik kaybına ek olarak alveolar marjın küntleşmesi (yuvarlanması) olarak ortaya çıkar. Alveolar marj seviyesinde lamina dura sürekliliği kaybı da görülebilir. **Evre 3.** Orta periodontitis; bağlanma kaybının % 25 - % 50'si meydana geldiğinde teşhis edilir. Kemik kaybının yönü yatay veya dikey (açısal) olabilir. **Evre 4.** İleri periodontal hastalık; derin cepler ve/veya belirgin gingiva çekilmesi, diş hareketliliği, gingiva kanaması ve pürülant akıntı ile karakterizedir. Bağlanma kaybı kök uzunluğunun % 50'sinden fazladır (1).

4. PERİODONTAL HASTALIK

Periodontal hastalığın gelişimiyle ilişkilendirilen birçok faktör olsa da, asıl etiyolojik ajan plak bakterileridir (11, 20, 21). Periodontal hastalık, gingivitis ve periodontitis olmak üzere iki aşamada tanımlanır (1, 21). Gingivitis, yangının sadece gingiva dokularıyla sınırlı olduğu hastalık sürecinin ilk ve geri dönüşümlü aşamasıdır. Başka bir deyişle, periodontal ligament veya alveolar kemiği etkileyen yangı yoktur (1, 21). Plak bakterileri tarafından başlatılan gingivitis, koruyucu tedavi ve evde oral ve diş bakımı ile tersine çevrilebilir (22). Periodontitis ise hastalık sürecinin sonraki aşamasıdır ve mikroorganizmaların neden olduğu dişin derin destekleyici yapılarının (periodontal ligament ve alveolar kemik) yangısal bir hastalığı olarak tanımlanır (1, 23).

4.1. Gingivitis

Gingivitis, basitçe diş etlerinin iltihabı olarak tanımlanır. Ancak; genellikle plak bakterileri tarafından başlatılan bir iltihap olarak düşünülür (24). Plak temizlenmezse; 2-3 hafta içinde gingivitis gelişebilir (5). Anormal bulguları tanımlamak için normal diş etlerinin özelliklerine aşına olmak önemlidir. Normal diş etleri, pembe renkte (normal pigmentasyon durumları hariç) ve ince, bıçak gibi bir kenara sahiptir ve pürüzsüz, düzenli bir dokuya sahiptir. Pigmentasyon, dokunun vaskülarizasyonu tarafından üretilir ve üstteki keratinizasyon ile modifiye edilir (24). Dişlerde belirgin bir plak veya tartar olmamalıdır. İnsan diş hekimliğinde bu iltihabın olmaması gingival indeksi 0 (sıfır) olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Veteriner Diş Hekimliği Koleji (AVDC) kendi başına bir gingival indeksi kullanmamaktadır. Gingivitis ve

periodontitis skorlaması, inflamasyonun olmadığı PD0 periodontal hastalık sınıflandırmasında birleştirilir (15,16,17).

Doğada farklı nedenlere bağlı olarak gelişmesine rağmen, gingivitis diş plağındaki bakteriler tarafından başlatılır. Bu bakteriler ve metabolik ürünleri doğrudan yangıyı oluşturur. Ancak, bu ürünler sadece doğrudan zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda konakta inflamatuvar bir tepki ortaya çıkmasına yol açar ve hassas oral dokulara daha fazla zarar verir (Niemec, 2013b). Gingivitis plak birikimini artıran faktörler tarafından hızlandırılır. Bu faktörler arasında, çarpık ve pürüzlü dişler (kırık, mine hipoplazisi veya agresif detartraj) veya hatalı restorasyonlar bulunabilir. Ek olarak, hastalıklar (diyabet ve Cushing sendromu gibi) ve inflamatuvar yanıtı değiştiren ilaçlar (kortikosteroidler ve kemoterapötik ajanlar) hastayı gingivitis gelişimine yatkın hale getirebilir (24). Gingivitis; periodontit, subgingival yabancı cisimler, subgingival kök patolojileri (kök kırıkları vb.), travma, diş rezorpsiyonu ve neoplazilerden ayırt etmek önemlidir (24). Gingivitis dört seviyede ele alınır:

4.1.1. Evre 1 Gingivitis başlangıcı

Gingivitisin ilk belirtileri, aslında gingivanın damar sistemindeki değişikliklerdir. Özellikle dilate kapiller damarlar, daha fazla kan akışına neden olur. Plak birikmesine izin verildikten sonra 7 gün veya 48 saat içinde bu kapiller değişiklikler meydana gelir. Bu genişlemiş alanların duvarlarından geçtikten sonra lökositler bağ dokusu, kavşak epitel ve gingiva sulkusunda toplanır. Subklinik gingivitis, bu düşük yangı seviyesi nedeniyle klinik olarak fark edilmez (12).

4.1.2. Evre 2 Erken Lezyon

Plak birikiminin başlamasından bir hafta sonra bu aşama gerçekleşir. Evre I ile bu seviye arasında belirgin bir fark yoktur çünkü ilk lezyonda aynı değişikliklerin yoğunluğu vardır. Lökositler epitelyumdan ve damar duvarlarından geçerek cep bölgesine girerler. Bakterilere kemotaktik olarak bağlanırlar ve fagosite ederler, bu da lizozimlerin salınmasına neden olur. Fibroblastlar, bu lokal yangının ve hastanın tepkilerinin bir sonucu olarak sitotoksik değişiklikler göstermeye başlar. Kollajen yıkımının artmasına ve kollajen üretiminin azalmasına neden olur. Doku değişiklikleri, bu işlemlerin bir araya gelmesiyle başlar. Gingiva marjının eriteminden kaynaklanan ve “marjinal gingivitis” olarak adlandırılan bir renk değişikliği, gingivitisin tipik olarak ilk klinik belirtisidir. Kılcal damarlardaki proliferasyon bunun nedenidir. Gingivitis aşaması, plak ve kalkulus ile birlikte olabilir. Bu başlangıç seviyesi, Gingival

İndeksi (GI) 1'dir. Gingival indeks, hem subjektif olarak hem de gingivitis için erken bir belirteç olarak kullanılabilir (12).

4.1.3. Evre 3 Yerleşmiş Gingivitis

Tedavi edilmezse zamanla yerleşmiş yaralanmalar oluşur. İnsanlarda bu durum, evde bakım yapılmadan genellikle iki ila üç hafta sonra ortaya çıkar. Plazma hücrelerinin seviyesindeki artış, evre III gingivitis ile karakterize edilir. Ek olarak, çok sayıda B hücresi görülür ve genellikle Ig G çeşididir. Kavşak epitelyumu, lökositlerden gelen lizozomları içeren genişlemiş hücre içi boşluklara sahiptir. Dişlerin hassas dokuları bu durumda daha fazla zarar görebilir. Yangın bölgesinde daha fazla kolajenoliziz oluşur. Yangı düzeylerinin artması, damarların tıkanmasına, venöz dönüşün bozulmasına ve yavaş kan akışına neden olur. Bağ dokusuna sızan bazı kırmızı kan hücreleri vardır. Bu durumda bozulma ürünleri gingiva üzerinde daha büyük bir etkiye sahiptir. Klinik olarak, vasküler değişiklikler ve konjesyon, gingival renk değişikliklerini daha belirgin hale getirir. Daha fazla kroniklik ve yangı ile gingiva daha fazla etkilenir. Tüm bağlı gingivalar etkilenebilir. Damar dışına çıkmış kırmızı kan hücreleri ve bunların parçalanma ürünleri, renk değişikliklerini daha da belirginleştirebilir. Anoksemi olarak da bilinen şiddetli bir yangı durumunda, gingiva mavimsi bir renk alabilir. Yangın ilerledikçe, renk değişiklikleri ve gingiva ödemi meydana gelir. Gingiva kanaması daha sonra kendiliğinden olabilir. Son olarak, ağız kokusu periodontal hastalıklarla daha sık ilişkilendirilmesine rağmen, önemli gingivitisin sekeli olarak da belirtilebilir (12).

4.1.4. Evre 4 İlerlemiş Gingivitis

Periodontal bozulmaya neden olan alveolar kemiğe doğru genişleme, gingivitisin bu aşamasıdır. Sonuç olarak, erken periodontitis olarak adlandırılır. Ancak aktif periodontitis, yani periodontal inflamasyon, birlikte gelen gingivitis olmadan asla görülmez (12).

4.2. Periodontitis

Periodontitis, gingiva ve periodontun diğer dokularında bakteri plaklarından kaynaklanan yangı nedeniyle ortaya çıkar. Periodontal doku yıkımı veya yangısı olmadan oluşan gingival yangı gingivitis olarak bilinirken, periodontitis belirli mikroorganizma veya mikroorganizma gruplarının neden olduğu dişlerin destekleyici dokularının yangısal bir hastalığıdır. Bu hastalık, periodontal ligamentin ve alveolar kemiğin cep oluşumu, gingival çekilme veya her ikisi ile seyrederek. Bağlantı kaybı, gingivitisten ayıran klinik özelliktir (16). Pet

hayvanları için veteriner hekimlikte periodontitis çok yaygındır (25). Yüzdokuz adet kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, periodontal hastalığın yaygın olduğu, %13'ünde agresif periodontitis olduğu ve sadece %4'ünde gingivitis olmadığı keşfedilmiştir (26).

Oral inflamatuvar değişiklikler (eritem, ödem, kanama gibi) periodontitis ile birlikte gelişir. Bağlanma kaybı, yerleşik periodontitisin diğerlerinden ayırt edici klinik özelliğidir (5). Alveolar kemik, periodontitis ilerledikçe osteoklastik aktivite ile kaybedilir. Periodontal kayıp genellikle geri döndürülemez olarak kabul edilir; bu nedenle, ileri rejeneratif ameliyatlar yapılmadan kayıp kemikler geri alınamaz (Niemec, 2013). Proenflamatuvar sitokinler ve tümör nekroz faktörü- α (TNF-alfa), subgingival plak ve bakteri ürünleri tarafından lokal olarak üretilir ve salınır. Sitokinlerin çoğu lenfositler ve monositlerden gelir. Gram negatif bakterilerin dış zarları, prostaglandin E2, I, IL-1a, TNF-a ve IL-8 gibi yangı mediatörlerinin ve sitokinlerin salınmasına neden olan lipopolisakkaritlerden oluşur (5). Aktif nötrofiller proteolitik enzimleri ve reaktif oksijen türlerini salgırlar. Her ikisi de periodontitin doku yıkımında önemli bir rol oynar (21, 24).

Bağlantı kaybı iki farklı klinik belirti gösterebilir. Birinci durumda, apikal göç gingivayı çekerken sulkal derinlik aynı kalır. Bu nedenle diş kökleri ortaya çıkar ve hastalık süreci bilinçli bir muayenede kolayca anlaşılır. İkinci durumda, gingiva aynı yükseklikte kalırken bağlanma alanı apikal olarak hareket eder ve periodontal bir cep oluşturur. Bu form genellikle genel anestezi altında bir periodontal prob ile değerlendirilerek teşhis edilir. Bağlantı kaybı belirtileri aynı hastada veya aynı dişte meydana gelebileceğini belirtmek çok önemlidir. Alveoler kemik, bağlanma kaybı ilerledikçe azalır ve bazı durumlarda dişin kaybına kadar gider. Dişin kaybı, tipik olarak enfekte olmamış bir bölgeye geri döner. Bununla birlikte, kemik kaybı sonsuzdur (16).

Alveoler kemik kaybının iki tipi vardır. Bunların iki türü vardır: yatay (veya açısız) ve dikey. Kemik kaybı paterni, çevredeki kemiğin kalınlığı, dişlerin hizalanması, kök anatomisi ve konumu gibi çeşitli faktörlerle belirlenir. Veteriner hastalarda en sık görülen kemik kaybı modeli yatalak kemik kaybıdır. Bu, alveolar kemer boyunca (veya bir kısmında) yaklaşık olarak aynı seviyede bir kemik kusuru olduğunda görülür. Bu, sıfır duvarlı bir cep olarak da bilinir. Bunun istisnaları, maksiller kanin dişlerin platal yüzeyi ve dikey (açısız) ceplerin ortak olduğu mandibular birinci molar dişlerinin distal köküdür (16).

Mevcut periodontal hastalık seviyesini tanımlamaya çalışan sayısız endeks vardır. Bunlar genellikle çok öznelidir. Bu nedenle; hastalar ve operatörler arasında karşılaştırma yapmak zordur. Periodontal hastalık derecesi için ana

klirik belirleme bağlanma kaybıdır. Bağlanma kaybı, sementomine kavşak ile mevcut gingival bağın arasındaki mesafe olarak tanımlanır (16). Bağlanma kaybı, gingiva çekilmesi ve/veya hiperplazisi hesaba katıldığı için hastalık seviyesinin periodontal cep derinliğinden çok daha doğru bir tespitidir. Bağlanma kaybı ya sementomine kavşağıdan ya da klinik olarak normal gingiva bölgesinden (varsa) ölçülür. Gingiva çekilmesi durumunda, bağlanma kaybı periodontal cebin derinliği artı gingiva çekilmesi miktarıdır. Aksine; gingiva genişlemesi durumunda, periodontal cep derinliği eksi genişleme miktarıdır (24). Ayrıca; periodontal hastalığın evrelendirilmesi, dişler ve ırklar arasındaki kök uzunluğundaki değişim nedeniyle daha uygun olan sıkı bir ölçümden (milimetre cinsinden) bağlanma kaybının yüzdesi olarak ifade edilir. Bağlanma kaybı gingival cep ölçümü ve dental radyolojinin bir kombinasyonu ile belirlenmelidir. Periodontal hastalık için tüm ağız içerisindeki dişlerin durumunu belirlemek önemlidir. Çünkü; periodontal hastalığın şiddeti tek bir dişle ilgilidir ve neredeyse tüm hastalarda periodontal hastalığın farklı aşamalarında dişleri vardır. Örneğin; PD4 dişleri olan hastaların çoğunda hala PD0 olan bazı dişler bulunur ve normal görünen dişlere sahip olan bazı hastalarda genellikle bir veya daha fazla belirgin hastalıklı diş (özellikle distal molar dişte) bulunur. Bu nedenle; her diş ayrı ayrı değerlendirilmelidir (16).

5. KORUNMA VE TEDAVİ

Periodontal hastalık için çok sayıda terapötik seçenek vardır. Ancak; periodontal tedavinin temeli plak kontrolü olmaya devam etmektedir. Plak kontrolünün temel taşı ve herhangi bir periodontal tedavinin ilk adımı kapsamlı bir koruyucu tedavidir. Veteriner hekimlikte uygun bir koruyucu tedavinin kapsamlı temizlikten daha fazlası olduğu ve sadece hastalığın önlenmesinden ziyade tedaviyi içerdiği ifade edilmektedir (27). Tedavi önemsenmez ve başlanmazsa hastalarda oronasal fistül, yüzde şişme, alveolar osteit, alveoler kemikte genişleme, oftalmik anormallikler, iatrojenik mandibular kırıklar gibi sonuçlar ortaya çıkabilir (20).

5.1. Diş Temizliği

Diş temizliği tedavi ve korumanın ilk adımıdır. Bu prosedürün yapılabilmesi için hayvanın uygun bir anestezi ile stabil hale getirilerek diş ve periodontal muayenesi yapılmalı ve ardından temizliğe geçilmelidir (27, 28). Profesyonel bir periodontal temizlik için gerekli ekipmanlar; ultrasonik kazıyıcılar (piezoelektrik ve manyetostriktif), el kazıyıcıları, küretler, düşük hızlı anguldurva, parlatma başlıkları ve kapları, sulama aracı, dental problemler,

eksplorasyon ve dental çizelgeler olarak sıralanabilir. Diş ve periodontal temizlik genel anestezi gerektirir. Birçok anestezi protokol kullanılabilir. Ancak; şişirilmiş bir manşete sahip iyi yerleştirilmiş bir endotrakeal tüp her zaman yerinde olmalıdır. Endotrakeal tüp, hastayı işlem sırasında aerosolize olan veya yerinden çıkmış kalıntıları aspire etmekten korur. Operatör daima bir yüz koruyucusu, maske ve göz koruyucusu takmalıdır (29). Diş temizliği aşamaları şunlardır:

5.1.1. Adım 1: Muayene ve Konsültasyon

Bu profesyonel diş profilaksisinin genel olarak ihmal edilen bir adımıdır. Veteriner hekim tam bir fiziksel ve sözlü muayene yapmalıdır. Fizik muayene ile; ameliyat öncesi testlerle birlikte, periodontal hastalığı (örneğin; diyabet veya üremi) şiddetlendirebilecek veya anestezi güvenliği (kardiyopulmoner hastalık, anemi, hepatopati) tehlikeye atabilecek genel sağlık sorunlarına yönelik taramalar yapılır (27, 28, 30).

5.1.2. Adım 2: Klorheksidin Lavajı

Diş temizliği, ultrasonik aletler kullanıldığında operasyon ortamının bakteriyel aerosolizasyonun dağılmasına ve kontaminasyonuna neden olur. Profilaksiye başlamadan önce ağız boşluğunun % 0.12 veya % 0.2'lik bir klorheksidin glukonat çözeltisi ile durulanmasının bakteri yükünü azalttığı gösterilmiştir. Çok geniş bir antimikrobiyal spektruma sahip katyonik bir bisguanid olan klorheksidin, oral topikal antimikrobiallerin altın standardı olarak kabul edilir ve tüm oral patojenlere karşı güvenli ve etkilidir (27, 28, 29, 30).

5.1.3. Adım 3: Supragingival Temizleme

Çok büyük kalkülüs birikimleri kalkülüs forsepsi ile hızlı bir şekilde giderilebilir. Bununla birlikte; diş ve gingiva hasarını önlemek için bu çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Mevcut mekanik kazıyıcılar büyük kalkülüs birikintilerinin giderilmesinde çok etkilidir. Supragingival temizleme mekanik veya el kazıyıcılarının özelleştirilmiş uçları ile yapılabilir (27, 28, 30).

5.1.4. Adım 4: Subgingival Plak ve Kalkulusun Kazınması

Supragingival plak kontrolü periodontal hastalığı tedavi etmek için yetersiz olduğundan; subgingival plak ve kalkulusun kazınarak uzaklaştırılması, diş temizliğinin en önemli adımıdır. Ancak; subgingival kalkulusun uzaklaştırılması supragingival kalkulustan daha zordur. Çünkü;

hem subgingival kron ve kök yüzeylerinin görüntülenmesi zordur, hem de gingiva sulkusu veya periodontal cep aletin hareketini sınırlar. Bu sınırlamalar nedeniyle, artan kalkulus derinliği ile rezidüel kalkulus oluşumu insidansı artmaktadır. Subgingival kazıma klasik olarak bir küretle gerçekleştirilir, ancak sonik ve ultrasonik özel uçlar artık gingiva marjı altında mekanik kazıyıcıların kullanılmasına izin vermektedir. En iyi sonuçlar için şu anda ultrasonik (veya sonik) ve el kazıyıcısı kombinasyonunun kullanılması tavsiye edilmektedir (27, 28, 30).

5.1.5. Adım 5: Rezidüel Kalkulus Varlığının Belirlenmesi

Kazıma işleminden sonra, dişlerin küçük patolojik bölgelerini (hastalıklı sement veya mine gibi) veya rezidüel kalkulus gösteren herhangi bir pürüzlü alanı dental eksplorere ile hissederek kontrol edilmelidir. Kalan plak ve kalkulus ayrıca bir plak ortaya çıkaran çözelti kullanılarak veya diş yüzeyleri hava ile kurutularak ortaya çıkarılabilir. Sonuçta; bu işlem neticesinde rezidüel kalkulus kireçli bir görüntü olarak belirlenecektir (27, 30).

5.1.6. Adım 6: Parlatma

Dental kazıma (hem mekanik hem de el) diş yüzeyinin mikro aşınması ve pürüzlendirilmesine yol açacaktır. Bu durumda, pürüzlü yüzeyde plak birikiminin artmasına neden olacaktır. Plak birikimini azaltmak amacıyla, parlatma işlemi uygulanarak diş yüzeylerinin pürüzsüzleştirilmesi gerekir (27, 28, 30).

5.1.7. Adım 7: Sulkus Yıkama

Temizleme ve parlatma aşamaları sırasında kalkulus ve profilaksi pastası gibi kalıntılar (bazıları bakteri yüklüdür) gingiva sulkusunda veya periodontal ceplerde birikir. Her zaman mikroskopik tortular bulunmasına rağmen bazı durumlarda görünür tortular vardır. Bu maddelerin varlığı sürekli enfeksiyon ve yangılanmaya yol açar. Bu nedenle iyileşmeyi hızlandırmak için sulkusun nazik bir şekilde yıkanması şiddetle tavsiye edilir. Sulkal lavaj, küçük (22-25) gauge künnt kanül ile yapılır. Kanül yavaşça sulkusa yerleştirilir ve sulkus boyunca yavaşça hareket ederken solüsyon enjekte edilir. Steril izotonik solüsyon lavaj çözeltisi olarak kullanılabilir. Ancak; çoğu diş hekimi % 0,12 klorheksidin çözeltisini tercih eder (27, 28, 30).

5.1.8. Adım 8: Florür Tedavisi (İsteğe bağlı)

Bu tartışmalı bir adımdır. Bazı dişhekimleri her durumda yapılmasını tavsiye ederken; bazı dişhekimleri asla yapılmamasını tavsiye etmektedir.

Florürün olumlu yönleri arasında antiplak ve antibakteriyel aktiviteler, diş yapısının sertleştirilmesi ve diş hassasiyetinin azaltılması yer almaktadır (18). Diş hassasiyetini en aza indirmek, gingiva çekilmesi ve sekonder kök maruziyeti olan hastalarda önemlidir. Kök düzeltmesi yapıldığında, altta yatan dentini örten sement çıkarılır. Bu durum; servikal bölgesinde lezyon olan dişlerin hassasiyetine yol açar. İnsanlarda, hastaların yaklaşık %50'sinin subgingival kazıma ve kök düzeltmesi sonrasında hassasiyet yaşadığını bildirmektedir. Florür uygulaması bu hassasiyeti azaltmaya yardımcı olmaktadır (27, 28, 30).

5.1.9. Adım 9: Gingival Cep Derinliği Ölçümü ve Oral Değerlendirme

Bu işlem, diş profilaksisinin kritik öneme sahip bir adımıdır. Ancak; bu işlem genellikle maalesef kötü bir şekilde gerçekleştirilir veya tamamen çıkarılır. Tüm ağız boşluğu hem görsel hem de dokusal duyular kullanılarak sistematik olarak değerlendirilmelidir. Periodontal değerlendirme ile birlikte dikkatli bir görsel muayene yapılmalıdır. Göze çarpan bulgular arasında, kırık, hareketli ya da kendinden lekeli dişler; yabancı cisimler; çürük veya diş rezorpsiyonu gibi diş kusurları ve oral kitleler bulunur. Periodontal değerlendirme plak, kalkulus ve gingivitis endekslerinin belirlenmesi ile başlamalıdır. Bu önemli bilgiler diş temizliği öncesinde sıklıkla belirtilir. Bunu takiben periodontal durum değerlendirilir. Periodontal ceplerin saptanması ve ölçülmesi için tek doğru yöntem, periodontal proplarla yapılan ölçümdür. Çünkü ceplere her zaman radyografiler aracılığıyla teşhis konulamaz. Periodontal değerlendirme, diş çeyreklerinden birinin ilk kesici ucunda başlatılmalıdır. Ölçümler daha sonra distal olarak her seferinde bir dişten diğer dişe devam ettirilir. Orta çizgiden başlamak ve bu şekilde sistematik olarak distal hareket etmek, bir dişin atlanma şansını azaltacaktır. Gingival cep ölçümü probun durana kadar yavaşça cebe sokulması ve daha sonra probun dişin etrafında yavaşça ilerletilmesi şeklinde gerçekleştirilir (27). Derinlik ölçümleri her dişin altı noktasında yapılmalıdır. Köpeklerde normal sulkal derinliği 0–3 mm ve kedilerde 0–0.5 mm'dir (27, 28, 30).

5.1.10. Adım 10: Dental Radyografiler

Normalden daha büyük, kırık veya yontulmuş dişler; diş etlerinde bulunan kitleler, şişlikler; eksik diş alanları ile büyük periodontal cep oluşumlarında mutlaka bölgenin dental radyografisinin alınması önerilmektedir. Ek olarak çok sayıda çalışma, kaçırılan patoloji olasılığını ortadan kaldırmak için tüm diş hastalarında tam ağızlı radyografilerin çekilmesini tavsiye etmektedir (27, 28, 30).

5.1.11. Adım 11: Tedavi Planlaması

Bu adımda hekim, uygun tedaviyi belirlemek için mevcut tüm bilgileri (görsel, dokunsal ve radyografik bulgular) kullanır. Genel hasta sağlığını, sahibinin ilgi ve evde bakım yapmaya istekli olup olmadığını ve gerekli tüm takipleri dikkate almak önemlidir (27, 28, 30).

5.1.12. Adım 12: Hayvan Sahibinin Bilgilendirilmesi

Cerrahi müdahale sonrası bilgilendirme periodontal tedavide önemli bir adımdır. Hasta sahibi ile yapılan bu görüşme klinik bulguları güçlendirmek, yapılan tedavileri ve son olarak periodontal hastalığı genel olarak tartışmak için de kullanılmalıdır. Hem cerrahi müdahale sonrası talimatları hem de müşteri tarafından sağlanacak evde bakım da dâhil olmak üzere uzun süreli periodontal bakımı kapsamak önemlidir. Profesyonel tedavinin etkinliği, evde bakım olmadan düşük seyretmektedir (27, 28, 30).

5.2. Antibiyotik Kullanımı

Gingivanın yeniden bağlanması desteklemek için kullanılan mevcut yöntemlerden biri antimikrobiyallerle lokal tedavidir. Veteriner kullanımda doksisisiklin ve klindamisin jellerinin yanı sıra çeşitli beşeri ürünler de mevcuttur (29). Bu ürünler, minimum sistemik absorpsiyon ile doğrudan periodontal boşluk içinde uzun süreli ve yüksek dozlu bir antimikrobiyal etki yaratmak için tasarlanmıştır. Çalışmalar, sistemik uygulamada görülen 4-8 ug/ ml'nin aksine, 1.300 ug/ml'yi aşan lokal antimikrobiyal konsantrasyonlar geliştirdiklerini göstermiştir (31).

Lokal antimikrobiyal uygulamanın sadece SRP'den daha fazla bakteri sayısını azalttığı gösterilmiştir. Periodontal inflamasyonu azaltmada ve bağlanmayı artırmada etkilidir ve rutin kullanım için güvenlidir. Son olarak, SRP'siz bu ürünlerin kullanımının, cep derinliğinin azaltılmasında sadece SRP kadar etkili olduğu gösterilmiştir (31).

Amoksisilin-klavulanik asit, Klindamisin, Doksisisiklin, Metronidazole ve Tetrasiklin periodontal hastalıklarda yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Bazı durumlarda, bu antibiyotiklerin kombinasyonları şüpheli periodontopatojenlere karşı kullanılabilir. Antibiyotik kombinasyonları genellikle anaerobik bakterileri öldürme kabiliyeti nedeniyle metronidazol içerir. Yaygın kombinasyonlar arasında amoksisilin + metronidazol ve amoksisilin-klavulinat + metronidazol bulunur. Metronidazol zorunlu anaerobları ve siprofloksasin fakültatif anaerobları hedeflediğinden, siprofloksasin + metronidazol insan literatüründe önerilmektedir (31). Yapılan bir çalışmada farklı yaş, cinsiyet ve

ıktan 22 kedi iki farklı gruba ayrılarak 1. gruba amoksisilin-klavulanik asit, 2. gruba sulfadimetilprimidin-trimethoprim içeren preparatlar uygulanmış, iki grupta da iyileşme elde edilmiş ve iki farklı ilaç grubu arasında iyileşme süresi açısından istatistiksel bir fark görülmemiştir (32).

5.3. Evde Plak Kontrolü

Evde bakım periodontal tedavinin kritik bir yönüdür. Ev plak kontrolü periodontal hastalığın ilerlemesini yavaşlatır ve periodontal sağlığı büyük ölçüde artırır. Ancak, profesyonel temizlik ihtiyacını ortadan kaldırmaz (29). Ev plak kontrolünün birincil amacı dişlerdeki plak miktarını sınırlamak veya azaltmaktır. Bu da gingivitis ve nihayetinde periodontal hastalık seviyesini azaltmaktadır (33).

İki ana tip ev plak kontrolü bulunur. Bunlar; aktif ve pasif yöntemlerdir. Her iki tip de doğru ve tutarlı bir şekilde gerçekleştirilirse etkili olabilir. Ancak aktif evde bakım şu anda altın standarttır. Aktif evde bakım, evcil hayvan sahibinin fırçalama veya durulama gibi uygulamalarını içerir. Fırçalama plakları mekanik olarak çıkarmak için açık ara en etkili yöntemdir (29). Çiğneme esaslı ürünlerde uygun şekilde formüle edilmişse etkili olabilir (34).

Pasif yöntemler tipik olarak muamele etme veya özel olarak formüle edilmiş diyetler yoluyla çiğneme davranışlarına dayanır (29). Aktif evde bakım işleminin rostral dişlerde (insisiv ve kanin) daha etkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, pasif evde bakım (çiğneme temelli) distal dişlerde (premolar ve molar) daha etkilidir. Ayrıca su ve gıda katkı maddeleri de mevcuttur. Doğru beslenme ve etkili ağız hijyeni ağız sağlığının gerekli bileşenleridir. Köpeklerde ve kedilerde ağız hastalığının yönetiminde birlikte teşvik edilmelidir (33). Oral spreyler, durulamalar ve su katkı maddeleri gibi pasif yöntemler sonuçta aktif yöntemler kadar başarılı sonuç vermemektedir (35).

5. SONUÇ

Periodontal hastalıklar hasta sahipleri tarafından fark edilmeyen fakat; kedilerin ağız sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Periodontal hastalığın asıl tedavi aşamasının aslında koruyucu tedavi olduğu ortaya konmuştur. Periodontal hastalığı başlatan plak ve kalkulus birikimi ile bu birikimler sonucu bakteriyel floranın etkilerini ortadan kaldırmak için aktif ve pasif koruyucu yöntemleri ile bunların hayvan sahipleri tarafından sürdürülebilmesi çok önemlidir. Hastalığın erken dönemde teşhis edilip koruyucu ve cerrahi olmayan (SRP) yöntemlerle sonlandırılması sonucu erken dönemde periodontun eski sağlığına kavuşması daha hızlı olmaktadır. Periodontal hastalıkların

oluşmaması ve diş kayıplarının görülmemesi açısından; hasta sahiplerinin ağız sağlığı için farkındalıklarının artırılması ve Veteriner hekim meslektaşlarımızın Veteriner diş hekimliği yönünde bilgi ve tecrübelerini arttırması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bellows J. (2010): Chapter 1 Anatomy. In: Feline Dentistry Oral Assesment, Treatment and Preventative Care. Iowa: Wiley and Blackwell, pp:17-39.
2. Lemmons M., Beebe D. (2019). Oral Anatomy and Physiology. In: Wiggs's Veterinary Dentistry, Principles and Practice, 2nd Edition. New York: Lipincott-Raven Co. Philadelphia, Pp:1-24.
3. Lewis J.R., Ryan M.J. (2010). Chapter 1: Anatomy and Physiology. In: Niemiec BA, Small Animal Dental, Oral and Maxillofacial Disease. A Color Handbook. American Veterinary Dental College. London:Manson Publishing Ltd., p:10-38.
4. Özer K. (1999). Genel Diş Anatomisi. Küçük Hayvan Diş Hekimliği. İstanbul: Teknik Yayınları, s:9-13.
5. Perry R., Tutt C. (2015). Periodontal Disease in Cats. Journal of Feline Medicine and Surgery 17,45-65, 2015.
6. Stepaniuk K., Hinrichs J.E. (2013). The structure and function of the periodontium. In: Niemiec BA, Veterinary Periodontology. San Diego: Wiley-Blackwell, p:3-18.
7. Huffman L.J. (2010) Chapter 2: Oral Examination. In: Niemiec BA, Small Animal Dental, Oral and Maxillofacial Disease. A Color Handbook. American Veterinary Dental College. London:Manson Publishing Ltd., p:40-54.
8. Niemec B.A. (2013). Periodontal Hand Instruments. In: Niemec BA, Veterinary Periodontology. San Diego: Wiley-Blackwell, p:315-323.
9. Niemec B.A. (2013). Mechanical Scalers. In: Niemec BA, Veterinary Periodontology. San Diego: Wiley-Blackwell, p:324-329.
10. Gorrel C., Andersson S., Verhaert L. (2013). Oral examination and recording. In: Veterinary Dentistry for the General Practitioner, 2nd Edition. London: Elseiver Saunders, pp:58-66.
11. Frost P., Williams C.A. (1986). Feline Dental Disease. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Vol.16 No.5, 1986.
12. Niemec B.A. (2013). Gingivitis. In: Niemec BA, Veterinary Periodontology. San Diego: Wiley-Blackwell, p:41-50.

13. Løe H, Silness J (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol. Scand.*, 21(6), 533–551.
14. Lobprise H.B., Stepaniuk K. (2019). Oral Examination and Diagnosis. In: *Wiggs's Veterinary Dentistry, Principles and Practice*, 2nd Edition. New York: Lipincott-Raven Co. Philadelphia, Pp:25-40.
15. Wolf H.F., Rateitschak E.M., Rateitschak K.H. (2005). *Color atlas of dental medicine: periodontology*, 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.
16. Niemec B.A. (2013). Periodontitis. In: Niemec BA, *Veterinary Periodontology*. San Diego: Wiley-Blackwell, p:51-68.
17. American Veterinary Dental College Nomenclature. <https://avdc.org/avdc-nomenclature/> (Erişim Tarihi: 03.03.2020).
18. Bellows J. (2019). Oral Examination and Diagnosis. In: *Wiggs's Veterinary Dentistry, Principles and Practice*, 2nd Edition. New York: Lipincott-Raven Co. Philadelphia, Pp:25-40.
19. Brook N. (2019). Oral Radiology and Imaging. In: *Wiggs's Veterinary Dentistry, Principles and Practice*, 2nd Edition. New York: Lipincott-Raven Co. Philadelphia, Pp:41-62.
20. McFadden T., Marretta S.M. (2018) Consequences of Untreated Periodontal Disease in Dogs and Cats. *J Vet Dent*. Vol.30 No.4, 2018.
21. Harvey C. (2005). Management of Periodontal Disease: Understanding the Options. *Vet. Clin. Small Anim.* 31,819-836, 2005.
22. Gorrel C., Andersson S., Verhaert L. (2013). Periodontal disease. In: *Veterinary Dentistry for the General Practitioner*, 2nd Edition. London: Elsevier Saunders, pp:97-119.
23. Harvey C.E. (2013). Bacteriology of periodontal disease. In: Niemec BA, *Veterinary Periodontology*. San Diego: Wiley-Blackwell, p:35-37.
24. DeBowes L. (2010) Chapter 6: Problems with the Gingiva. In: Niemec BA, *Small Animal Dental, Oral and Maxillofacial Disease. A Color Handbook*. American Veterinary Dental College. London:Manson Publishing Ltd., p:159-181.
25. Booij-Vrieling H.E., van der Reijden W.A., Houwers D.J., de Wit W.E.A.J., Bosch-Tijhof C.J., Penning L.C., van Winkelhoff A.J., Hazewinkel H.A.W. (2010). Comparison of periodontal pathogens between cats and their owners. *Veterinary Microbiology* 144,147-152.
26. Girard N., Servet E., Hennet P. (2009). Periodontal Health Status in a Colony of 109 Cats. *J. Vet. Dent*. Vol.26 No.3, 2009.
27. Niemec B.A. (2013).The complete dental cleaning. In: Niemec BA, *Veterinary Periodontology*. San Diego: Wiley-Blackwell, p:129-153.

28. Niemec B.A. (2008). Periodontal Therapy. *Top Companion Anim Med* 2008; 23:81-90.
29. DuPont G.A. (1998). Prevention of Periodontal Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* Vol.28 No.5, 1998
30. Bellows J., Berg M.L., Dennis S., Harvey R., Lobprise H.B., Snyder C.J., Stone A.E.S., Van de Wetering A.G. (2019). 2019 AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. *JAAHA* 55:2, 2019.
31. Peak R.M. (2013). Antibiotics in periodontal disease. . In: Niemec BA, *Veterinary Periodontology*. San Diego: Wiley-Blackwell, p:186-192.
32. Taşkaya Ş., Demirkan İ., Demirkan A., Korkmaz M. (2013). Kedi Gingivitis Sağaltımında Amoksisilin-Klavulanik Asit ve Sulfadimetilprimidin-Trimetoprim Ajanlarının Klinik Etkilerinin Karşılaştırılması. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 8(3):2016-223, 2013.
33. Logan E.I. (2006). Dietary Influences on Periodontal Health in Dogs and Cats. *Vet. Clin. Small Anim.* 36:1385-1401, 2006.
34. Roudebush P, Logan E, Hale FA (2005). Evidence-Based Veterinary Dentistry: A systematic Review of Homecare for Prevention of Periodontal Disease in Dogs and Cats. *J. Vet. Dent.* Vol.22 No.1, 2005.
35. Niemec B.A. (2013). Home plaque control. In: Niemec BA, *Veterinary Periodontology*. San Diego: Wiley-Blackwell, p:175-185.

BÖLÜM V

PANOPTOZ

PANoptosis

Deniz ULUIŞIK

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji A.D.

E-mail: denizfedai@selcuk.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1462-0836

1. GİRİŞ

Hücre ölümü, çok hücreli organizmaların gelişimi, homeostazisi ve bağıışıklık düzenlenmesi sırasında önemli bir süreçtir ve hücre ölümünde oluşan düzensizlikler çok sayıda patolojik durum ile ilişkilendirilmiştir. Hücre ölümü genellikle savunma mekanizmasının bir parçası olarak patojen enfeksiyonu ile tetiklenmektedir ve patojenler konakçı hücre ölümünü modüle etmek için çeşitli stratejiler geliştirmiştir. (1)

Farklı hücre ölümü türleri genellikle morfolojik kriterlere göre tanımlanmış ve apoptotik, nekrotik, otofajik veya mitotik felaketle ilişkili olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca hücre ölümü, farklı proteaz (kaspazlar, kalpainler, katepsinler ve transglutaminazlar) ve nükleaz sınıflarının katılımını içeren enzimolojik kriterlere, fonksiyonel yönler (programlanmış veya tesadüfi, fizyolojik veya patolojik) veya immünolojik özelliklere (immünojenik veya non-immünojenik) dayalı olarak tanımlanmıştır. (2)

2. APOPTOTİK HÜCRE ÖLÜMÜ

1972’de “apoptoz” terimi ilk kez belirli morfolojik özelliklerle ilişkili bir hücre ölümü biçimini tanımlamak için kullanılmıştır. Morfolojik olarak apoptoz, hücre büzülmesi, membran taşması ve kromatin yoğunlaşması ile ilişkilendirilmiştir. Apoptozun hücrenin apoptotik cisimlere kontrollü bir şekilde parçalanmasıyla sonuçlanan ve daha sonra çevredeki hücreler ve fagositler tarafından tanınan ve yutulan hücreye özgü programlanmış bir

intihar mekanizması olduğu bildirilmiştir. İki ana protein ailesi apoptozda rol oynamaktadır; mitokondriyal bütünlüğü kontrol eden Bcl-2 protein ailesi (3) ve apoptozun yürütme aşamasına aracılık eden sisteinil aspartata özgü proteazlar veya kaspazlar. (1, 4)

2.1. Apoptozun Moleküler Mekanizmaları

İnsanlarda apoptotik ve inflamatuvar kaspaz alt ailelerine ait on iki kaspaz tanımlanmıştır. Apoptotik kaspazlar ayrıca başlatıcı (kaspaz 2, -8, -9, -10) ve yürütücü (kaspaz-3, -6, -7) kaspazlara bölünebilmektedir. (5) Memeli hücrelerinde kaspazlar intrinsik veya ekstrinsik apoptotik yolla aktive edilmektedir. İntrinsik yol, DNA hasarı ve sitotoksik harabiyet gibi çeşitli uyanlarla aktive edilmektedir. Bcl-2 protein ailesi tarafından kontrol edilmekte ve mitokondri yoluyla etki etmektedir. (3) Homeostatik koşullarda, antiapoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri, proapoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri Bax ve Bak'ın mitokondriyal hasara neden olmasını önleyerek mitokondriyal bütünlüğü korumaktadır. Hücrel stres sırasında, yalnızca Bcl-2-homoloji 3 (BH3) proteinleri aktive edilmektedir ve antiapoptotik Bcl-2 ailesi üyelerini antagonize etmektedir. Sonuç olarak, Bax ve/veya Bak'ın inhibisyonu hafifletilir, bu da bunların oligomerizasyonuna ve sitokrom c'nin sitozole salındığı bir kanalın oluşmasına yol açmaktadır. Daha sonra sitokrom c, apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 (Apaf-1) ve ATP ile birleşerek apoptozom olarak da bilinen procaspase-9'un toplanması ve aktivasyonu için bir platform oluşturur. (6) Aktif kaspaz-9, apoptotik hücre ölümünün yürütülmesi için kaspaz-3, -6 ve -7'yi bölmekte ve aktive etmektedir. Ayrıca mitokondriden salınan diğer proapoptotik proteinler de hücrel intihar mekanizmasına katkıda bulunur. Örneğin Smac/Diablo, XIAP, cIAP1 ve cIAP2 gibi inhibitör apoptoz proteinlerinin (IAP) etkisini antagonize ettiği bildirilmiştir. (7)

Apoptozun ekstrinsik yolu TNFR ve TNFR ailesine ait ölüm reseptörlerinin (Fas ve TRAIL-R gibi) uyarılması ile indüklenmektedir. Bu reseptörler tarafından gönderilen sinyaller, çoğalma, farklılaşma ve hücre ölümü dahil olmak üzere çeşitli hücrel tepkileri tetikleyebilmektedir. Apoptoz, ölüme neden olan sinyal kompleksinin (DISC) oluşumuyla indüklenmektedir. Bu komplekste, Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) homotipik ölüm alanı etkileşimleri yoluyla başlatıcı kaspazlar-8 ve/veya -10'u aktive etmektedir. (8) Fas ve TRAIL-R tarafından indüklenen sinyallemenin aksine, TNFR1 toplanması iki kompleksin sıralı olarak oluşumuna yol açmaktadır. (9) Kompleks I TNFR1, TNFR ile ilişkili ölüm alanı (TRADD), TRAF2, reseptör etkileşimli protein 1 (RIP1), cIAP1 ve cIAP2'yi içerir ve plazma membranında oluşmaktadır. Bu proteinler, NF-κB

ve MAPK'ın TNF kaynaklı aktivasyonunun önemli araçlarıdır. TNFR1'in endositozunu kompleks II'nin oluşumu takip eder, bu da FasL ve TRAIL tarafından indüklenen reseptör-proksimal DISC ile analogdur ve TRADD, FADD ve kaspaz-8 ve/veya -10'u içermektedir. Kaspaz-8 ve -10'un aktivasyonu, yürütücü kaspazların (kaspaz-3, -6, -7) aktivasyonuna yol açmaktadır. Ek olarak, yalnızca BH3 proteini Bid'in kaspaz-8 aracılı bölünmesi, apoptozun mitokondriyal yolunu aktive ederek ölüm reseptörünün neden olduğu hücre ölümü programını güçlendirmektedir. (1, 10)

Bu iki yoldan ayrı olarak endoplazmik retikulum stres apoptoz yolu ise nispeten yeni bir apoptoz düzenleyici yol olarak ileri sürülmüştür. Vücut çeşitli faktörlere bağlı olarak endoplazmik retikulum stresi yaşadığında, sistem endoplazmik retikulum stresine katlanmamış protein tepkisi yoluyla yanıt verecektir. Katlanmamış protein tepkisi, üç endoplazmik retikulum stres entegreli protein tarafından aktive edilmektedir: inositol gerektiren enzim 1 (IRE1), protein kinaz R benzeri endoplazmik retikulum kinaz (PERK) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6). (11) IRE1 ile adaptör proteini TNF reseptörü ile ilişkili faktör 2 (TRAF2) arasındaki etkileşim, proapoptoz proteini Bcl-2 ile ilişkili ölüm promotörünün (Bad) ekspresyonunu destekleyen Jun n-terminal kinazın (JNK) aktivasyonuna yol açmakta ve daha sonra hücre apoptozunu indüklemektedir. (12) PERK, ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2α'nın (eIF2α) fosforilasyonunu destekler ve bir endoplazmik retikulum stres proteini olan C/EBP-homolog protein (CHOP) ekspresyonunu destekleyebilen ATF4'ün translasyonunu aktive etmektedir. CHOP, proapoptoz proteinleri Bcl-2 ile ilişkili X proteini (Bax) ve Bcl-2 antagonisti/öldürücüyü (Bak) upregüle ederek apoptozu teşvik etmektedir. (13, 14)

2.2. Apoptozun Fizyolojik Önemi

Gelişim sırasında apoptotik hücre ölümünün organ ve dokuların yeniden şekillenmesinde önemli bir rolü vardır; lensin gelişiminde, iç kulağın şekillenmesinde, kalp morfogenezinde, kas gelişiminde ve parmaklar arası ağların çıkarılmasında rol oynamaktadır. (15) Ayrıca, hem sinir hem de immun sistemin kurulması hücrelerin başlangıçta aşırı üretimi ve ardından fazla hücrelerin apoptoz yoluyla ortadan kaldırılmasıyla karakterize edilmektedir. Apoptoz, post-laktasyonal meme bezi regresyonu, ovaryum foliküler atrezisi ve ovulasyon sonrası regresyonda olduğu gibi yetişkin organizmada homeostazın korunmasında ve aktif immun hücrelerin ortadan kaldırılmasıyla bir immun yanıtın sonlandırılmasında çok önemlidir. (16) Apoptotik hücreler, plazma membran bütünlüğünü kaybetmeden önce fagositler tarafından tanındığı ve

alındığı için genellikle apoptotik hücre ölümünün immünolojik olarak sessiz olduğuna ve inflamasyonu tetiklemediğine inanılmaktadır. (17)

Bakteriyel veya viral enfeksiyon sırasında konakçı hücrelerin apoptozu, patojen replikasyon bölgesini yok ederek bir savunma mekanizması olarak fonksiyon yapmaktadır. Patojenler bu nedenle apoptozu önlemek için mitokondriyi korumak, sitokrom c salınımını önlemek, hücre hayatta kalma yollarını aktive etmek veya kaspaz aktivasyonunu önlemek gibi çeşitli yollar geliştirmiştir. (18, 19)

Apoptozun düzensizliği çeşitli patolojilerin gelişmesine neden olabilmektedir. Yetersiz apoptoz, kanser ve otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilir. Aşırı veya uygunsuz apoptoz ise sepsis, felç, miyokard enfarktüsü, iskemi, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi çeşitli hastalıklara eşlik eden hasara katkıda bulunabilmektedir. (1)

3. NEKROTİK HÜCRE ÖLÜMÜ

Uzun bir süre boyunca nekroz altında yatan sinyal olaylarına bakılmaksızın kazara ve kontrolsüz bir hücre ölümü biçimi olarak ifade edilmiştir. Nekrozun hipoksi/iskemi, hipertermi ve deterjanların indüklediği sitoliz gibi ciddi fiziksel hasarlardan kaynaklanan hücre ölümü olduğu ileri sürülmüştür. (20) Nekrotik hücre ölümü sitoplazmik ve organel şişmesi, ardından hücre membran bütünlüğünün kaybı ve hücresel içeriklerin ekstraselüler boşluğa salınması ile karakterizedir. (1)

3.1. Nekrozun Moleküler Mekanizmaları

Geçtiğimiz yıllarda nekrozun çeşitli uyaranlarla başlatılan sinyal olaylarının bir sonucu olduğu ortaya çıkartılmıştır. Çoğu hücre hattında ölüm reseptörü ligandları varsayılan hücre ölüm yolu olarak nekroz yerine apoptozu aktive etmektedir. Bununla birlikte, bu yolda kaspaz aktivasyonu engellenirse bunun yerine bir tür yedek hücre ölümü yolu olarak hareket eden nekrotik hücre ölümü meydana gelebilir. zVAD fmk sıklıkla güçlü bir kaspaz inhibitörü olarak kullanılmaktadır, ancak hedef dışı etkiler kaspazdan bağımsız hücre ölümüne katkıda bulunabilir. Örneğin, zVAD-fmk'nın adenin nükleotid translokatorünü (ANT) bağladığı ve bloke ettiği, katepsinler gibi diğer proteazları inhibe ettiği ve fluorometilketon grubunun metabolik dönüşümü nedeniyle oldukça toksik fluoroasetat ürettiği bildirilmiştir. (21, 22) FADD, Fas ve TRAIL-R kaynaklı nekrozda önemli bir adaptör proteindir, ancak TNF kaynaklı nekrozda FADD'nin önemi tartışmalıdır. (23, 24) Son zamanlarda, TRADD'dan yoksun farelerin üretilmesiyle, TRADD'nin MEF hücrelerinde TNF'nin neden olduğu nekroz

için gerekli olduğu gösterilmiştir. (25) RIP1, ölüm reseptörü aracılı nekrozun önemli bir başlatıcısıdır (26) ve nekroptoz terimi, RIP1'e bağlı programlanmış nekrozu tanımlamak için kullanılmıştır. (27) RIP1'in kinaz aktivitesi, NF- κ B ve MAPK'lerin aktivasyonu için elzem değildir ancak nekroptoz için gereklidir. (24, 27, 28) Ayrıca, son çalışmalar RIP3'ü, RIP1'e bağlı nekroptozu düzenleyen önemli bir upstream aktive edici kinaz olarak tanımlamıştır. (29-31) TNF tedavisinin, bir RIP1-RIP3 pronekrotik kompleksin oluşumunu indüklediği ve hem RIP1 hem de RIP3'ün kinaz aktivitesinin stabil kompleks oluşumu ve ardından nekrozun indüksiyonu için çok önemli olduğu bildirilmiştir. Ölüm reseptörünün indüklediği apoptoz sırasında RIP1 ve RIP3, antiapoptotik ve/veya pronekrotik özelliklerini baskılayan kaspaz-8 tarafından bölünmektedir. (1, 32, 33)

Ölüm reseptörü aracılı nekrozun yanı sıra, patojen tanıma reseptörlerinin (PRR) tetiklenmesi de nekrotik hücre ölümüne yol açabilir. Bu ailenin reseptörleri, transmembran toll benzeri reseptörleri (TLR), sitozolik NOD benzeri reseptörleri (NLR) ve RIG-I benzeri reseptörleri (RLR) kapsar. (1) Ayrıca yaygın DNA hasarı, poli-(ADP-riboz) polimeraz-1'in (PARP-1) hiperaktivasyonuna neden olmakta ve nekrotik hücre ölümüne yol açmaktadır. (34) DNA hasarı orta düzeyde olduğunda PARP-1, DNA onarım süreçlerine katılmaktadır. Bununla birlikte aşırı PARP-1 aktivasyonu, NAD⁺'nin nikotinamide ve poli(ADPriboz) (PAR)'a hidrolizini katalize ederek NAD⁺ tükenmesine neden olmakta ve bu da ATP tükenmesine, geri dönüşü olmayan hücresel enerji yetmezliğine ve nekrotik hücre ölümüne yol açmaktadır. PARP-1 aracılı hücre ölümünde, RIP1 ve TRAF2'nin aktivasyonu gerekmektedir. (35)

Nekrotik hücre ölümünün gerçekleşme aşamasında reaktif oksijen türleri (ROS), kalsiyum (Ca²⁺), kalpainler, katepsinler, fosfolipazlar ve seramid dahil olmak üzere birçok aracı rol oynamaktadır. Oksidatif stres, DNA, proteinler ve lipitler dahil hücresel makromoleküllerin hasarına yol açmaktadır. Daha önce tartışıldığı gibi aşırı DNA hasarı, PARP-1'in hiperaktivasyonuna ve nekrotik hücre ölümüne neden olmaktadır. ROS tarafından proteinlerin modifikasyonu normal fonksiyonlarının kaybına yol açmakta ve proteolitik bozulmaya karşı duyarlılığını arttırmaktadır. ROS'un diğer hedefleri, oksidasyona son derece duyarlı olan membran fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asidi kalıntılarıdır. Mitokondride lipid peroksidasyonu hayati mitokondriyal fonksiyonları etkilemektedir. (36)

Mitokondrinin aşırı Ca²⁺ yüklenmesi, sitozölü mitokondriyal matrise bağlayan büyük seçici olmayan gözeneklerin (mitokondriyal permeabilite transizyon poru, MPTP'ler olarak adlandırılır) açılmasıyla mitokondriyal

permeabilite transizyonuna (MPT) neden olmaktadır. MPT'ye mitokondriyal iç membran depolarizasyonu, oksidatif fosforilasyonun ayrılması, matriks şişmesi ve dış mitokondriyal membran rupturu eşlik etmektedir. (37) Aşırı Ca^{2+} yükü, mitokondriyal solunumu etkilemenin yanı sıra fosfolipazları, proteazları ve nöronal nitrik oksit sentazı (nNOS) aktive edebilmekte ve bunların hepsi nekrotik hücre ölümünün gerçekleşme aşamasına katkıda bulunmaktadır. (1, 38)

3.2. Nekrozun Fizyolojik Önemi

Apoptoz, embriyogenez sırasında dokuların yeniden yapılanması için vazgeçilmez olmasına rağmen, nekroz en azından bazı durumlarda istenmeyen hücreleri ortadan kaldırmak için apoptozun yerini alabilmektedir. Örneğin kaspaz inhibitörü zVAD-fmk varlığında veya Apaf-1 -/- farelerde parmakların gelişimi sırasında interdigital hücrelerin uzaklaştırılmasının kaspazdan bağımsız nekrotik benzeri bir süreçle gerçekleştiği bildirilmiştir. (20) Nekroz ayrıca yumurtlama, kemiklerin uzunlamasına büyümesiyle ilişkili kondrositlerin ölümü ve ince ve kalın bağırsaklardaki hücresel dönüşüm gibi fizyolojik süreçlerde de rol oynamaktadır. (39) Ek olarak nekrotik hücre ölümü, bir immün yanıtın sonra T hücre sayısını azaltmak için önemli bir mekanizma olan T lenfositlerin aktivasyonu ile indüklenen hücre ölümüne (AICD) katılmaktadır. (24) Duprez ve ark. (1) söz konusu bu yolların çoğunda nekrotik hücre ölümünün her zaman apoptozla birlikte veya kaspaz inhibitörlerinin varlığında gözlendiğini, bunun bir yedek mekanizma olarak çalıştığını ve hiçbir zaman tek başına hücre ölümü yolu olmadığını ileri sürmüşlerdir. Nekrotik hücre ölümü sıklıkla patolojik durumlarla ilişkilidir. İskemi/reperfüzyon (I/R) sırasında kalp, beyin, karaciğer, böbrek ve bağırsak gibi organların yaralanmasına yol açabilen nekroz gözlemlenmiştir. (40) Nekrotik hücre ölümü aynı zamanda felç, travmatik beyin hasarı ve nörodejeneratif bozukluklarda rol oynayabilen eksitotoksositeye de katkıda bulunmaktadır. (41)

4. PİROPTOZ

Piroptoz, nekroz ve apoptozdan farklı morfolojik ve biyokimyasal özelliklere sahip düzenlenmiş hücre ölümünün daha yeni tanınan bir şeklidir. (42) Piroptoz, Salmonella, Francisella ve Legionella gibi çeşitli mikrobiyal patojenlerle enfekte olmuş monositlerde, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde tanımlanmıştır ve kaspaz-1'e bağımlıdır. (43) Ek olarak, DAMP (tehlike/hasarla ilişkili moleküler model)'ler gibi bulaşıcı olmayan uyaranlar makrofaj olmayan hücrelerde piroptozu indükleyebilmektedir. (1)

4.1. Piroptozun Moleküler Mekanizmaları

Daha önceleri Interleukin-1 (IL-1 β) Dönüştürücü Enzim (ICE) olarak bilinen kaspaz-1, tanımlanan ilk memeli kaspazıdır. İnflamatuvar kaspazların bir üyesi olarak apoptotik hücre ölümünde rol oynamadığı (44), tam tersi apoptotik kaspazların genellikle piroptozla katkıda bulunmadığı bildirilmiştir. (45) Tüm kaspazlar gibi kaspaz-1 de sitozolde inaktif bir zimojen olarak bulunmaktadır. Apoptozdaki kaspaz-9'un aktivasyonuna benzer şekilde kaspaz-1, inflamazom adı verilen bir komplekste aktive edilmektedir. Bu moleküler platform, ASC/PyCard gibi adaptör moleküller yoluyla kaspaz-1'i alan NLR ailesi üyelerini içermekte ve bu inflamazom bileşenler arasındaki homotipik etkileşimler yoluyla oluşturulmaktadır. Şimdiye kadar dört inflamazom karakterize edilmiş ve NLR'lere (Nalp-1, Nalp-3 ve Ipaf) veya HIN-200 proteinine (AIM2) göre adlandırılmıştır. (43, 46) NLR'ler intraselüler bakteriyel, viral veya konakçı tehlike sinyalleri tarafından tetiklendiğinde inflamazom toplanması meydana gelmektedir. (43) Çoğu NLR, üç farklı alandan oluşmaktadır: bir N-terminal CARD alanı veya pirin efektör alanı (PYD), bir merkezi nükleotit bağlama ve oligomerizasyon alanı (NACHT) ve birkaç C-terminal lösin açısından zengin tekrar (LRR). Stimülasyon üzerine NLR'ler, homotipik NACHT alanı etkileşimleri yoluyla oligomerizasyona uğramaktadır. Daha sonra NLR'ler, homotipik PYD etkileşimleri yoluyla adaptör protein ASC ile birleşir. Ayrıca Nalp-3, inflamazomunda adaptör Kardinal ile ilişkilidir. Bu adaptör moleküller daha sonra CARD-CARD etkileşimleri yoluyla kaspaz-1'i almakta ve bunun oligomerizasyonu ve yakınlığın indüklediği aktivasyonla sonuçlanmaktadır. (1)

Son zamanlarda AIM2 inflamazomu tanımlanmıştır. AIM2, HIN alanı aracılığıyla dsDNA'ya doğrudan bağlanabilir, bu da kaspaz-1'in aktivasyonuna ve pro-IL-1 β 'nin olgunlaşmasına neden olmaktadır. Sitoplazmik dsDNA kaynağı AIM2 aktivasyonu için önemsiz görünmektedir, çünkü viral, bakteriyel, memeli ve sentetik dsDNA'nın tümü kaspaz-1'i aktive edebilmektedir. (46) Çift sarmallı DNA'ya bağlı hücre ölümü, AIM2, ASC ve kaspaz-1'e bağlıdır ve piroptoz özellikleri göstermektedir. (47)

Aktif kaspaz-1, piroptotik hücre ölümünün merkezi yürütücüsüdür ve temel olarak plazma membranında farklı büyüklükteki iyon geçirgen porların oluşumunu indükleyerek etki etmektedir. (48) Ortaya çıkan ozmotik basınç, su akışına, hücre şişmesine ve sonuçta hücre lizisine yol açmaktadır. Ayrıca kaspaz-1 aktivasyonu, aktive edildiği zaman hücre tarafından salınan proinflamatuvar sitokinler pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in bölünmesiyle inflamatuvar bir yanıtı başlatmaktadır. (49) Ancak bu inflamatuvar yanıt, hücre ölümünün gerçekleşmesi için gerekli değildir. (50)

Piroptozla ölen hücreler hem apoptotik hem de nekrotik hücrelerin biyokimyasal ve morfolojik özelliklerine sahiptir. (43) Piroptotik hücreler mitokondriyal membran potansiyelini ve plazma membran bütünlüğünü kaybetmekte ve sitoplazmik içeriklerini ekstraselüler ortama salmaktadır. Apoptozda olduğu gibi piropotik hücreler DNA parçalanmasına ve nükleer yoğunlaşmaya maruz kalmaktadır. Bununla birlikte, kaspaz-1'e bağlı nükleaz aracılı DNA bölünmesi, apoptozun oligonükleozomal fragmentasyon model özelliğini göstermemektedir. (51) Ek olarak, piropotik hücre ölümüyle ilişkili DNA hasarı ve buna eşlik eden PARP-1 aktivasyonu, hücre lizisinin meydana gelmesi için gerekli değildir. (1, 48)

Piroptozda ayrıca klasik olmayan piropoz inflamazom yolu bildirilmiştir ve kaspaz-1'e bağımlı olmayan hücre ölümü olarak da bilinmekte ve bu yola esas olarak kaspaz-4, 5 ve 11 aracılık etmektedir. Kaspaz-4, 5 ve 11'in aktivasyonundan sonra gasdermin D bölünmesi (GSDMD) piropotoza neden olmakta veya uyarı altında Pannexin-1 kanalı açılmakta, adenosin trifosfat (ATP) salınımı iyon dengesizliğine yol açmakta ve ardından piropoz süreci başlatılmaktadır. (14, 52)

4.2. Piroptozun Fizyolojik Önemi

Hücrel bir intihar programı olarak piropoz, patojenlerle savaşmak için konakçı savunma sisteminin bir parçasıdır. Konakçı hücrenin ölümü patojenik nişi yok etmekte, böylece mikrobiyal replikasyonu sınırlandırmakta ve patojeni diğer antimikrobiyal mekanizmalara maruz bırakmaktadır. Öte yandan, konakçı hücre ölümü immün hücrelerin yok edilmesinde olduğu gibi bazı patojenler için de yararlı olabilmektedir. Bu nedenle patojenler, piropotik konakçı hücre ölümünü etkili bir şekilde inhibe etmek veya indüklemek için stratejiler geliştirmiştir. (53)

Kaspaz-1 aktivitesine bağlı olmasından dolayı piropoz, hücre lizisinde sitoplazmik içeriğin salınması ile daha da güçlendirilen bir proinflamatuvar yanıtın başlatılmasıyla ilişkilidir. Kaspaz-1 eksikliği olan farelerin, örneğin Salmonella enfeksiyonuna karşı yabancı tip farelere göre daha duyarlı olduğu ve bu farelerin IL-1 β ve IL-18'den yoksun farelerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. (54) Öte yandan kaspaz-1 eksikliğinin, yine vahşi tip farelerin ve IL-1 β ve IL-18'den yoksun farelerin aksine, Escherichia coli'den kaynaklanan sepsise karşı koruma sağladığı da ileri sürülmüştür. (50) Kaspaz-1 eksikliği ile ilişkili fenotipin sadece bu proinflamatuvar sitokinlerin eksikliğinden kaynaklanmadığı, aynı zamanda piropozun kendisinin veya diğer kaspaz-1'e bağlı olayların da enfeksiyonun kontrolünde rol oynadığı ileri sürülmüştür. (1)

Kaspaz-1'in uygunsuz veya aşırı aktivasyonunun, miyokard enfarktüsü, serebral iskemi, nörodejeneratif hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve endotoksik şok gibi çeşitli hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. (43) Bu hastalıkların tümü iltihaplanma ve hücre ölümü ile karakterize edilmektedir. Kaspaz-1 eksikliği veya bunun farmakolojik inhibisyonu, bu hastalıklarla ilişkili inflamasyona ve hücre ölümüne karşı koruma sağlamaktadır. (55) Bu çalışmalar, tehlike sinyallerinin tanınmasından sonraki kaspaz-1 aktivasyon düzeyinin konakçı tepkisinde rol oynadığını göstermektedir. (43) Düşük kaspaz-1 düzeylerinin hücre hayatta kalma tepkilerini başlattığı, intraselüler bakteri büyümesini kontrol ettiği ve inflamatuvar sitokin üretimini uyardığı bildirilmiştir. Buna karşılık, daha yüksek kaspaz-1 düzeylerinin piroptozun indüklenmesine yol açabileceği ve uygunsuz veya aşırı kaspaz-1 aktivasyonunun ise çeşitli inflamatuvar durumlara katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. (1)

5. PANoptoz

Düzenlenmiş hücre ölümünün konak savunmasında önemli bir rol oynadığı ve piroptoz, apoptoz ve nekroptoz olmak üzere üç tipi olduğundan bahsedilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda piroptoz, apoptoz ve nekroptozun birbirine eklendiği bulunmuş, dolayısıyla PANoptoz (P, piroptoz; A, apoptoz; N, nekroptoz) adı verilen bir total hücre ölümü kavramı önerilmiştir. (56) Yapılan çalışmalarda PANoptozun enfeksiyon hastalıkları ve tümör hastalıkları dahil olmak üzere birçok hastalıkta rol oynadığı rapor edilmiştir. (57, 58) Bu nedenle PANoptoz mekanizmasının anlaşılması ve hastalıkların tedavisinin sağlanması önemlidir. PANoptoz, PANoptozom olarak bilinen polimerik kompleksler halinde bir araya gelen bir upstream reseptörü ve moleküler sinyaller dizisi tarafından düzenlenmektedir. (59) PANoptoz, Malireddi ve ark. (56) tarafından 2019 yılında öne sürülen, piroptoz, apoptoz ve nekroptoz ile karakterize olan ancak bunlardan hiçbirisiyle tek başına açıklanamayan yeni bir hücre ölümüdür. (14, 60, 61)

5.1. Piroptoz, Apoptoz ve Nekroptoz Arasındaki Etkileşim

Uzun zamandır hücre ölüm yollarının örtüşmeden paralel çalıştığı düşünülüyordu. Ancak piroptoz, apoptoz ve nekroptozun yakından bağlantılı olduğu ve birbirini düzenleyebildiği bildirilmiştir. (62, 63) Rat sepsisi ile ilişkili ensefalopati modelinde, apoptoz inhibitörü tedavisi piroptozu baskılayabilir ve nekroptozu aktive edebilir. Piroptoz inhibitörü, piroptozu ve apoptozu engelleyebilir ancak nekroptozu aktive edebilir. Bununla birlikte, nekroptoz

inhibe edildiğinde hem apoptozun hem de piroptozun aktive edildiği ifade edilmiştir. (64)

Farklı hücre ölümü tipleri arasında tanımlanan ilk köprülerden biri piroptoz, apoptoz ve nekroptozda önemli bir düzenleyici olan kaspaz-8'dir. (65) Kaspazlar inflamatuvar kaspazlar (kaspaz-1, 4, 5 ve 11) ve apoptoz kaspazları (kaspaz-3, 6, 7, 8, 9 ve -10) olarak ikiye ayrılabilir. (66, 67) Ancak kaspaz-3 ve kaspaz-8'in piroptozu aracılık ettiği bulunmuştur. (65, 68)

GSDMD aynı zamanda piroptoz, apoptoz ve nekroptozu düzenleyen önemli bir moleküldür. Kaspaz-3 ve kaspaz-7'nin aktivasyonu GSDMD'yi inaktive etmektedir. (69) GSDMD'nin yokluğunda kaspaz-1, piroptozu tetiklemede başarısız olmakta ve bunun yerine hücre kaderini apoptoz yoluna yönlendirmektedir. (70) Makrofaj apoptozu üzerine yapılan çalışmalar, GSDMD'nin yokluğunda kaspaz-1'in apoptozu indüklemek için kaspaz-3 ve kaspaz-7'yi aktive ettiğini; tersine, apoptoz sırasında da kaspaz-3 ve kaspaz-7'nin GSDMD'yi işleyerek piroptozu spesifik olarak önlediği bildirilmiştir, bu da piroptoz ve apoptoz arasında yakın bir etkileşim olduğunu göstermektedir. (69)

RIP3 proteininin hücre apoptozunu veya hücre nekroptozunu düzenleyen anahtar molekül olduğu bildirilmektedir. RIP3 ekspresyonu yüksekse hücreler nekroptoz yoluna gitmekte, RIP3 ekspresyonu düşükse hücreler apoptoz yoluna gitmektedir. (29) RIP3 ayrıca NLRP3-kaspaz-1 ekseninin aracılık ettiği IL-1 β salınımını da destekleyebilir. (71) Bu bulgular RIP3'ün piroptoz, apoptoz ve nekroptoz dengesini düzenlediğini göstermektedir.

Nekroptozda önemli bir molekül olan MLKL'nin ayrıca NLRP3 inflamazomunu aktive ettiği rapor edilmiştir. (71) MLKL inhibitörü nekrosülfonamid, piroptozun anahtar proteini olan GSDMD'yi baskılayabilir. (72) Bunlar piroptoz ve nekroptoz arasında bir geçiş olduğunu göstermektedir. Ek olarak, 4 inflamazom içeren nod benzeri reseptör (NLR) ailesi CARD alanının (NLRC4) kaybının MLKL fosforilasyonunun ve nekroptozun artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. *P. aeruginosa* tehdidi sırasında, NLRC4'ün yokluğunda, RIP1 ve MLKL gibi alternatif hücre ölümü molekülleri aktive edilirken, kaspaz-1, 3, 7 ve 8'in aktivasyonunun azaltıldığı bildirilmiştir. (73) Bu nedenle piroptoz, apoptoz ve nekroptoz arasında ayrılmaz bir etkileşim vardır. (14)

5.2. PANoptozun Anahtar Molekülleri ve PANoptozom Oluşumu

5.2.1. Z-DNA Bağlayıcı Protein 1 (ZBP1)

ZBP1, konak savunma yanıtının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. (74) ZBP1'in aktivasyonu, RIP3, kaspaz-8 ve NLR termal

protein alanıyla ilişkili protein 3'ü (NLRP3) aktive ederek piroptozu, apoptozu ve nekroptozu (PANoptoz) tetiklemektedir. (75, 76) ZBP1'in PANoptozomun önemli bir bileşeni olduğu düşünülmektedir. PANoptozom esas olarak reseptörlerden (ZBP1, inflamazom), adaptörlerden (bir CARD içeren apoptozla ilişkili benek benzeri protein (ASC) ve FADD) ve katalitik efektörlerden (kaspaz-1, RIP3, RIP1 ve kaspaz-8) oluşmaktadır (60). NLRP3 ve PANoptozun aktivasyonu için ZBP1 ve $Z\alpha 2$ alanı gereklidir. ZBP1 ve $Z\alpha 2$ alanlarının kaybı, NLRP3 aktivasyonunun ve piroptozun azalmasına, kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-7 bölünmesinin azalmasına (apoptoz) ve MLKL fosforilasyonunun (nekroptoz) azalmasına yol açmaktadır, bu da PANoptozun azalması anlamına gelmektedir. Bu sonuçlar ZBP1 ve $Z\alpha 2$ alanının PANoptozda anahtar rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca ZBP1'in $Z\alpha 2$ alanı, ZBP1 ve RIP3 arasındaki etkileşimi desteklemek için gereklidir. $Z\alpha 2$ alanının yokluğunda RIP3 ile ZBP1 arasındaki etkileşimin ortadan kalktığı ve PANoptozun bloke edildiği bildirilmiştir. (77, 78) Kaspaz-6, RIP3 ile ZBP1 arasındaki etkileşimi düzenleyen bir faktördür ve kaspaz-6, RIP3'e bağlanarak RIP3 ile ZBP1 arasındaki etkileşimi desteklemektedir. (79, 80) ZBP1'in $Z\alpha 2$ alanının eksikliğinin, influenza A virüsünün neden olduğu PANoptoz aktivasyonunu ortadan kaldırdığı ileri sürülmüştür. Üstelik $Z\alpha 2$ alanının kaybının fareleri ZBP1 kaynaklı inflamasyonun neden olduğu ölümden kurtardığı da bildirilmiştir. (75) Ayrıca, β -koronavirüs enfeksiyonu sırasında korona virüsü hastalığı-19 (COVID-19) olan ciddi hastalarda ZBP1 upregüle edildiği ifade edilmiştir. ZBP1'in, β -koronavirüs ile enfekte olmuş farelerde sitokin fırtınasını ve ölümü tetiklediği ve $Z\alpha 2$ alanının β -koronavirüsün neden olduğu hücre ölümü (PANoptoz) için gerekli olduğu rapor edilmiştir. (14, 81)

5.2.2. Reseptör Etkileşimli Protein 1 (RIP1)

Hücre ölümü ve inflamatuvar yanıt için PANoptozla ilgili RIP1 düzenlemesi gereklidir. (82, 83) RIP1 kaybı, kaspaz-8 ve FADD yoluyla RIP3 tarafından düzenlenen PANoptozu aktive ederek hücre ölümüne yol açabilmektedir. (84, 85) RIP1'in silinmesinin *Yersinia*'nın indüklediği inflamazom aktivasyonunu/piroptozu ve apoptozu ortadan kaldırdığı, ancak nekroptozu arttırdığı bildirilmiştir. *Yersinia*'nın PANoptozun üç yolunu da düzenleyebilen PANoptozom kompleksinin (RIP1, kaspaz-8, FADD, NLRP3, ASC, RIP3) birleşmesini indüklediği de ileri sürülmüştür. (57) Transforming growth faktör- β (TGF- β) ile aktive edilen kinaz 1 (TAK1)'in, PANoptozomun düzenleyici anahtarı olduğu keşfedilmiştir. TAK1 eksikliği durumunda RIP1 piroptoz ve apoptozu düzenlemek için inflamazom, kaspaz-8 ve GSDMD'yi

aktive eden bir hücre ölüm kompleksi oluşturmak üzere NLRP3 ve ASC'yi dahil etmektedir. (56, 86) Daha ileri çalışmalarda, TAK1 eksikliğinin esas olarak RIP3-MLKL'nin aracılık ettiği RIP1'e bağımlı olmayan PANoptoz yolunun aktivasyonunu da indükleyebileceği bulunmuştur. TAK1'in inaktivasyonunun RIP1'in yüksek ekspresyonunu tetiklemeden RIP3-kaspaz-8 sinyal eksenini tarafından yönlendirilen miyelodisplaziye ve şiddetli sepsis benzeri sendroma yol açtığı belirtilmiştir. (87) RIP1 aynı zamanda TNF- α ve IFN- γ 'nin indüklediği PANoptozu yönlendiren FADD/kaspaz-8 ekseninde de rol oynamaktadır. Bununla birlikte, RIP3 ve kaspaz-8 veya RIP3 ve FADD'nin yoksunluğunun hücreleri ölümden koruduğu ifade edilmiştir. (88) Bu nedenle RIP1, PANoptoz ve konak savunmasında anahtar rol oynamaktadır. (14)

5.2.3. İnflamazom

İnflamazom, PANoptozomun önemli bileşenlerinden biridir ve inflamazomun aktivasyonu, piroptoz ve PANoptoz için çok önemlidir. (89) NLRP1, NLRP3, AIM2, NLRC4 ve Pirin dahil olmak üzere tanımlanmış beş inflamazom sensör vardır. Son dördünün PANoptozu karıştığı tespit edilmiştir. GSDMD aracılı piroptoz ve NLRP3 aktivasyonu apoptoz ve nekroptozda anahtar rol oynamaktadır. NLRP3 inflamazom aktivasyonundan sonra inflamatuvar hücreler PANoptoz yoluyla ölmektedir. NLRP3 veya GSDMD'nin yoksunluğunun erken bir aşamada hücre ölümünde azalmaya yol açtığı, ancak kaspaz-8 ve RIP3'ün aracılık ettiği inflamatuvar hücre ölümü insidansının zaman içinde önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir; bu, NLRP3 veya piroptozun yokluğunda artan hücre ölümünün kaspaz-8 ve RIP3'e bağlı olduğunu göstermektedir. (90) *P. aeruginosa* enfeksiyonundan sonra NLRC4'ün yokluğunda RIP1 ve MLKL gibi alternatif hücre ölümü molekülleri aktive edilirken kaspaz-1, 3, 7 ve 8'in aktivasyonunun azaldığı ileri sürülmüştür. Bu, NLRC4'ün PANoptozdaki önemli etkisini göstermektedir. (73) Bununla birlikte, son çalışmalar kaspaz-1 bölünmesinin, IL-1 β ve IL-18 salınımının ve herpes simpleks virüsü 1 (HSV1) enfeksiyonunun neden olduğu hücre ölümünün NLRP3 ve NLRC4'e bağlı değil AIM2'ye bağlı olduğunu bildirmiştir. AIM2'nin PANoptozom oluşumunu ve PANoptozu yönlendirmek için pirin ve ZBP1'i düzenlediği ve HSV1 enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı bulunmuştur. AIM2'nin aracılık ettiği bu çoklu protein kompleksinin bileşimi, AIM2, ZBP1, RIP1, RIP3, kaspaz-1, ASC, kaspaz-8, pirin ve FADD'yi içermektedir. (14, 91)

5.3. PANoptoz ve Hastalıklar

5.3.1. Enfeksiyöz Hastalıklarda PANoptoz

PANoptozun bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarını içeren bulaşıcı hastalıklardaki rolü çeşitli makalelerde rapor edilmiştir. (92-95) *Yersinia*'nın PANoptozom kompleksinin toplanmasını indükleyebildiği ve RIP1 yoksunluğunun *Yersinia*'nın neden olduğu PANoptozu ortadan kaldıracak şekilde bildirilmiştir. (57) Ayrıca PANoptoz için gerekli moleküllerden yoksun makrofajların *B. Thailandensis*'in neden olduğu hücre ölümüne karşı dirençli olduğu ifade edilmiştir. (96) Ayrıca, *enterococcus faecalis* makrofajı enfekte ettiğinde kaspaz-1, GSDMD, kaspaz-3, MLKL, RIP3, NLRP3, IL-1 β , IL-18, kaspaz-3 ve p-MIKL'nin ekspresyonu makrofajda upregüle edilmiştir, bu da hücre ölümünün farklı aşamalarını indüklemiştir. (97) Sepsis ile ilişkili ensefalopati rat modelinde, rat kortikal sinir hücrelerinde PANoptoz meydana geldiği belirtilmiştir. Upstream mekanizmanın toll-like reseptör 9 (TLR9)'un mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal yolu yoluyla PANoptozu aktive etmesi olabileceği ileri sürülmüştür. TLR9'un inhibisyonunun MAPK yolağının baskılanmasıyla sonuçlandığı, bunun da PANoptozun baskılanmasını indüklediği ve sepsis ile ilişkili ensefalopatili ratlarda hayatta kalma oranını arttırdığı da bildirilmiştir. (64)

PANoptoz, bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra viral enfeksiyonlara karşı da etkili bir savunmadır. (98, 99) HSV1'in AIM2'ye bağımlı bir şekilde kaspaz-1 bölünmesini indükleyerek PANoptozom oluşumunu tetiklediği, PANoptozu neden olduğu ve HSV-1 enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı belirtilmiştir. (91) Konakçıya influenza A virüsü bulaştığında ZBP1, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna aracılık edebilmekte ve PANoptozu indüklemek için RIP3 ile birleşebilmektedir. (75) PANoptozun koronavirüsteki rolü de araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir. (100, 101) SARS CoV-2 virüsü çoklu organ yetmezliğine neden olabilmekte ve başarısızlık semptomları sitokin fırtınasıyla ilişkili olabilmektedir. COVID-19 sırasında sitokinlerin güçlü salınımı PANoptoz ile ilişkili olabilir. (102) Koronavirüs enfeksiyonu sırasında, ZBP1, COVID-19'lu kritik hastalarda upregüle edilmiştir. ZBP1'in β -koronavirüs ile enfekte olmuş farelerde hücre ölümünü ve fare ölümünü tetiklediği ve ZBP1'in *Za2* alanının β -koronavirüsün neden olduğu hücre ölümü için gerekli olduğu bildirilmiştir. ZBP1'e bağlı hücre ölümü IFN tedavisinin etkinliğini bozabilmektedir. Bu nedenle ZBP1'in bloke edilmesi ve IFN tedavisinin sağlanmasından oluşan kombinasyon stratejisi hastaların prognozu açısından faydalı olabilir. (81) Ayrıca murin koronavirüsü fare hepatit virüsü (MHV)

enfeksiyonunun NLRP3 ve PANoptozu aktive edebileceği rapor edilmiştir. (90) Bu veriler PANoptozun virüsün neden olduğu hücre hasarında anahtar bir rol oynadığını göstermektedir.

Mantar enfeksiyonlarında da PANoptoz çalışmaları rapor edilmiştir. (103) *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus*'un kaspaz-1, GSDMD, kaspaz-8, 3, 7'yi aktive ettiği, MLKL'yi fosforile ettiği ve PANoptozla ilişkili moleküllerin (kaspaz-8, RIP3, kaspaz-1 gibi) yoksunluğunun *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus*un neden olduğu PANoptozu azaltabildiği de bildirilmiştir. (77) Ayrıca *P. Aeruginosa*'nın murin makrofajında PANoptozisi indüklediği ileri sürülmüştür. (14, 73)

5.3.2. Non-enfeksiyöz Hastalıklarda PANoptoz

PANoptozun tümörlerde, özellikle kolorektal kanserde rol oynadığı rapor edilmiştir. (58, 104-106) Gen analizi sonuçlarına göre PANoptozla ilişkili genlerin ekspresyonunun kolon kanseri örnekleri ile normal örnekler arasında farklı olduğu bildirilmiştir. PANoptozla ilişkili genlerin mutasyona uğradığı, bunlar arasında NLRP3'ün en yüksek mutasyon frekansına sahip olduğu ve ZBP1, AIM2, NLRP3 ve GSDMD'nin en yüksek kopya sayısı varyasyonuna sahip olduğu ileri sürülmüştür. NLRP3, kaspaz-7, RIP1 ve RIP3, tümör örneklerinde downregüle edilmiştir. PANoptozu dayalı moleküler kümeleme ve prognostik özelliklerin belirlenmesi ile kolon kanseri hastalarının hayatta kalma ve bağışıklık durumu tahmin edebilmektedir. (59) Çok değişkenli Cox analizi, PANoptoz ile ilişkili lncRNA SNHG7'nin kolon adenokarsinomunun prognozu ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonraki analiz, ekspresyonunun lenf nodu metastazı ve tümör evresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak duyarlılık analizi, lncRNA SNHG7'nin kolon adenokarsinomunun ilaç direncinde rol oynadığını göstermiştir. (107) Kolorektal kanserde PANoptoz oluşumu azaldığından, PANoptozun aktivasyonu kanser hücrelerini öldürmek için bir strateji olabilir. Örneğin, interferon düzenleyici faktör 1'in PANoptozu düzenleyerek kolorektal kanseri önleyebileceği ifade edilmiştir. (108) Ayrıca çoklu kolon kanseri hücre hatlarında TNF- α ve IFN- γ uyarımının kombinasyonunun PANoptozun aktivasyonuna neden olabileceği ve Janus kinaz (JAK) sinyal yolunun inhibisyonunun TNF- α ve IFN- γ 'nın neden olduğu hücre ölümünü önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur ve TNF- α ve IFN- γ tarafından indüklenen hücre ölümünün tümör büyümesini inhibe etmek ve kanser hücrelerini öldürmek için önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. (109) Ayrıca piroptoz, apoptoz ve nekroptozun (PANoptoz) aktivasyonunun kanser hücresi ölümünü

teşvik ettiği, böylece adrenokortikal karsinom ve melanom gelişimini önlediği belirtilmiştir. (110, 111)

Tümörlere ek olarak PANoptoz, kaspaz-3, GSDMD, fosforile edilmiş MLKL ve ZBP1'in artışının eşlik ettiği ASC-kaspaz-8-RIP3 kompleksinin oluşumuyla kendini gösteren akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akut akciğer hasarı sürecinde de ortaya çıkmaktadır. (112, 113) Yapılan bir çalışmada PANoptoz ile ilişkili genlerin, farelerin orta serebral arter iskemi-reperfüzyon hasarında ve kontrol beyin dokusu örneklerinde farklı şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir. (114) PANoptoz ayrıca retinal ganglion hücresi (RGC) ölümünde ve akut oküler hipertansiyonun neden olduğu diyabetik retinopatide de rol oynamaktadır. Melatonin ve Dickkopf-1, PANoptozu inhibe ederek hücre ölümünü engelleyebilmektedir. (115, 116) Bu çalışmalar PANoptozun çeşitli hastalıkların patolojik sürecinde yaygın olarak bulunduğunu göstermektedir. (14)

6. SONUÇ

Bazı hastalıkların tedavisinde tek bir terapötik hedef hastalığın ilerlemesini engellemek için yeterli olmayabilir. Anahtar molekülleri hedef alan veya aynı anda birden fazla yolu bloke eden uygulamalar hastalıkları tedavi etmenin etkili yolları haline gelebilir. PANoptozun oluşum mekanizması ve PANoptozun bu üç yolunun baskılanması veya aktivasyonu üzerine daha fazla çalışma yapılmasının hastalıkların tedavisinde etkili olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Duprez L, Wirawan E, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Major cell death pathways at a glance. *Microbes Infect.* 2009;11(13):1050-1062.
2. Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, et al. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ.* 2007;14(7):1237-1243.
3. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(1):47-59.
4. Fuentes-Prior P, Salvesen GS. The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. *Biochem J.* 2004;384(Pt 2):201-232.
5. Salvesen GS, Riedl SJ. Caspase mechanisms. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 615:13-23.
6. Riedl SJ, Salvesen GS. The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(5):405-413.

7. LaCasse EC, Mahoney DJ, Cheung HH, Plenchette S, Baird S, Korneluk RG. IAP-targeted therapies for cancer. *Oncogene*. 2008;27(48):6252-6275.

8. Peter ME, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ*. 2003;10(1):26-35.

9. Wilson NS, Dixit V, Ashkenazi A. Death receptor signal transducers: nodes of coordination in immune signaling networks. *Nat Immunol*. 2009;10(4):348-355.

10. Wang L, Du F, Wang X. TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell*. 2008;133(4):693-703.

11. Groenendyk J, Sreenivasaiah PK, Kim DH, Agellon LB, Michalak M. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart. *Circ Res*. 2010;107(10):1185-1197.

12. Li B, Yi P, Zhang B, et al. Differences in endoplasmic reticulum stress signalling kinetics determine cell survival outcome through activation of MKP-1. *Cell Signal*. 2011;23(1):35-45.

13. Yang Y, Liu L, Naik I, Braunstein Z, Zhong J, Ren B. Transcription factor C/EBP homologous protein in health and diseases. *Front Immunol*. 2017; 8:1612.

14. Shi C, Cao P, Wang Y, et al. PANoptosis: A Cell Death Characterized by Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis. *J Inflamm Res*. 2023; 16:1523-1532.

15. Penalzoa C, Lin L, Lockshin RA, Zakeri Z. Cell death in development: shaping the embryo. *Histochem Cell Biol*. 2006;126(2):149-158.

16. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516.

17. Krysko DV, Vandenabeele P. From regulation of dying cell engulfment to development of anti-cancer therapy. *Cell Death Differ*. 2008;15(1):29-38.

18. Galluzzi L, Brenner C, Morselli E, Touat Z, Kroemer G. Viral control of mitochondrial apoptosis. *PLoS Pathog*. 2008;4(5):e1000018.

19. Faherty CS, Maurelli AT. Staying alive: bacterial inhibition of apoptosis during infection. *Trends Microbiol*. 2008;16(4):173-180.

20. Chautan M, Chazal G, Cecconi F, Gruss P, Golstein P. Interdigital cell death can occur through a necrotic and caspase-independent pathway. *Curr Biol*. 1999;9(17):967-970.

21. Vandenabeele P, Vanden Berghe T, Festjens N. Caspase inhibitors promote alternative cell death pathways. *Sci STKE*. 2006;2006(358):pe44.

22. Van Noorden CJ. The history of Z-VAD-FMK, a tool for understanding the significance of caspase inhibition. *Acta Histochem*. 2001;103(3):241-251.

23. Lin Y, Choksi S, Shen HM, et al. Tumor necrosis factor-induced nonapoptotic cell death requires receptor-interacting protein-mediated cellular

reactive oxygen species accumulation. *J Biol Chem.* 2004;279(11):10822-10828.

24. Holler N, Zaru R, Micheau O, et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol.* 2000;1(6):489-495.

25. Pobezinskaya YL, Kim YS, Choksi S, et al. The function of TRADD in signaling through tumor necrosis factor receptor 1 and TRIF-dependent Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2008;9(9):1047-1054.

26. Festjens N, Vanden Berghe T, Cornelis S, Vandenabeele P. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die. *Cell Death Differ.* 2007;14(3):400-410.

27. Degtarev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol.* 2005;1(2):112-119. Erratum in: *Nat Chem Biol.* 2005;1(4):234.

28. Chan FK, Shisler J, Bixby JG, et al. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses. *J Biol Chem.* 2003;278(51):51613-51621.

29. Zhang DW, Shao J, Lin J, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science.* 2009;325(5938):332-336.

30. Cho YS, Challa S, Moquin D, et al. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell.* 2009;137(6):1112-1123.

31. He S, Wang L, Miao L, et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell.* 2009;137(6):1100-1111.

32. Lin Y, Devin A, Rodriguez Y, Liu ZG. Cleavage of the death domain kinase RIP by caspase-8 prompts TNF-induced apoptosis. *Genes Dev.* 1999;13(19):2514-2526.

33. Feng S, Yang Y, Mei Y, et al. Cleavage of RIP3 inactivates its caspase-independent apoptosis pathway by removal of kinase domain. *Cell Signal.* 2007;19(10):2056-2067.

34. Jagtap P, Szabó C. Poly(ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(5):421-440.

35. Xu Y, Huang S, Liu ZG, Han J. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 signaling to mitochondria in necrotic cell death requires RIP1/TRAF2-mediated JNK1 activation. *J Biol Chem.* 2006;281(13):8788-8795.

36. Vanlangenakker N, Vanden Berghe T, Krysko DV, Festjens N, Vandenabeele P. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr Mol Med*. 2008;8(3):207-220.
37. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev*. 2007;87(1):99-163.
38. Yamashima T, Kohda Y, Tsuchiya K, et al. Inhibition of ischaemic hippocampal neuronal death in primates with cathepsin B inhibitor CA-074: a novel strategy for neuroprotection based on 'calpain-cathepsin hypothesis'. *Eur J Neurosci*. 1998;10(5):1723-1733. Erratum in: *Eur J Neurosci* 1998;10(9):3034.
39. Festjens N, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1757(9-10):1371-1387.
40. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med*. 2000;36(5):483-506.
41. Ankarcona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*. 1995;15(4):961-973.
42. Labbé K, Saleh M. Cell death in the host response to infection. *Cell Death Differ*. 2008;15(9):1339-1349.
43. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(2):99-109.
44. Li P, Allen H, Banerjee S, et al. Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. *Cell*. 1995;80(3):401-411.
45. Lamkanfi M, Kanneganti TD, Van Damme P, et al. Targeted peptide-centric proteomics reveals caspase-7 as a substrate of the caspase-1 inflammasomes. *Mol Cell Proteomics*. 2008;7(12):2350-2363.
46. Schroder K, Muruve DA, Tschopp J. Innate immunity: cytoplasmic DNA sensing by the AIM2 inflammasome. *Curr Biol*. 2009;19(6):R262-265.
47. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*. 2009;458(7237):509-513.
48. Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol*. 2006;8(11):1812-1825.
49. Eder C. Mechanisms of interleukin-1beta release. *Immunobiology*. 2009;214(7):543-553.

50. Sarkar A, Hall MW, Exline M, et al. Caspase-1 regulates Escherichia coli sepsis and splenic B cell apoptosis independently of interleukin-1beta and interleukin-18. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):1003-1010.
51. Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Mol Microbiol.* 2000;38(1):31-40.
52. Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature.* 2014;514(7521):187-192.
53. Johnston JB, Barrett JW, Nazarian SH, et al. A poxvirus-encoded pyrin domain protein interacts with ASC-1 to inhibit host inflammatory and apoptotic responses to infection. *Immunity.* 2005;23(6):587-598. Erratum in: *Immunity.* 2006;25(4):687.
54. Lara-Tejero M, Sutterwala FS, Ogura Y, et al. Role of the caspase-1 inflammasome in Salmonella typhimurium pathogenesis. *J Exp Med.* 2006;203(6):1407-1412.
55. Cornelis S, Kersse K, Festjens N, Lamkanfi M, Vandenabeele P. Inflammatory caspases: targets for novel therapies. *Curr Pharm Des.* 2007;13(4):367-85.
56. Malireddi RKS, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: master regulators of NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PAN-optosis). *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:406.
57. Malireddi RKS, Kesavardhana S, Karki R, Kancharana B, Burton AR, Kanneganti TD. RIPK1 distinctly regulates Yersinia-induced inflammatory cell death, PANoptosis. *Immunohorizons.* 2020;4(12):789-796.
58. Liu J, Hong M, Li Y, Chen D, Wu Y, Hu Y. Programmed cell death tunes tumor immunity. *Front Immunol.* 2022;13:847345.
59. Wang X, Sun R, Chan S, et al. PANoptosis-based molecular clustering and prognostic signature predicts patient survival and immune landscape in colon cancer. *Front Genet.* 2022;13:955355.
60. Samir P, Malireddi RKS, Kanneganti TD. The PANoptosome: a deadly protein complex driving Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:238.
61. Christgen S, Tweedell RE, Kanneganti TD. Programming inflammatory cell death for therapy. *Pharmacol Ther.* 2022;232:108010.
62. Wang Y, Kanneganti TD. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: a mechanistic compendium of programmed cell death pathways. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:4641-4657.
63. Gullett JM, Tweedell RE, Kanneganti TD. It's all in the PAN: crosstalk, plasticity, redundancies, switches, and interconnectedness encompassed by

PANoptosis underlying the totality of cell death-associated biological effects. *Cells*. 2022;11(9):1495.

64. Zhou R, Ying J, Qiu X, et al. A new cell death program regulated by toll-like receptor 9 through p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in a neonatal rat model with sepsis associated encephalopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(12):1474-1485.

65. Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(46):E10888-E10897.

66. Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:567-595.

67. Husain M. Identifying caspases and their motifs that cleave proteins during Influenza A virus infection. *J Vis Exp*. 2022;185.

68. Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*. 2017;547(7661):99-103.

69. Taabazuing CY, Okondo MC, Bachovchin DA. Pyroptosis and Apoptosis Pathways Engage in Bidirectional Crosstalk in Monocytes and Macrophages. *Cell Chem Biol*. 2017;24(4):507-514.e4.

70. Rogers C, Erkes DA, Nardone A, Aplin AE, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation. *Nat Commun*. 2019;10(1):1689.

71. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ*. 2019;26(1):99-114.

72. Rathkey JK, Zhao J, Liu Z, et al. Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis. *Sci Immunol*. 2018;3(26):eaat2738.

73. Sundaram B, Karki R, Kanneganti TD. NLRC4 deficiency leads to enhanced phosphorylation of MLKL and necroptosis. *Immunohorizons*. 2022;6(3):243-252.

74. Hao Y, Yang B, Yang J, et al. ZBP1: A Powerful Innate Immune Sensor and Double-Edged Sword in Host Immunity. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10224.

75. Kesavardhana S, Malireddi RKS, Burton AR, et al. The Z α 2 domain of ZBP1 is a molecular switch regulating influenza-induced PANoptosis and perinatal lethality during development. *J Biol Chem*. 2020;295(24):8325-8330.

76. Zheng M, Kanneganti TD. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Immunol Rev*. 2020;297(1):26-38.

77. Banoth B, Tuladhar S, Karki R, et al. ZBP1 promotes fungi-induced inflammasome activation and pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *J Biol Chem.* 2020;295(52):18276-18283.

78. Karki R, Sundaram B, Sharma BR, et al. ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis. *Cell Rep.* 2021;37(3):109858.

79. Zheng M, Karki R, Vogel P, Kanneganti TD. Caspase-6 Is a Key Regulator of Innate Immunity, Inflammasome Activation, and Host Defense. *Cell.* 2020;181(3):674-687.e13.

80. Zheng M, Kanneganti TD. Newly identified function of Caspase-6 in ZBP1-mediated innate immune responses, NLRP3 Inflammasome Activation, PANoptosis, and host defense. *J Cell Immunol.* 2020;2(6):341-347.

81. Karki R, Lee S, Mall R, et al. ZBP1-dependent inflammatory cell death, PANoptosis, and cytokine storm disrupt IFN therapeutic efficacy during coronavirus infection. *Sci Immunol.* 2022;7(74):eabo6294.

82. Tao P, Sun J, Wu Z, et al. A dominant autoinflammatory disease caused by non-cleavable variants of RIPK1. *Nature.* 2020;577(7788):109-114.

83. Lalaoui N, Boyden SE, Oda H, et al. Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease. *Nature.* 2020;577(7788):103-108.

84. Zhang H, Zhou X, McQuade T, Li J, Chan FK, Zhang J. Functional complementation between FADD and RIP1 in embryos and lymphocytes. *Nature.* 2011;471(7338):373-376.

85. Dillon CP, Weinlich R, Rodriguez DA, et al. RIPK1 blocks early postnatal lethality mediated by caspase-8 and RIPK3. *Cell.* 2014;157(5):1189-1202.

86. Samir P, Kanneganti TD. DDX3X sits at the crossroads of liquid-liquid and prionoid phase transitions arbitrating life and death cell fate decisions in stressed cells. *DNA Cell Biol.* 2020;39(7):1091-1095.

87. Malireddi RKS, Gurung P, Kesavardhana S, et al. Innate immune priming in the absence of TAK1 drives RIPK1 kinase activity-independent pyroptosis, apoptosis, necroptosis, and inflammatory disease. *J Exp Med.* 2020;217(3):jem.20191644.

88. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell.* 2021;184(1):149-168.e17.

89. Sundaram B, Kanneganti TD. Advances in understanding activation and function of the NLRC4 Inflammasome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1048.

90. Zheng M, Williams EP, Malireddi RKS, et al. Impaired NLRP3 inflammasome activation/pyroptosis leads to robust inflammatory cell death via caspase-8/RIPK3 during coronavirus infection. *J Biol Chem.* 2020;295(41):14040-14052.

91. Lee S, Karki R, Wang Y, Nguyen LN, Kalathur RC, Kanneganti TD. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence. *Nature.* 2021;597(7876):415-419.

92. Place DE, Lee S, Kanneganti TD. PANoptosis in microbial infection. *Curr Opin Microbiol.* 2021;59:42-49.

93. Jiang W, Deng Z, Dai X, Zhao W. PANoptosis: a new insight into oral infectious diseases. *Front Immunol.* 2021;12:789610.

94. Chen X, Zhang W, Yi W, et al. Pathway of cell death and its role in virus infection. *Viral Immunol.* 2022;35(7):444-456.

95. Nisa A, Kipper FC, Panigrahy D, Tiwari S, Kupz A, Subbian S. Different modalities of host cell death and their impact on Mycobacterium tuberculosis infection. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;323(5):C1444-C1474.

96. Place DE, Christgen S, Tuladhar S, Vogel P, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Hierarchical cell death program disrupts the intracellular niche required for Burkholderia thailandensis pathogenesis. *mBio.* 2021;12(3):e0105921.

97. Chi D, Lin X, Meng Q, Tan J, Gong Q, Tong Z. Real-time induction of macrophage apoptosis, pyroptosis, and necroptosis by Enterococcus faecalis OG1RF and two root canal isolated strains. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:720147.

98. Nguyen LN, Kanneganti TD. PANoptosis in viral infection: the missing puzzle piece in the cell death field. *J Mol Biol.* 2022;434(4):167249.

99. Kuriakose T, Kanneganti TD. Pyroptosis in Antiviral Immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2023; 442:65-83.

100. Lee S, Channappanavar R, Kanneganti TD. Coronaviruses: innate immunity, inflammasome activation, inflammatory cell death, and cytokines. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1083-1099.

101. Yapasert R, Khaw-On P, Banjerdpongchai R. Coronavirus Infection-Associated Cell Death Signaling and Potential Therapeutic Targets. *Molecules.* 2021;26(24):7459.

102. Schifanella L, Anderson J, Wiekling G, et al. The Defenders of the Alveolus Succumb in COVID-19 Pneumonia to SARS-CoV-2, Necroptosis, Pyroptosis and Panoptosis. *bioRxiv [Preprint].* 2022:2022.08.06.503050. Update in: *J Infect Dis.* 2023.

103. Briard B, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Role of inflammasomes/pyroptosis and PANoptosis during fungal infection. *PLoS Pathog.* 2021;17(3):e1009358.
104. Pan B, Zheng B, Xing C, Liu J. Non-Canonical Programmed Cell Death in Colon Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(14):3309.
105. Gong L, Huang D, Shi Y, Liang Z, Bu H. Regulated cell death in cancer: from pathogenesis to treatment. *Chin Med J (Engl).* 2023;136(6):653-665.
106. Sharma BR, Kanneganti TD. Inflammasome signaling in colorectal cancer. *Transl Res.* 2023; 252:45-52.
107. Huang J, Jiang S, Liang L, et al. Analysis of PANoptosis-Related LncRNA-miRNA-mRNA Network Reveals LncRNA SNHG7 Involved in Chemo-Resistance in Colon Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2022; 12:888105.
108. Karki R, Sharma BR, Lee E, et al. Interferon regulatory factor 1 regulates PANoptosis to prevent colorectal cancer. *JCI Insight.* 2020;5(12):e136720.
109. Malireddi RKS, Karki R, Sundaram B, et al. Inflammatory Cell Death, PANoptosis, Mediated by Cytokines in Diverse Cancer Lineages Inhibits Tumor Growth. *Immunohorizons.* 2021;5(7):568-580.
110. Ren L, Yang Y, Li W, et al. CDK1 serves as a therapeutic target of adrenocortical carcinoma via regulating epithelial-mesenchymal transition, G2/M phase transition, and PANoptosis. *J Transl Med.* 2022;20(1):444.
111. Song M, Xia W, Tao Z, et al. Self-assembled polymeric nanocarrier-mediated co-delivery of metformin and doxorubicin for melanoma therapy. *Drug Deliv.* 2021;28(1):594-606.
112. Messaoud-Nacer Y, Culerier E, Rose S, et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cell Death Dis.* 2022;13(3):269.
113. Cui Y, Wang X, Lin F, et al. MiR-29a-3p Improves Acute Lung Injury by Reducing Alveolar Epithelial Cell PANoptosis. *Aging Dis.* 2022;13(3):899-909.
114. Shu J, Yang L, Wei W, Zhang L. Identification of programmed cell death-related gene signature and associated regulatory axis in cerebral ischemia/reperfusion injury. *Front Genet.* 2022; 13:934154.
115. Ye D, Xu Y, Shi Y, et al. Anti-PANoptosis is involved in neuroprotective effects of melatonin in acute ocular hypertension model. *J Pineal Res.* 2022;73(4):e12828.
116. Xu X, Lan X, Fu S, et al. Dickkopf-1 exerts protective effects by inhibiting PANoptosis and retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;617(Pt2):69-76.

BÖLÜM VI

KEDİ VE KÖPEKLERDE BEYİN TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Classification of Brain Tumors in Cats and Dogs

Mehmet Nur ÇETİN

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

Cerrahi Anabilim Dalı

E-mail: mncetin@mehmetakif.edu.tr

ORCID: 0000-0003-2610-8477

1. GİRİŞ

Köpeklerde beyin tümörleri 100,000'lik bir populasyonda yaklaşık 14,5'lik bir oranda görülür (1-3). Beyin tümörleri kedilerde köpeklerden daha az görülür. 100.000'lik bir kedi populasyonunda yaklaşık 3,5'lik bir insidans bildirilmiştir (4,5).

Kedi veya köpeklerin intrakraniyal tümörleri, hücre türüne bağlı olarak primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir (6,7). Primer tümörler sinir sistemi dokularından: sinir hücreleri, nöroepitelyal dokular, nöral bağ dokular (glia) ve meninkslerde normalde bulunan hücrelerden köken alır (6,8). Primer beyin tümörleri beyin sapında veya serebellumda olduğundan daha yaygın olarak serebrumda bulunur (8). Primer beyin tümörleri genellikle soliterdir, ancak çoklu tümörler de bildirilmiştir (7,9).

Sekonder tümörler, sinir sistemi dışındaki primer bir tümörden hematogen metastaz yolu ile beyne ulaşan tümörler, lokal invazyonla beyni etkileyen tümörler veya kemik gibi bitişik nöral olmayan dokuların büyümesi ile meydana gelebilir (4).

2. PRİMER BEYİN TÜMÖRLERİ

Beyin tümörleri, tüm köpek ırklarında, cinsiyet farketmeksizin her yaşta görülebilir (10). Genel olarak ortalama 9 yaşında (4-13 yaş aralığı) olan yaşlı

köpekleri etkiler (11,12) ve %95'i 5 yaşından büyüktür (5,7,13). Bazı ırklar belirli tümör tiplerinde daha yüksek insidansa sahiptir. Glial hücreli tümörler ve hipofiz tümörleri, brakisefalik ırklarda yaygın olarak görülürken (9,14,15), meningiomalar en sık dolikosefalik ırklarda görülür (8,16). Tümörler en çok Boxer, Golden Retriever, Doberman Pinscher, Scottish Terrier ve İngiliz Çoban köpeklerinde görülür (17,18).

Koroid pleksus tümörleri en çok Golden Retriever'lerde görülür (1). Koroid pleksus tümörlerinde erkek köpekler dişilerden üç kat daha fazla etkilenir, ancak ırk yatkınlığı yoktur (19). Genellikle orta yaşlı (ortalama yaş 6) köpekler etkilenir (20-22) ancak genç köpeklerde de bildirilmiştir (19).

Beyin tümörü olan kediler daha yaşlıdır ve ortalama yaşları 11.3 ± 3.8 yıl (aralık, 0.5-21.5 yıl) dır (13). Erkek kediler dişi kedilere göre (erkek:dişi oranı 1.5:1) biraz daha fazla etkilenir (23). Meningiomaların gelişimi için herhangi bir ırk yatkınlığı yoktur; yerli kısa tüylü (24) ve uzun tüylü kediler en çok etkilenen kedi ırklarıdır, ancak Siyam, İran kedisi ve Maine Koonlarda da meningiomalar rapor edilmiştir. Meningioma, kedilerin en sık görülen primer beyin tümörüdür ve en çok yaşlı erkek kedilerde görülür (25).

2.1. Meningioma

Meningioma köpeklerde ve kedilerde en sık görülen beyin tümörüdür (25-28) ve köpeklerde primer intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %45'ini (Carolyn, 2006) kedilerde %59'unu oluşturur (29). Meningiomalar, mezenkimal kökenli tümörlerdir (30), en çok araknoid katmandan kaynaklanır; ancak dura ve pia mater kaynaklı da olabilirler (8,10). Periferik olarak yerleşmiş, yaygın olarak geniş tabanlı ve ekstra aksiyaldirler (beyin paraşiminin dışında ortaya çıkar ve beyin paraşimine doğru ilerlerler) (31). İntraventriküler meningiomaların thela choroidea, pia mater veya koroid pleksustan kaynaklandığı varsayılır (32). İntrakraniyal meningiomalar genellikle bitişik sinir dokusunu sıkıştıran ve bunlara sızabilen iyi sınırlı, nodüler, sağlam, soliter kitlelerdir (10). En sık, frontal lob, falx serebri, parasagittal olarak serebral hemisferin dışbükeyliği üzerinde ve serebellopontin açıda meydana geldiği bildirilmektedir (33,34). Meningiomaların yaklaşık dörtte üçü supratentoriyaldir, özellikle fronto-olfaktor bölgede bulunurlar (35). Köpeklerde intrakraniyal meningiomalar genellikle iyi huyludur, ancak malignite ve ekstrakraniyal metastaz bildirilmiştir (36). Köpeklerde sıkça karşılaşılan meningiomaların meningotelial, transional, fibroblastik, psamomatoz, anjiomatoz, mikrokistik, papillar, granüler hücre, miks ve anaplastik olmak üzere birden fazla histolojik alt tipleri vardır (30,37). Bu histolojik alt tiplere ek olarak, insanlarda intrakraniyal meningiomaların

biyolojik davranışlarını tahmin etmek için kullanılan bir derecelendirme sistemi son zamanlarda köpeklere uyarlanmıştır; bu derecelendirme sistemi derece I (iyi huylu), derece II (atipik) ve derece III'ü (kötü huylu) içerir (38,39). Kedilerde meningiomalar neredeyse her zaman iyi tanımlanmıştır ve net bir sınırlamaya sahiptir (5). Kedilerde meningiomaların büyüme hızı köpeklere göre yavaştır (9). Kedi meningiomalarının histolojik alt tipleri nispeten sınırlıdır (8); çoğu meningotelial veya psamomatozdur (7). Kedilerde çoklu meningiomalar da tanımlanmıştır (23,24). Hemisferik, serebellar ve tentorial meningiomalar genellikle oval veya küre şeklindedir. Kafatası tabanında plak benzeri meningiomalar görülür (35).

Kistik meningiomalar zaman zaman köpeklerde bildirilir. Kistik meningioma insanlarda tüm intrakraniyal meningiomaların %2 ile %4'ünü oluşturur ve köpeklerde daha az görülür. Meningioma kistleri peritümöral veya intratümöral olabilir. İntratümöral kist oluşumu iskemik nekroz ve mikrositlerin agregasyonundan kaynaklanabilir. Peritümöral kist oluşumu, peritümöral ödem gelişimine veya tümör tarafından sıkıştırılan subaraknoid boşluğun sekonder genişlemesine bağlı olabilir. Tümörden aktif sekresyon ayrıca kist oluşumunda bir faktör olabilir (40). Köpeklerde daha önce bildirilen vakalarda, kistik meningiomalar ağırlıklı olarak supratentorial alanı tutmuştur. Genellikle, olfaktor bölgede bulunurlar (41).

2.2. Glioma

Glial hücreli tümörler köpeklerde ikinci en yaygın primer beyin tümörüdür (42) ve kedilerde en yaygın dördüncü tümördür (13). Gliomalar, beyin paraneşiminin destekleyici hücrelerinden (astrositler ve oligodendrositler) kaynaklanır (8,43). Gliomalardaki baskın lezyon yerleşimi beyindeki fronto-olfaktor, temporal ve parietal lobları içerir (15). Köpek ve kedilerdeki gliomalar, farklılaşmamış glioma ek olarak astrositomalar, oligodendrogliomalar ve glioblastom multiforme'dir (7,8). Grup olarak gliomalar malign kabul edilir, çünkü bu tümörler dokuyu istila etme eğilimindedir ve tipik olarak her türlü kesin tedaviye dirençlidir (7). Oligodendrogliomalar yaygın olarak Boxer ırkı köpekleri etkiler (44,45) ve bu tümörlerin çoğu serebral hemisferlerde, özellikle frontotemporal bölgede görülür. Çoğu oligodendrogliomalar serebral beyaz maddede bulunur ve nadiren beyin sapında veya spinal kordda görülür (44). Oligodendrogliomalar genellikle prosensefatiktir (35,46). Kedi oligodendrogliomaları nadiren ve sadece serebrumda tanımlanmışlardır (47). Astrositomalar daha çok önbeyinde ortaya çıkar, ayrıca kaudal fossa gliomalarının çoğu astrositiktir (35,46).

2.3. Koroid Pleksus Tümörleri

Köpekte, koroid pleksus tümörleri tüm primer beyin tümörlerinin %7-10'unu oluştururlar (48,49). Koroid pleksus tümörleri, koroid pleksusun nöroepitelinden köken alan nadir gliomlardır (19). Koroid pleksus tümörlerinin papilloma ve karsinoma olmak üzere iki alt tipi vardır (22,50). Her iki alt tipin koroid pleksus tümörleri lateral, üçüncü veya dördüncü ventriküllerde ortaya çıkabilirler (8,43). Bir makaleye göre, koroid pleksus tümörleri dördüncü ventrikülde ortaya çıkma eğilimindedir (22) ve lateral ventriküllerde sadece koroid pleksus karsinomları ortaya çıkar (8). Koroid pleksus tümörlerinin çoğunda, rostrakadual veya rostral kitleler ventrikülomegalie ve periventriküler ödeme neden olur. Koroid pleksus karsinomlarında meydana gelen 'damla metastazı' (beyin omurilik sıvısı (BOS) yoluyla transplantasyon) diğer ventriküler ve subaraknoid bölgelerde görülebilir, hatta meningeal karsinomatoza neden olabilir (35). Köpekte koroid pleksus tümörleri, her derece ile ilişkili artan malignite özellikleri ile birlikte derece I (koroid pleksus papillomu), derece II (atipik koroid pleksus papillomu) ve derece III (koroid pleksus karsinomu) olarak sınıflandırılır (20).

2.4. Primer MSS Lenfoma

Köpek primer merkezi sinir sistemi (MSS) lenfoması nadiren meydana gelir (51) ve tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %4'ünü oluşturur (173 vakanın 7'si) (52,53). MSS'de lenfoma en sık multisentrik lenfoma parçası olarak görülür ve primer lenfoma hayvanlarda nadiren bulunur. Küçük hayvanlarda, primer MSS lenfoması vakalarının çoğu T hücreli lenfomalardır (51). Lenfoma sıklıkla düzensiz veya belirsiz bir sınıra sahiptir (35). MSS'yi etkileyen lenfoma, kedilerde iyi bir şekilde ortaya konmuştur (54,55), lenfoma bulunan kedilerin yaklaşık %12'sinde MSS tutulumu olduğu bildirilmektedir. MSS'de lenfoma, MSS (primer MSS lenfoma) içindeki veya daha yaygın olarak çok merkezli hastalığın bir parçası olarak doğal lenfositlerin tümöral transformasyonundan sonra ortaya çıkabilir. MSS'deki lenfoma'nın en sık spinal kordu etkilediği bildirilse de (56), meningiomadan sonra kedilerde ikinci en sık görülen intrakraniyal tümördür (57). İntrakraniyal lenfomanın kesin antemortem tanısı, kraniyal boşluğa erişilememesi nedeniyle karmaşıktır ve cerrahi biyopsi veya BOS içinde lenfoma hücrelerinin görülmesini gerektirir (58).

2.5. Primitif Nöroektodermal Tümörler

Köpeklerde, primitif nöroektodermal tümör (PNET) bildirilen primer intrakraniyal tümörlerin %3'ünü oluşturur (59). PNET'ler, primer nöronal, ependimal veya glial hücre dizilerine farklılaşabilen germinal nöroepitelial

hücrelerden türetilen embriyonal tümöral büyümelemlerdir (60,61). PNET, beyin veya spinal kordda (merkezi PNET), periferik olarak kemik veya yumuşak dokularda (periferik PNET) ortaya çıkabilir (59,62). Köpeklerde PNET'ler için bildirilen diğler bölgeler arasında talamus, hipotalamus ve sol serebral hemisfer bulunur (59). Bu tümör grubu medulloblastoma ve nöroblastomaları içerir (62) ve tümörler serebellar olabilir veya olmayabilirler (60). Medulloblastoma, serebellumun dış granüler tabakasından ortaya çıkan tümörleri tanımlamak için kullanılmıştır. Tümörün nadir görülmesi nedeniyle ırk veya cinsiyet yatkınlığı, tedavi ve prognoz hakkında klinik bilgiler belirlenememiştir. Bildirilen vakalarda tanı anında tüm köpeklere kötü prognoz verilmiştir. Klinik belirtilerin ciddiyeti ve tümörlerin invaziv olması nedeniyle tedavi denenmemiştir (59). Bu tümörler malign olarak kabul edilir, büyür ve metastaz yapabilirler (63).

2.6. Hipofiz Karsinomları

Hipofiz karsinomları evcil hayvanlarda nadirdir, ancak yaşlı köpeklerde bildirilmiştir (64). Fronto-olfaktor bölgedeki tümörlerden bir tanesidir (35). Kökeni, interstisiyel dendritik hücrelerin MSS içinde bulunabildiği tek yer olan leptomeninksler veya koroid pleksus ile sınırlıdır, fokal bir subdural kitle olarak kendini gösterir (65). Yapılan bir çalışmada, köpeklerde büyük hipofiz tümörlerine bağlı nörolojik bulguların ortaya çıkmasının ortalama yaşı 11.4 ± 1.0 olarak bildirilmiştir (64). Hipofiz tümörleri endokrin hastalığı belirtilerine (hiperadrenokortiklik, akromegali) veya öncelikle MSS disfonksiyonu ile ilişkili belirtilere neden olabilir. Köpeklerde hipofiz adenomları, boyutlarına göre, mikroadenomlar içeren genişlememiş hipofizler veya makro adenomlar olarak da adlandırılan genişlemiş hipofizler olarak sınıflandırılabilir. İnsan literatüründe, hipofiz makroadenomları çapı 10 mm olan adenomlara atıfta bulunur, ayrıca insanlarda büyük hipofiz adenomları çapı 50 mm' den daha büyük olan adenomları tanımlar (66). Makroadenomlar selladan dorsal olarak genişleyebilir ve diensefalonu sıkıştırabilirler (43).

2.7. Ependimomalar

Ependimomalar köpeklerde nadir görülen nöroglial tümörlerdir (67). Ventrikülleri ve spinal kord merkezi kanalını kaplayan ependimal hücrelerden kaynaklanırlar (68). Ependimomalar intramedüller yerleşimden daha çok intrakraniyal yerleşimlidirler. Köpeklerde, sadece üç vaka MSS'nin anaplastik (malign) ependimoması olarak bildirilmiştir (67). Bunlardan ikisi omurgada (69) ve bir tanesi dördüncü ventrikülde meydana gelmiştir (70). Ependimoma soliter ventriküler kitlelerden bir tanesini oluşturur. Ependimoma lateral ventrikülün

rostral boynuzunda bildirilmiştir (normal koroid pleksustan farklıdır), intraaksiyal ve periventriküler de görülebilir (35).

2.8. Kraniyofarenjiyom

Kraniyofarenjiyom genellikle sella diyaframı üzerinde veya bazen sella turcica'da gelişen ve epitel özelliklerine sahip tümöral hücrelerden oluşan genel olarak iyi huylu bir tümördür (71).

2.9. Vasküler Hamartomlar

Sınırlı büyümeleri nedeniyle gerçek tümörler yerine gelişimsel malformasyon olarak kabul edilen vasküler hamartomlar, vasküler dokunun düzensiz ve aşırı proliferasyonu olarak tanımlanır. Veteriner literatüründe, köpek, kedi, at ve sığır beyinde vasküler hamartomlar nadiren tanımlanırken, bir köpekte, Hereford buzağında, keçi ve tayda bu tür malformasyonların tek vakaları bildirilmiştir (72). Smith ve ark., (2001), köpeklerde yaptıkları bir çalışmada hamartomların daha çok telensefalonda piriform lob'da ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (73). Hamartomlar, tümörlere benzeyen fokal malformasyonlardır ve o bölgede normalde bulunan dokuların düzensiz aşırı büyümesi ile oluşur. Hamartomlar, tümörler ve malformasyonlar arasında bir bağlantı olarak kabul edilebilir (74).

3. SEKONDER BEYİN TÜMÖRLERİ

Primer beyin tümörlerinde olduğu gibi, sekonder beyin tümörlerine çoğunlukla orta yaşlı veya yaşlı köpek ve kedilerde rastlanır. Orta ila büyük ırk dolikosefalik köpekler, nazal/frontal sinüs karsinomaları ve kalvaryal tümörler geliştirmeye eğilimlidirler. Yapılan retrospektif bir çalışmada, sekonder beyin tümörü olan köpeklerin ortalama yaşı, primer beyin tümörlerine (9.6 yıl) benzer bulunmuştur. Yaygın olarak melez ırklarda görülür, ardından Golden Retriever ve Labrador Retriever gelmektedir. Bu köpeklerin postmortem muayenesinde akciğer (%47), böbrek (%35) ve kalpte (%31) metastatik lezyonlar bulunmuştur. Olguların yarısından fazlasında toraks radyografileri anormal bulunmuştur (6,8).

3.1. Granüler Hücre Tümörleri

Granüler hücre tümörleri (GCT), evcil hayvanların nadir görülen merkezi sinir sistemi tümörleridir (75,76). Çoğu iyi huyludur ve nadiren metastaz yaparlar (77). Çoğu GCT'nin sınırları iyi bir şekilde belirlenebilmiştir. Fronto olfaktor bölgede görülen tümörlerden biridir (35). İnsanlarda intrakraniyal GCT'ler tipik

olarak sellar bölgeden kaynaklanır; nörohipofiz ve hipofiz sapından kaynaklanan en yaygın tümör olabilir. Bu tümör tiplerinin köken aldığı hücresi belirsizliğini korumaktadır. Öne sürülen kökenler arasında astrosit, pituisit (modifiye astrosit), meningeal hücre, glial hücre ve glial öncü hücreler bulunmaktadır. GCT'lerin çeşitli tümörlerin ortak bir fenotipini temsil ettiğine dair kanıtlar vardır. Astrositlerin ve granüler hücrelerin karışımı insanlarda GCT'lerde yaygın olarak bulunur. Ultrastrüktürel çalışmalar, granüler hücrenin, iki hücre tipi arasında geçiş yapıyor gibi görünen hücrelerin keşfine dayanan dönüştürülmüş bir astrositom hücrelerinden meydana geldiğini göstermektedir. Diğer türlerdeki GCT'lerin kökeni bilinmemekle birlikte, şüphelidir. İntrakraniyal GCT'lerin histolojik değerlendirmesi ve tek bir kedideki tek makale de meningeal bir kökene işaret eder (75). Granüler hücreli tümörler genellikle hemisferik veya falsine tümörler de dahil olmak üzere plak benzeri meningeal büyümelerdir (35).

3.2. Sinir Kılıfı Tümörleri

Köpekte, merkezi konumdaki sinir kılıfı tümörleri spinal sinirlerden, kraniyal sinirlerden veya sinir köklerinden kaynaklanabilirler (78). Sinir kılıfı tümörlerini nörofibrosarkom veya schwannom olarak ayırmak bazen zordur, çünkü bu tümörlerde insanlarda kullanılan adlandırmalar hayvanlarda görülen lezyonları her zaman tanımlamayabilir. Bazıları bu tür ayrık sınıflandırmanın yararlı olduğunu düşünürken, bu tümörlerin klinik davranışı, ileri histolojik sınıflandırmaya bakılmaksızın benzerdir (79). Genel olarak, nörofibrosarkom veya schwannom olarak adlandırılan periferik veya kraniyal sinir tümörleri lokal olarak invaziftir ve yavaş metastaz yaparlar. Bu tümörler proksimal olarak merkezi nöral eksene sızma eğilimindedir ve bu durum artan morbidite ve mortalite ile sonuçlanır (43). Köpekte en sık etkilenen kraniyal sinir trigeminal sinirdir. Trigeminal sinir kılıfı tümörü olan köpeklerde bildirilen klinik belirtiler arasında tek taraflı çiğneme kas atrofisi, azalmış fasiyal duyarlılık, azalmış palpebral refleks ve azalmış kornea hissi bulunur. Beyin sapı kompresyonu ile ilişkili nörolojik bulgular da ortaya çıkabilir (78). İntrakraniyal periferik sinir kılıfı tümörleri köpeklerde nispeten nadir görülen tümörlerdir (79). Malign sinir kılıfı tümörleri yumuşak doku sarkomları olarak sınıflandırılır ve genel olarak nispeten düşük metastatik potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (78).

3.3. Nazal Tümörler

Nazal tümörler bildirilen tüm köpek tümörlerinin %2 ila %5'ini oluşturur (80). Nazal tümörler paranazal sinüslere ve frontal bölgeye sekonder yayılım

ile birlikte, yaygın olarak nazal pasajların kaudal üçte ikisinde ortaya çıkarlar. Köpeklerde, nazal tümörlerin %51 ila %75'i farklı tipteki karsinomları temsil eden epitelyal kökenli iken, nazal ve paranazal sinüslerin kalan tümörlerinin çoğu bağ dokusu, kıkırdak veya kemik kaynaklı sarkomlardır (75). Klinik belirtiler arasında nazal akıntı, epistaksis, yüz deformitesi ve bazı hastalarda kafatasına yayılma nedeniyle nörolojik anormallikler (ağırlıklı olarak nöbetler) bulunur (80).

3.4. Hemanjiosarkom

Hemanjiosarkom, köpeklerde mortalitesi yüksek ve ortalama hayatta kalma süresi 3-6 ay olan, çok agresif bir tümördür. Primer tümörlerin çoğunluğu dalakta bulunur. Hemanjiosarkom agresif bir tümördür ve genellikle akciğerlere, karaciğere, beyine ve sağ atriüme metastaz yapar (81). Köpekte mezenşimal kökenli beyin metastazları sıklıkla hemanjiosarkomlardır (82).

3.5. Multilobüler Osteokondrosarom

Multilobüler osteokondrosarkom, kafatası dışındaki düz kemiklerin nadir görülen bir tümürüdür. Lezyonun yeri ve invaziv şekilde ortaya çıkmasına bağlı olarak nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Multilobüler osteokondrosarkom tipik olarak yavaş büyüyen, lokal invaziv, malign bir tümör olup marjinal eksizyondan sonra sıklıkla tekrarlanır. Kemik kenar boşlukları tümör tarafından istila edilebilirse de, çevreleyen yumuşak doku kitle içine sızmak yerine sıklıkla sıkıştırılır. Multilobüler osteokondrosarkom esas olarak yaşlı, orta ile büyük ırk köpeklerde görülür, ancak genç (83) ve küçük ırk köpeklerde de bildirilmiştir (84).

3.6. Kondrosarkom

Kondrosarkom, hem insanlarda hem de köpeklerde kemiğin ikinci en yaygın primer tümürüdür ve tüm köpek primer kemik tümörlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Kondrosarkomlu 97 köpeğin retrospektif bir çalışmasında, en sık ortalama yaşları 8.7 (dağılım: 1 ile 15 yıl) olan köpekler ve orta ile büyük ırk köpeklerin (ortalama ağırlık: 28 kg) etkilendiği ortaya konmuştur. Golden Retriever'larda kondrosarkom gelişme riski diğer tüm ırklardan 3.12 kat daha fazladır. Bu çalışmaya göre en sık yerleşim yeri nazal boşluk (%28.8), ardından kostalar (%17.5), apendiküler iskelet (%17.5), iskelet dışı bölgeler (%13) ve fasial kemikler (%9) dir. Fasial kemiklerinin kondrosarkomları mandibula, maksilla ve orbitada ortaya çıkar (85).

3.7. *Bulaşıcı Veneral Tümör*

Köpeklerde bulaşıcı veneral tümör (TVT) genellikle koital yolla bulaşan bir tümördür. Daha az yaygın olarak hastalık burun, ağız boşluğu, deri ve rektum gibi diğer yerlerin koklanması veya yalama yoluyla da bulaşabilir. Hastalığın metastazları, deneysel olarak enfekte olmuş köpeklerin yaklaşık %1,5-6'sında meydana gelmiştir. Klinik vakalarda metastaz insidansı %0-17 arasında değişmektedir. Bölgesel lenf düğümleri sık metastaz gözlenen bir bölgedir. Birkaç olguda, metastazlar beklenen drenaj bölgelerinin dışında, deride veya deri altı dokusunda bulunmuştur. Daha nadir olarak, dudaklar, oral mukoza ve periton dahil diğer bölgelerde veya tonsiller, göz, karaciğer, dalak, böbrek, akciğer ve kas sistemi gibi organlarda bulunabilirler. MSS tutulumu oldukça nadirdir; sadece altı vaka tanımlanmıştır. Daha önce tümörün ön beyinde ortaya çıktığı, intrakraniyal metastazları olan sadece birkaç vaka bildirilmiştir (86).

4. SONUÇ

Beyinde ortaya çıkan tümörler beyin fonksiyonlarını etkilemekte, beyin hayati bir önem taşıdığından ve buna bağlı nörolojik defisitler ortaya çıktığından bu hastanın hayatını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Buna bağlı olarak kedi ve köpeklerde tümörlerin sınıflandırılması ve insidansının bilinmesi izlenecek yol ve tedaviyi şekillendireceğinden önemlidir.

Kaynaklar

1. Dickinson PJ. Advances in Diagnostic and Treatment Modalities for Intracranial Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014; 28(4): 1165–1185.
2. Dolera M, Malfassi L, Bianchi C, et all. Frameless stereotactic radiotherapy alone and combined with temozolomide for presumed canine gliomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2017;16(1): 90–101.
3. Miller AD, Miller CR, Rossmeis J. Canine Primary Intracranial Cancer: A Clinicopathologic and Comparative Review of Glioma, Meningioma, and Choroid Plexus Tumors. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9: 1151.
4. Argyle DJ, Brearley MJ, Turek MM. Tumors of the Brain, Spinal Cord, Peripheral Nerves, and Special Senses. In: Brearley MJ, Argyle DJ. (Eds), *Decision Making in Small Animal Oncology*. Iowa, USA: Wiley-Blackwell, 2008: 355-369.
5. Morris J, Dobson J. *Small Animal Oncology*. 1st Edition, Oxford: Blackwell Science, 2001: 192-203.

6. Dewey CM, da Costa RC. Encephalopathies: Disorders of the Brain. In: Dewey CM. (Eds), Practical Guide to Canine and Feline Neurology. New Delhi: Wiley-Blackwell, 2016: 183-196.
7. Withrow SJ, Vail DM, Page RL. Tumors of the Nervous System. In: McEntee MC, Dewey CW. (Eds), Small Animal Clinical Oncology. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2013: 583-596.
8. Tobias KM, Johnston SA. Intracranial Neoplasia. In: Talarico LR, Dewey CW. (Eds), Veterinary Surgery Small Animal. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2012: 511-516.
9. North SM, Banks TA. Small Animal Oncology An Introduction. 1st Edition, Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 2009: 243-250.
10. Axlund TW, McGlasson ML, Smith N. Surgery alone or in combination with radiation Therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989- 2002). JAVMA. 2002; 221: 1597-1600.
11. Moore MP, Bagley RS, Harrington ML, Gavin PR. Intracranial Tumors. Veterinary Clinics Of North America. 1996; 26: 759-776.
12. Patnaik AK, Kay WJ, Hurvitz AI. Intracranial Meningioma: A Comparative Pathologic Study of 28 Dogs. Vet, Pathol. 1986; 23: 369-373.
13. Henry CJ, Higginbotham ML. Nervous System Neoplasia. In: Costes JR, Johnson GC. (Eds), Cancer Management in Small Animal Practice. Maryland Heights, Missouri: Elsevier Saunders, 2009: 186-194.
14. Boudreau CE, York D, Higgins RJ, LeCouter RA, Dickinson PJ. Molecular signalling pathways in canine gliomas. Veterinary and Comparative Oncology. 2015; 15(1): 133-150.
15. Castro DP, Jose-Lopez R, Flores FF, et all. Expression of FOXP3 in Canine Gliomas: Immunohistochemical Study of Tumor-Infiltrating Regulatory Lymphocytes. J Neuropathol Exp Neurol. 2019; 0: 1-10.
16. Withrow SJ. Tumors of the Nervous System. In: LeCouteur RA, Withrow SJ. (Eds), Small Animal Oncology. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2006: 659-671.
17. Espino L, Suarez M, Santamarina G, Vila M, Miño N, Lopez-Peña M. First report of the simultaneous occurrence of choroid plexus papilloma and meningioma in a dog. Acta Veterinaria Hungarica. 2009; 57(3): 389-397.
18. McDonnell JJ, Kalbko K, Kreating JH, Sato AF, Faissler D. Multiple Meningiomas in Three Dog. J Am Anim Hosp Assoc. 2007; 43: 201-208.
19. Cantile C, Campani D, Menicagli M, Arispici M. Pathological and Immunohistochemical Studies of Choroid Plexus Carcinoma of the Dog. J. Comp. Path. 2002; 126: 183-193.

20. Choi EJ, Sloma EA, Miller AD. Kir7.1 immunoreactivity in canine choroid plexus tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2016; 28(4): 464-468.
21. Dalton MF, Stilwell JM, Krimer PM, Miller AD, Rissi DR. Clinicopathologic features, diagnosis, and characterization of the immune cell population in canine choroid plexus tumors. *Frontiers in Veterinary Science*. 2019; 6: 1-8.
22. Hirose N, Uchida K, Matsunaga S, Chambers JK, Nakayama H. Expression of cell adhesion molecules in canine choroid plexus tumors. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2015; 77(2): 255–259.
23. Goulle F, Meige F, Durieux F, et al. Intracranial meningioma causing partial amaurosis in a cat. *Veterinary Ophthalmology*. 2011; 14: 93–98.
24. Forterre F, Tomek A, Konar M, Vandavelde M, Howard J, Jaggy A. Multiple meningiomas: clinical, radiological, surgical, and pathological findings with outcome in four cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2007; 9(1): 36–43.
25. Adamo PF, Cantile C, Steinberg H. Evaluation of progesterone and estrogen receptor expression in 15 meningiomas of dogs and cats. *AVJR*. 2003; 64: 1310-1318.
26. Motta L, Mandara MT, Skerritt GC. Canine and feline intracranial meningiomas: An updated review. *The Veterinary Journal*. 2012; 192(2): 153–165.
27. Ijiri A, Yoshiki K, Tsuboi S, Shimazaki H, Akiyoshi H, Nakade T. Surgical Resection of Twenty-Three Cases of Brain Meningioma. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2014; 76(3): 331–338.
28. Suñol A, Mascort J, Font C, Bastante AR, Pumarola M, Feliu-Pascual AL. Long-term follow-up of surgical resection alone for primary intracranial rostromentorial tumors in dogs: 29 cases (2002-2013). *Open Veterinary Journal*. 2008; 7(4): 375.
29. Cameron S, Rishniw M, Miller AD, Sturges B, Dewey CW. Characteristics and Survival of 121 Cats Undergoing Excision of Intracranial Meningiomas (1994-2011). *Veterinary Surgery*. 2015; 44: 772-776.
30. Montoliu P, Añor S, Vidal E, Pumarola M. Histological and Immunohistochemical Study of 30 Cases of Canine Meningioma. *Journal of Comparative Pathology*. 2006; 135(4): 200–207.
31. Sturges BK, Dickinson PJ, Bollen AW, et al. Magnetic Resonance Imaging and Histological Classification of Intracranial Meningiomas in 112 Dogs. *J Vet Intern Med*. 2008; 22: 586-595.

32. Karli P, Gorgas D, Oevermann A, Forterre F. Extracranial expansion of a feline meningioma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2013; 15(8): 749–753.

33. Greco JJ, Aiken SA, Berg JM, Monette S, Bergman PJ. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996– 2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2006; 229(3): 394–400.

34. Kitagawa M, Kanayama K, Sakai T. Cerebellopontine Angle Meningioma Expanding into the Sella Turcica in a Dog. *J. Vet. Med. Sci*. 2004; 66(1): 91-93.

35. Bentley RT. Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs. *The Veterinary Journal*. 2015; 205: 204-216.

36. Kostolich M, Dulisch ML. A Surgical Approach to the Canine Olfactory Bulb for Meningioma Removal. *Veterinary Surgery*. 1987; 16(4): 273-277.

37. Takeuchi Y, Ohnishi Y, Matsunaga S, Nakayama H, Uetsuka K. Intracranial Meningioma with Polygonal Granular Cell Appearance in a Chihuahua. *J. Vet. Med. Sci*. 2008; 70(5): 529-532.

38. Fages J, Oura TJ, Sutherland-Smith J, Jennings SH. Atypical and malignant canine intracranial meningiomas may have lower apparent diffusion coefficient values than benign tumors. *Veterinary Radiol Ultrasound*. 2019; 1-8.

39. Keyerleber MA, McEntee MC, Farrelly J, Thompson MS, Scrivani PV, Dewey CW. Three-dimensional conformal radiation therapy alone or in combination with surgery for treatment of canine intracranial meningiomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2013; 13(4): 385–397.

40. Adamo PF, Dubielzig R, Forrest Lisa. Canine and Feline Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Compendium*. University of WisconsinMadison. 2004; 4: 951-966.

41. Bagley RS, Silver GM, Gavin PR. Cerebellar Cystic Meningioma in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2000; 36: 415-5.

42. Cervera V, Mai W, Vite CH, Johnson V, Dayrell-Hart B, Seiler GS. Comparative Magnetic Resonance Imaging Findings Between Gliomas And Presumed Cerebrovascular Accidents In Dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 2011; 52: 33- 40.

43. Bagley RS, Gavin PR. Seizures as a Complication of Brain Tumors in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 1998; 13: 179-184.

44. Alves A, Almeida JM, Prada J, et all. Primary and secondary tumours occurring simultaneously in the brain of a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 2006; 47: 607-610.

45. Cornax I, Pluhar GE, Clark HB, O'Sullivan MG. Oligodendroglioma with Neuronal Differentiation in Two Boxer Dogs. *J. Comp. Path.* 2019; 172: 11-16.
46. Lenz SD, Janovitz EB, Lockridge K. An Anaplastic Astrocytoma (Glioblastoma) in the Cerebellum of a Dog. *Vet Patho.* 1991; 28: 250-252.
47. Dickinson PJ, Kell MK, Higgins RJ, et al. Clinical and Pathologic Features of Oligodendrogliomas in Two Cats. *Vet. Pathol.* 2000; 37: 160-167.
48. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica.* 2016; 131(6): 803-820.
49. Muscatello LV, Avallone G, Serra F, et al. Glomeruloid Microvascular Proliferation, Desmoplasia, and High Proliferative Index as Potential Indicators of High Grade Canine Choroid Plexus Tumors. *Veterinary Pathology.* 2018; 55(3): 391-401.
50. Itoh T, Uchida K, Nishi A, Shii H, Nagayoshi T, Sakamoto H. Choroid plexus papilloma in a dog surviving for 15 months after diagnosis with symptomatic therapy. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2016; 78(1): 167-169.
51. Kim NH, Ciesielski T, Kim JH, et al. Primary central nervous system B-cell lymphoma in a young dog. *Can Vet.* 2012; 53: 559-564.
52. Sisó S, Marco-Salazar P, Moore PF, et al. Canine Nervous System Lymphoma Subtypes Display Characteristic Neuroanatomical Patterns. *Veterinary Pathology.* 2016; 54(1): 53-60.
53. Synder JM, Shofer FS, Winkle TJV, Massicotte C. Canine Intracranial Primary Neoplasia: 173 Cases (1986-2003). *J Vet Intern Med.* 2006; 20: 669-675.
54. Bradshaw JM, Pearson GR, Gruffydd-Jones TJ. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. *J. Comp. Path.* 2004; 131: 112-120.
55. Zakı FA, Hurvitz AI. Spontaneous neoplasms of the central nervous system of the cat. *J small Anim. Pract.* 1976; 17: 773-782.
56. Lane SB, Kornegay JN, Duncan JR, Oliver JE. Feline Spinal Lymphosarcoma: A Retrospective Evaluation of 23 Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 1994; 8(2): 99-104.
57. Troxel MT, Vite CH, Massicotte C, et al. Magnetic Resonance Imaging Features of Feline Intracranial Neoplasia: Retrospective Analysis of 46 Cats. *J Vet Intern Med.* 2004; 18: 176-189.

58. Chang Y, Thompson H, Reed N, Penderis J. Clinical and magnetic resonance imaging features of nasopharyngeal lymphoma in two cats with concurrent intracranial mass. *Journal of Small Animal Practice*. 2006; 47: 678-681.

59. Choi US, Philippe L, Alleman AR, Kim MS, Lee KC. Cytologic and immunohistochemical characterization of a primitive neuroectodermal tumor in the brain of a dog. *Veterinary Clinical Pathology*. 2012; 41: 153-157.

60. Headley SA, Koljonen M, Gomes LA, Sukura A. Central Primitive Neuroectodermal Tumour with Ependymal Differentiation in a Dog. *Journal of Comparative Pathology*. 2009; 140(1): 80–83.

61. Nakamoto Y, Yamada A, Uchida K, Matsunaga S, Ozawa T. Case of a miniature dachshund with a primitive neuroectodermal tumor confined to the forebrain region treated with a combination of surgery and chemotherapy. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2016; 78(11): 1703–1707.

62. Mobley BC, Roulston D, Shah GV, Bijwaard KE, McKeever PE. Peripheral primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma of the craniospinal vault: case reports and review. *Human Pathology*. 2006; 37(7): 845–853.

63. Gains MJ, Leclerc MK, Bedard C. A primitive neuroectodermal tumor with extension into the cranial vault in a dog. *Can Vet*. 2012; 52: 1232-1236.

64. Puente S. Pituitary carcinoma in an Airedale terrier. *Can Vet J*. 2003; 44: 240-242.

65. Cluzel C, Aboulmali AA, Dugas S, Pey P, Olive J, Gara-Boivin C. Diffuse leptomenigeal histiocytic sarcoma in the cerebrospinal fluid of 2 dogs. *Veterinary Clinical Pathology*. 2016; 45(1): 184-190.

66. Fracassi F, Mandrioli L, Shehdula D, Diana A, Grinwis GCM, Meij BP. Complete Surgical Removal of a Very Enlarged Pituitary Corticotroph Adenoma in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2014; 50(3): 192–197.

67. Borrelli A, Mattiazzi L, Capucchio MT, et all. Cachexia secondary to intracranial anaplastic (malignant) ependymoma in a Boxer dog. *Journal Small Animal Practice*. 2009; 50: 554-557.

68. Vural SA, Besalti O, Ilhan F, Ozak A, Haligur M. Ventricular ependymoma in a German Shepherd dog. *The Veterinary Journal*. 2006; 172(1): 185–187.

69. Ueno H, Morimoto M, Kobayashi Y, Hizume T, Murayama N, Uzuka Y. Surgical and radiotherapy treatment of a spinal cord ependymoma in a dog. *Australian Veterinary Journal*. 2006; 84: 36-39.

70. Kraft SL, Gavin PR, DeHaan C, Moore M, Wendling R, Leathers CW. Retrospective Review of 50 Canine Intracranial Tumors Evaluated by Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1997; 11(4): 218-225.

71. Nagata T, Nakayama H, Uchida K ve ark. Two Cases of Feline Malignant Craniopharyngioma. *Vet Pathol*. 2005; 42: 663-665.

72. Sakurai M, Morita T, Kondo H, Uemura T, Haruna A, Shimada A. Cerebral Vascular Hamartoma with Trombosis in a Dog. *J. Vet. Med. Sci*. 2011; 73(10): 1367-1369.

73. Smith SH, Winkle TV. Cerebral Vascular Hamartomas in Five Dogs. *Vet Pathol*. 2001; 38: 108-112.

74. Stalin CE, Granger N, Jeffery ND. Cerebellar vascular hamartoma in a British Shorthair cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2008; 10(2): 206–211.

75. Avner A, Dobson JM, Sales JJ, Herrtage ME. Retrospective review of 50 canine nasal tumours evaluated by low-field magnetic resonance imaging. *Journal of Small Animal Practice*. 2013; 49: 233-239.

76. Mishra S, Kent M, Haley A, Platt S, Sakamoto K. Atypical meningeal granular cell tumor in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2011; 24(1): 192–197.

77. Barnhart KF, Edward JF, Storts RW. Symptomatic Granular Cell Tumor Involving the Pituitary Gland in a Dog: A Case Report and Review of the Literature. *Vet Pathol*. 2001; 38: 332-336.

78. Swift KE, McGrath S, Nolan MW, et all. Clinical and imaging findings, treatments, and outcomes in 27 dogs with imaging diagnosed trigeminal nerve sheath tumors: A multi-center study. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2017; 58(6): 679–689.

79. Hansen KS, Zwingenberger AL, Théon AP, Pfeiffer I, Kent MS. Treatment of MRI-Diagnosed Trigeminal Peripheral Nerve Sheath Tumors by Stereotactic Radiotherapy in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016; 30(4): 1112–1120.

80. Agthe P, Caine AR, Dobson JM, Gearth RNA, Herrtage ME, Richardson KJ. Prognostic significance of specific magnetic resonance imaging features in canine nasal tumours treated by radiotherapy. *Journal of Small Animal Practice*. 2009; 50: 641-648.

81. Chaikin P, Welihozkiy A. Hemangiosarcoma in a Dog: Unusual Presentation and Increased Survival Using a Complementary/Holistic Approach Combined with Metronomic Chemotherapy. *Case Reports in Veterinary Medicine*. 2018; 1-6.

82. Dennler M, Lange EM, Schmied O, Kaser-Hotz B. Imaging Diagnosis-Metastatic Hemangiosarcoma Causing Cerebral Hemorrhage In A Dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 2007; 48: 138-140.

83. Dernell WS, Straw RC, Cooper MF, Powers BE, LaRue SM, Withrow SJ. Multilobular Osteochondrosarcoma in 39 Dogs: 1979–1993. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1998; 34: 11-8.

84. Diamond SS, Raflö CP, Anderson MP. Multiobular osteosarcoma in the dog. *Vet. Pathol.* 1980; 17: 759-780.

85. Kim H, Nakaichi M, Itamoto K, Taura Y. Primary chondrosarcoma in the skull of a dog. *J. Vet. Sci.* 2007; 8(1): 99-101.

86. Ferreira AJA, Jaggy A, Varejo AP, et all. Brain and ocular metastases from a transmissible venereal tumour in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 2000; 41: 165- 168.