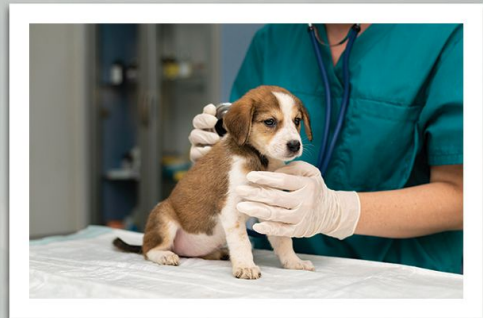
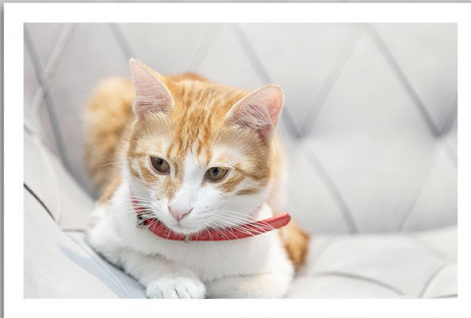


Veteriner Patolojide Güncel Değerlendirmeler

Modern Analiz,
Bulgu ve Araştırmalar

Editörler

Mehmet TUZCU
Gökhan AKÇAKAVAK



LIVRE DE LYON

2023

Veteriner Hekimliği

Veteriner Patolojide Güncel Değerlendirmeler

Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar

Editörler

Mehmet TUZCU & Gökhan AKÇAKAVAK



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Veteriner Patolojide Güncel Değerlendirmeler

Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar

Editörler

Mehmet TUZCU & Gökhan AKÇAKAVAK



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Veteriner Patolojide Güncel Değerlendirmeler; Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar

Editors • Prof. Dr. Mehmet TUZCU • Orcid: 0000-0003-3118-1054

Asst. Prof. Dr: Gökhan AKÇAKAVAK • Orcid: 0000-0001-5949-4752

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • December 2023, Lyon

e-ISBN: 978-2-38236-645-5

copyright © 2023 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 an 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

Değerli okurlar

Veteriner Patolojide Güncel değerlendirmeler; Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar adlı kitap 11 bölümden oluşmaktadır ve veterinerlik patolojisinde farklı alanlarda çalışan değerli yazarlar tarafından hazırlanmıştır. Kitapta, sığırlarda sarılıkla seyreden hastalıklar, ruminantlarda klostridial enterotoksemiler, veteriner hekimliğinde klamidy ve klamidyal hastalıklara güncel yaklaşım, evcil hayvanlarda makro ve mikro minerallere klinik-patolojik yaklaşım, hayvanlarda sitokinler ve akut faz proteinleri, kedi ve köpeklerde bakteriyel pnömoniler, sığırlarda bakteriyel abortlar, veteriner hekimlikte hepatosellüler karsinomaya genel bakış, sığır ve koyunlarda bakır yetersizliği ve toksikasyonları, küçük ruminant vebasası ile kedi ve köpeklerde akut ve kronik böbrek hastalıkları gibi güncel konular ele alınmaktadır. Bu kitabın amacı veterinerlik patolojisi hakkında güncel bilgiler sunmak ve gelecekte yapılacak olan bir takım araştırmalara ışık tutmaktır. Mevcut kitaptaki ele alınan her bölüm güncel araştırmalar ve en son bulgular ışığında ele alınmıştır. Alanında uzman yazarlar tarafından yazılan ilgili bölümler veterinerlik patolojisinde güncel gelişmeleri yakından takip eden okuyucular için faydalı bir kaynak olabileceği umulmaktadır. Kitabın hazırlanmasında katkısı bulunan tüm yazarlara teşekkür eder, keyifli okumalar dileriz.

Mesleki saygılarımızla
Prof. Dr. Mehmet TUZCU
Dr. Öğr. Üye. Gökhan AKÇAKAVAK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
BÖLÜM I. SIĞIRLARDA SARILIKLA SEYREDEN HASTALIKLAR	1
<i>Fatih Mehmet ÖZTÜRK & Mustafa ORTATATLI</i>	
BÖLÜM II. RUMİNANTLARDA KLOSTRİDİAL ENTEROTOKSEMİLER	21
<i>Osman DOĞAN & Mustafa ORTATATLI</i>	
BÖLÜM III. VETERİNER HEKİMLİĞİNDE KLAMİDYA VE KLAMİDYAL HASTALIKLARA GÜNCEL YAKLAŞIM	37
<i>İbrahim DENİZ & Ertan ORUÇ</i>	
BÖLÜM IV. EVCİL HAYVANLARDA MAKRO ve MİKRO MİNERALLERE KLİNİK-PATOLOJİK YAKLAŞIM	71
<i>Mehmet Halit ATİK & Ertan ORUÇ</i>	
BÖLÜM V. HAYVANLARDA SİTOKİNLER VE AKUT FAZ PROTEİNLERİ	107
<i>Rabia SALİK & Özgür ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM VI. KEDİ VE KÖPEKLERDE BAKTERİYEL PNÖMONİLER	137
<i>Ayşenur TURAL & Nevin TUZCU</i>	
BÖLÜM VII. SIĞIRLARDA BAKTERİYEL ABORTLAR	161
<i>Ayşenur TURAL & Nevin TUZCU & Gökhan AKÇAKAVAK</i>	
BÖLÜM VIII. VETERİNER HEKİMLİKTE HEPATOSELLÜLER KARSİNOMAYA GENEL BAKIŞ	191
<i>Ayşegül BULUT & Mehmet Burak ATEŞ</i>	
BÖLÜM IX. SIĞIR VE KOYUNLARDA BAKIR YETERSİZLİĞİ VE TOKSİKASYONLARI	215
<i>Bahadır KILINÇ</i>	
BÖLÜM X. KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI	225
<i>Özhan KARATAŞ</i>	
BÖLÜM XI. KEDİ VE KÖPEKLERDE AKUT VE KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI	235
<i>Hacer Buse SÜZER & Mehmet KARACA & Hasan Altan AKKAN & Reyda KIYICI</i>	

BÖLÜM I

SİĞİRLARDA SARILIKLA SEYREDEN HASTALIKLAR

Diseases Associated with Jaundice in Cattle

Fatih Mehmet ÖZTÜRK¹ & Mustafa ORTATATLI²

¹ (Vet. Hek.), Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
E-mail: fozturk132@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9015-3649

² (Prof. Dr.), Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
E-mail: morta@selcuk.edu.tr
ORCID: 0000-0002-3713-813X

1. Giriş

Sarılık, bilirubin ve biliverdin gibi safra renkli maddelerinin kanda birikmesi sonucu bütün organların değişik derecelerde sarı renge boyanmasıdır. Gözün sklera ve konjunktivası, aortanın intiması, omentum, mezenteriyum ve yağ dokusunda belirgin olarak dikkat çeker. Sarılık, bir diğer ismiyle ikterus, patogenezi açısından karaciğeri merkeze aldığımızda; hemolitik (prehepatik), hepatotoksik (intrahepatik) ve obstrüksiyon veya resorpsiyon (posthepatik), olmak üzere üç grupta incelenmektedir (1). Hemolitik ikterusda karaciğerde bozukluk olmayıp, eritrositlerin fazlaca hemolize olması nedeniyle sarılık şekillenir. Karaciğerdeki bozukluk sebebiyle şekillenen sarılık ise hepatotoksik sarılık olarak isimlendirilmektedir. Resorpsiyon ikterusunda da karaciğerde herhangi bir bozukluk olmayıp, safra yapımı da normaldir. Fakat üretilen safra çeşitli nedenle bağırsağa akıtılamaz ve sarılık tablosu şekillenir (2). Leptospiroz, basiller ikterohemoglobinüri, bakır toksikasyonu ve kan protozoonları sığırlarda sarılıkla seyreden başlıca hastalıklardan olup, hayvan yetiştiriciliği açısından

önem arz etmektedirler (1). Sarılık bir hastalık olmayıp, temel olarak kan ve karaciğeri etkileyen çeşitli hastalıkların neden olduğu bir semptomdur. Bu bölümde, sarılığın merkez organı olması nedeniyle önce karaciğerin anatomisi, histolojisi ve fizyolojisine değinilecek daha sonra sarılık mekanizması hakkında bilgi verilecek ve sonrasında da sığırlarda sarılıkla seyreden önemli hastalıklar anlatılacaktır.

2. Karaciğer

Karaciğer vücudun en büyük organı ve en büyük bezi olup, cavum abdominalisin ön tarafında ve sağında yer almaktadır (3,4). Sağ böbreküstü bezi, diaphragma, dalak ve mide ile komşu olan karaciğer, ruminantlarda tamamen sağ regio hypochondricada yer almaktadır. Organın facies diaphragmatica ve facies visceralis adı verilen iki yüzü bulunmaktadır. Karaciğerin sağ üst bölümünde colon ventrale'nin ve sağ böbreğin, sol parçasının üzerinde ise midenin izi bulunmaktadır (4,5).

Karaciğerin arka yüzü olan facies visceralis'in orta kısmında bulunan ve porta hepatis olarak adlandırılan geniş yarıktan; vena portae, plexus hepaticusun dalları, arteria hepatica karaciğere girer. Lenf damarları ile ductus hepaticus dexter ve ductus hepaticus sinister ise porta hepatis'den çıkarlar. Ayrıca karaciğerin arka yüzünde yer alan ve fossa vesicea felleae adı verilen çöküntüde safra kesesi yerleşim göstermektedir (4,6).

Karaciğerin alt kenarı sağa dönük şekilde ve parçalıdır, sağ ve sol kenarı ise bir değişiklik göstermez. Organ, doğum sonrasında ligamentum teres hepatis'e dönüşen vena umbilicalis ve vena cava caudalise'e uzanan venöz kanallar aracılığıyla iki loba ayrılmış vaziyettedir. Lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister adı verilen bu iki lop arasında intermedier bir lop daha yer almaktadır. Porta hepatis aracılığıyla arada kalan bu lop iki parça halindedir. Porta hepatis'in üst kısmında kalan parça lobus caudatus, alt kısmında kalan parça ise lobus quadratus olarak isimlendirilmektedir. Ruminantlarda farklı olarak karaciğerin sağ lobu tek parça şeklindedir (4,5).

Organın dış yüzünü saran ve aynı zamanda tunica serosasını oluşturan peritoneum viscerale adı verilen bir örtü bulunur. Bu katmanın hemen alt kısmında yer alan, elastik ipliklerce zengin bağ dokusu tabakası olan tunica fibrosa (Glisson kapsülü) bulunmaktadır. Bu tabaka damarların ve safra kanallarının etrafında ağ oluşturarak, loplar ve lopçuklar arasındaki intersititiumu oluşturur (4,5,7).

Karaciğerin vena portae ve vena hepatica adı verilen iki tane toplardamarı, arteria hepatica adı verilen bir atardamarı bulunmaktadır. Vena portaenin

görevi sindirim ile ilgili organlardan kanı toplayarak organa getirmektir. Vena hepaticanın görevi ise karaciğerdeki kanı vena cava caudalis'e taşımaktadır (4,8). Plexus hepaticus'tan çıkan sinirler porta hepatis'ten girerek organda dağılırlar. Parasempatik sinirler karaciğerin safra salgısını arttırmaları ve ayrıca safra kanallarının açılmasını sağlayarak safranın duodenuma'a akıtılmasını gerçekleştirir (4,5).

Histolojik olarak bakıldığında karaciğer, altıgen şeklinde lobuluslardan oluşmakta olup, lobulusun merkezinde vena centralis, çevresinde ise portal aralıklar yer almaktadır. Lobulusların periferinden merkezinde doğru iki sıralı epitel hücrelerinden oluşan, ışınal tarzda remark kordonları denilen hepatosit kordonları uzanmaktadır. Vena portae, safra duktusları ve arteria hepatica ise portal alanda yer almaktadır (7,9,10). Ayrıca sinuzoidler Kupffer hücreleri ve endotel hücreleri ile döşelidirler. Karaciğerin makrofajı olan Kupffer hücreleri kandaki bakteri ve yabancı maddeleri fagosite ederler. Sinuzoidlerin etrafındaki endotel hücrelerindeki geniş porların olduğu tabakanın alt kısmında, endotel hücreleri ile karaciğer hücreleri arasında bir aralık bulunmaktadır. Bu aralık Disse aralığı ya da perisinuzoidal aralık olarak isimlendirilmektedir. disse aralığı lenfatik damarlar vasıtasıyla, burada biriken sıvının fazlasını ortamdan uzaklaştırmaktadır (3,8,9).

Karaciğer vücudun metabolik faaliyetlerinin gerçekleştirildiği merkez olup, protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında görev almaktadır. Ayrıca karaciğerin detoksifiye edici, sentetik, katabolik, sekretorik ve ekskretorik görevleri bulunmaktadır (3,7,8).

Karaciğer toksik maddelerin detoksifikasyonu ve biyotransformasyonundan sorumludur. Safra pankreatik lipazı aktif hale getirir ve yağların emilsüyon halinde emilmelerini sağlar. Hemoglobinin parçalanma ürünlerini ve ayrıca kolesterin gibi çeşitli lipidlerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar (3,8). Depo işlevi gören karaciğer, metabolik ürünlerin gerekenden fazlasını depo ederek ihtiyaç halinde tekrar dolaşıma sunar. Vitaminlerin ve demirin depo edilmesi, kanın filtre edilmesi ve depolanması, pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde de karaciğer rol oynamaktadır (3,7,8).

3. Sarılık (İkterus)

Sığırlarda eritrositlerin ömrü yaklaşık 120-160 gün civarındadır (11). Ömrünü tamamlayan eritrositler mononükleer fagositik sistem hücreleri tarafından, makrofajlar vasıtası ile dalakta parçalanırlar ve hemoglobin açığa çıkmış olur. Hemoglobin ise bir dizi reaksiyona uğrayarak "hem"e ve "globuline" ayrılır. Hem ise oksidasyona uğrayarak ferrik demire (Fe^{+++}) dönüşür. Daha

sonrasında ise tekrardan hemoglobinin sentezine katılmak üzere transferrin yardımcı ile kemik iliğine iletilir (2).

Hem yapısında bulunan protoporfirin halkası, demirin ayrılmasıyla açılır ve bir molekül karbonmonoksit kaybederek, yeşilimtırak renkteki biliverdin pigmenti meydana gelir. Bu pigment ise sarı-turuncu renkteki bilirubin I'e dönüşür. Bilirubin I, albüminle birleşip kan dolaşımına geçerek karaciğere gelip, burada albüminden ayrılarak bir enzim vasıtasıyla karaciğer hücrelerinde glukuronik asit ile birleşerek bilirubin II formatına dönüşür. Buradan safra kesesine geçip, duktus koledokus vasıtasıyla bağırsağa akıtılır (2).

Bağırsağa gelen bilirubin II buradaki bakterilerce bir takım değişikliğe uğrayarak yapısında bulunan glukuronik asit kısmı ayrılır ve sonrasında redüksiyona uğrayarak ürobilinojen halini alır. Ürobilinojen ise oksidasyona uğrayarak geri rezorbe olmayan ürobilin, sterkobilin haline dönerek gaitaya rengini verir. Bir kısım ürobilinojen bağırsaktan genel dolaşıma katılır ve idrar ile atılır. Ayrıca idrara rengini de verir. Bir miktar ürobilinojen ise vena porta yoluyla karaciğere gelir ve bilirubin benzeri yapılara dönüşerek yeniden safra yapımında kullanılır. Bağırsak ile karaciğer arasındaki bu döngüye enterohepatik dolaşım adı verilir (2).

Bu mekanizmaya paralel olarak ikterus üç şekilde oluşmaktadır:

3.1. Hemolitik (Prehepatik, Süperfonksiyon) İkterus

Karaciğerde bir bozukluk olmayıp, eritrositlerin hemolize olmasına yol açan hastalıklarda görülmektedir. Eritrositlerin aşırı yıkımı sonucu fazla miktarda açığa çıkan bilirubin I işlenemez ve kanda birikir. Hiperbilirubinemi I oluşur. Deri, sklera ve mukozalar sarı renge boyanır. Karaciğer fonksiyonunu devam ettirdiği için safra fazla miktarda üretilir. Safra salgısının artmasına bağlı olarak idrar ve gaitada sarı-kahverengi renge boyanır. Bütün organ ve dokuların sarı renge boyanmasıyla vücutta genel bir sarılık tablosu (icterus gravis) meydana gelir (2).

Bu sarılık tipi kan protozoon hastalıkları, leptospiroz, klostridial enfeksiyonlar (*Cl. hemolyticum*), kurşun zehirlenmeleri, bakır zehirlenmeleri ve yılan zehri gibi eritrositlerin fazlaca hemolize olduğu hastalıklarda görülmektedir (2).

3.2. Hepatotoksik (İntrahepatik, Hücresel) İkterus

Karaciğer bozukluğuna dayanan bu ikterus türünde enfeksiyöz ve toksik etkilerle hepatositlerde dejenerasyon, yağlanma ve nekroz meydana gelir.

Bunun sonucunda bilirubin I karaciğerde yeterince işlenemez ve bilirubin II'ye çevrilemez, bilirubinin bağlanması ve taşınması durur (2).

Hepatotoksik sarılık, viral hepatitiser ve leptospiroz gibi enfeksiyöz hastalıklarda, kronik bakır ve inorganik maddelerle zehirlenmelerde ve karaciğer sirozu gibi hastalıklarda şekillenebilir (2,12).

3.3. Resorpsiyon (durgunluk) İkterusu

Resorpsiyon ikterusunda karaciğerde herhangi bir bozukluk olmayıp, bilirubin I, bilirubin II'ye çevrilir. Safra yapımı normaldir fakat safranın bağırsağa akıtılması çeşitli nedenlerle engellenmektedir. Nedenleri arasında karaciğer ve safra kanallarında parazit enfestasyonu, safra taşları, kolangitis, siroz, safra kanallarına tümör, apse ve kist gibi kitlelerin uygulamış olduğu basınç, safra kanalı ağzının enteritis gibi nedenlerle tıkanması yer almaktadır (2,12).

Bağırsağa akıtılmayan safra, karaciğerde toplanarak kana geçer ve dokuları sarı renge boyar. Safra olmadığı için gaita kil rengi görünümündedir. Bilirubin II böbreklerden atılabilir de burada birikerek dejeneratif değişikliklere yol açar. Safra birikimine bağlı şekillenen kolemik nefrozda böbrekler şişkin ve yeşil-kahve renkte olup, kesitinde kahverengi çizgiler göze çarpar (2).

4. Sığırlarda Sarılıkla Seyreden Önemli Hastalıklar

4.1. Leptospirozis

Leptospirozis, dünya genelinde görülebilen zoonotik karakterli bir hastalık olup, bu hastalığa *Leptospira* cinsine ait spiroketler neden olmaktadır. Kelime anlamı olarak Yunanca ince anlamına gelen “lepto” ve Latince sarmal anlamına gelen “spira” kelimelerinden türemiştir. Leptospiralardan çapı 0.1 µm, uzunluğu ise 6-20 µm arasında değişmektedir. Hareket özellikleri aksiyel iki flagella ile sağlanır. Küçük çaplı olmaları nedeniyle bu spiroketler yalnızca karanlık saha mikroskobu ile görülmektedirler (13,14).

Leptospira cinsi, patojenik suşlardan oluşan *L. interrogans* ve patojenik olmayan suşlardan oluşan *L. biflexa* olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Leptospiralardan patojenik, patojenik olmayan ve belirsiz patojenite türlerini içeren toplam 21 türü bulunmaktadır (15). Sığırlarda en sık görülen serovarlar *L. hardjo*, *L. pomona*, *L. grippotyphosa*, *L. icterohaemorrhagiae*, *L. hebdomanis*'dir. Dünya genelinde sığırlarda en fazla hastalık oluşturan serovar ise *L. hardjo*'dur (16,17).

Dünya genelinde endemik olarak görülen leptospirozda en yüksek insidans tropikal bölgelerde yağışlı mevsimde ve ılıman bölgelerde yaz mevsiminin sonlarında görülür (18,19). Hastalığın taşınmasında başlıca rezervuarlar kemirgenler ve diğer küçük memelilerdir. Bunun yanı sıra önemli enfeksiyon kaynakları arasında evcil hayvanlarda yer almaktadır. Bulaşma enfekte hayvanların dokuları ve idrarla doğrudan veya dolaylı olarak temasla gerçekleşmektedir. Dolaylı temasla hastalığın görülme sıklığı daha yaygın olup; vakaların çoğu kontamine toprak veya suya maruz kalma yoluyla ortaya çıkmaktadır. Süt inekçiliği çiftliklerinde çalışan işçiler, veteriner hekimler, mezbaha işçileri gibi meslek branşlarında görev alanlara bulaş doğrudan temasla gerçekleşebilmektedir (20,21).

Hastalığı geçiren ve semptom göstermeyen fakat enfeksiyonu taşıyan hayvanlar Leptospira etkenlerini idrarla dışarı atarlar. Su birikintilerinde canlı kalan etkenler sağlam hayvanların deri ve mukozalarındaki sıyrık, yara ve bere gibi portantrelerden vücuda girerler. Alınan bu etkenler inkübasyon döneminden (3-7 gün) sonra dolaşıma geçip üreyerek septisemiye neden olurlar. Etkenler hemolizin enzimlerini salgılayarak eritrositleri eritir. Hayvanlarda şekillenen septisemiye bağlı 1-7 gün içerisinde ölüm şekillenebilir. Bu dönemi geçiren hayvanlarda etken karaciğer, böbrek ve gebe uterus gibi sevdiği organlara yerleşir (22). Ayrıca doku bariyerini geçen organizmalar merkezi sinir sistemine ve göze ulaşırlar. Spiroketlerin bu göçü, renal korteks ve tübüler epitelyal hücre nekrozuna, pulmoner hemorajiye, ikterus ve karaciğer hasarı ile sonuçlanan hepatosit yıkımına sebebiyet veren vaskülit tablosunun şekillenmesine yol açabilmektedir. Bu spiroketlerin hastalığa neden olan mekanizmaları tam anlaşılammakla beraber potansiyel virülans faktörleri arasında toksin üretimi, immün mekanizmalar, adezinler ve diğer yüzey proteinleri bulunmaktadır (23).

Leptospiroz sığırlarda sarılık, hemoglobinüri, septisemi, anemi, organ ve dokulardapeteşiyel kanamalar, mastitis, abortus ve ölümlerle karakterizedir. Abortus, hastalık görülen sığırlarda gebeliğin 6. ayından itibaren şekillenebilmektedir. Perakut form genellikle 1-2 aylık buzağılarda görülmekle beraber, klinik belirtileri takiben 15-25 saat sonra ölüm şekillenmektedir. Enfeksiyonu atlatan hayvanlarda iyileşme süreci ise oldukça uzundur (16,17,24,25).

Hastalık sığırlarda akut septisemik form ve kronik nefritik form olarak seyretmekte olup; her iki formda da gebe hayvanlarda aborta neden olmaktadır. Akut septisemik formda hemoglobinüri, koyu kırmızı renkte idrar, hematüri görülebilir. Vücut ısısı yükselir ve şiddetli derecede anemi ve ikterus görülür. Kronik nefritik form ise akut septisemik formu atlatan hayvanlarda

görülmektedir. Böbreklerin genellikle korteksinde, küçük boz-beyaz renkte, sert kıvamlı benekler görülür (22).

Milk Drop Sendromu olarak isimlendiren akut durumda süt, kolostruma benzer bir hal almıştır. Ayrıca sarı lekeli ve yüksek somatik hücreye sahiptir. Meme dokusu çok yumuşak bir hal almıştır. Etkenin eklemlere yerleşmesiyle bazı hayvanlarda topallık görülebilmektedir (24,26,27).

L. hardjo serovarı genellikle erişkin hayvanlarda kronik leptospiroza neden olmaktadır. Aylarca sürebilen bu formda dişi ineklerde kısırılık, gebe ineklerde prematüre doğum, ölü doğum ve abortlar görülebilmektedir (16,25,26).

Nekropside ikterusa bağlı olarak organlar sarı renge boyanmış vaziyettedir. Karaciğer oldukça büyük, anemik ve yumuşak kıvamdadır. Safra kesesinin ise dolgun olduğu, içeriğinin ise koyu renkli ve kaba granüllü olduğu görülür. Serozalarda kanamalar mevcuttur. Böbrekler açık kahve renkli ve şişkin olup, kesit yüzlerinde serpilmiş vaziyette kahve-siyah renkli küçük odakların bulunduğu gözlenir (28).

Karaciğer, kalp, akciğer ve böbrekler histopatolojik değişikliklerin en fazla görüldüğü organlardır. Kupffer hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi belirgindir. İntrahepatik kolestaz mevcuttur. Böbreklerde makrofaj ve nötrofillerden oluşan hücresel infiltrasyonun bulunduğu intersitisyel nefritis en belirgin bulgulardandır. Kalp solgun olup, peteşiyel kanamalar görülmekle birlikte plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonlarının oluşturduğu intersitisyel miyokarditis, perikartda sıvı birikimi ve epikartda mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Akciğerlerde ise kanamalar ve nötrofiller dikkat çeker. Ayrıca alveollerde nötrofil ve makrofajların oluşturduğu yangısal infiltrasyon görülür. Lenf düğümleri ödemli ve hemorajiktir. Dalak büyümüş ve koyu renkli bir hal almıştır. Abort durumlarında ise abort fötüsün plesantası ödemli ve kalındır. İskelet kaslarında kas liflerinin fokal nekrozu ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir (17).

Hastalığın tanısı makroskobik ve mikroskobik lezyonların saptanması, bakteriyolojik kültür, serolojik testler ve vücut sıvılarının karanlık saha ile ya da floresan antikor tekniği ile incelenmesi sonucunda leptospiraların saptanması yoluyla konulabilmektedir (29). Ayrıca anilin boyalarla iyi boyanmayan bu bakteriler, gümüşleme (Fontana, Levaditi) ve Giemsa boyama yöntemleri kullanarak demonstre edilebilirler (30).

Leptospiroza karşı bağışıklık çoğunlukla humoral olup, pasif transfer yalnızca antikolar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Sığırlarda streptomisin gibi antibiyotiklerin kullanımı ile salgının ilerlemesini durdurmak mümkün olsa da tedavilerin çoğunda olumlu bir etkiye sahip değildir (29).

4.2. Basiller İkterohemoglobinüri

Sığırlarda sarılıkla seyreden bir diğer önemli hastalık basiller ikterohemoglobinüridir. Bu hastalığın etkeni *Clostridium haemolyticum* olup, *Clostridium novyi*'nin toksijenik tipi olarak kabul edilir. Bu etken lesitinaz özelliğinde olan beta toksinini salgılayarak hepatositlerde nekroza ve ayrıca eritrositlerde hemolize neden olur (7,8).

Hayvanlar sporları sindirim yoluyla vücutlarına alırlar. Sağlıklı hayvanların karaciğerlerinde bu sporlar bulanabilirler. Hastalığın şekillenmesi için; dokuda latent sporların bulunması, bu sporların aktif hale gelebilmesi için de anaerob bir ortam olması ve hayvanların bağışık olmaması gerekir. Bu ortam *Fasciola hepatica* ve diğer parazit larvalarının göçleri esnasında oluşur ve bu göçler sırasında oluşan tünellerde mikroorganizmalar üreyerek toksin üretirler. Parazitlerin bu göçleri sırasında oluşan tünellerin çevresinde nötrofiller, eozinofiller ve nekrotik hepatositlerden oluşan nekrotik alanlar ve bu tünellerin etrafında koagülasyon nekrozu alanları bulunur (31).

Fasciola hepatica'nın bulunmadığı bölgelerde bu hastalık sporadik bir seyir göstermektedir. İntravasküler hemoliz sonucu şekillenen anemi, ikterus ve hemoglobinüri hastalığın klinik belirtilerindedir. Nekropside ise karaciğerin kapsulasının altında ve diaframatik yüzünde büyük ve genellikle tek adet olan nekroz alanı görülür (12). Bu lezyonların spontan vakalarda portal tromboz sonucu şekillenen infarktüs olduğu, bazı endemik vakalarda ise trombozların vena sentraliste görüldüğü ve bu durumun lezyonun sebebi değil sonucu olduğu belirtilmiştir (7,8,32).

Şiddetli anemi görülmekle birlikte, böbrekler hemoglobinüriden dolayı kahverengi veya kırmızı benekli bir hal almıştır. İdrar ise şarap rengindedir. Fibrinonekrotik peritonitis tablosu da bazen görülebilmektedir (12).

4.3. Bakır Toksikasyonu

Bakır (Cu), doğada toprak, su ve düşük miktarlarda havada bulunan; insanlar, hayvanlar ve bitkiler tarafından dışardan alınması zorunlu iz elementlerdendir (33).

Bu element canlı organizmada biyolojik olayların çoğunda rol alan pek çok enzimin yapısında bulunmaktadır. Sitokrom c oksidaz, dopamin beta hidroksilaz, lizil oksidaz, bakır-çinko süperoksit dismutaz ve tirozinaz bu enzimlerdendir. Bakırın vücutta en yoğun bulunduğu organ ise karaciğerdir. Demir, molibden, fosfor, çinko, kalsiyum ve C vitamini bakır emilimini bozabilmektedir (34).

Bakır zehirlenmesi, bu elementin vücuda alınımı ve atılımı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Bu metabolizmayı değiştiren çeşitli faktörler bakırın emilimini ya da tutulmasını artırarak bakır toksikasyonuna neden olabilmektedir. Beslenmeyle bakırın fazlaca alınması veya safra vasıtasıyla atılımının azalması toksikasyonun temel nedenleri arasında yer almaktadır. Karaciğerde biriken bakır elementi hepatositlerde hasara neden olur (35).

Yüksek reaktif yapısında olan bakır, serbest iyon halinde hücre içinde bulunduğu zehirli olmaktadır. Ayrıca bu elementin bir (Cu^+) ve iki (Cu^{+2}) değerlikli formları oksidasyon redüksiyon tepkimelerine girerek hidroksil radikallerinin miktarını arttırmaktadır. Meydana gelen oksidatif stres ise hücrelerde hasara sebebiyet vermektedir (36).

Karaciğerde fazla miktarda biriken bakır zehirlenmeye neden olur. Karaciğerin tolerans seviyesinin üzerine çıkıldığında, tolere edilemeyen bakır kan dolaşımına geçer. Dolaşımda serbest halde gezen bakır, alyuvarların zarlarında hasara ve hemoliz olmaları sonucu hemoglobineye neden olmaktadır. Hücrelerde meydana gelen oksijen azlığı karaciğerde sentrilobüler nekroza ve bakır salınımına neden olur. Fazla miktarlarda dolaşımda bulunan bakır böbreklerde birikir (37).

Bakır zehirlenmesi akut ve kronik şekilde görülmekle beraber akut zehirlenme vakaları nadirdir. Antihelmintik ilaçlar, yanlış rasyon uygulamaları ve mineral karışımları ile beraber fazla miktarda çözünür bakır tuzlarının uygulanmasından sonra akut zehirlenmeler görülebilir. Kronik bakır zehirlenmesi ise primer ve sekonder olmak üzere iki farklı şekilde görülür. Primer kronik toksikasyon uzun süre ve fazla miktarlarda bakır alımına bağlı şekillenir. Sekonder kronik toksikasyon ise karaciğerde mevcut olan hasar veya hasara neden olan bitkilerin sürekli tüketilmesi sonucu şekillenir (38).

Sekonder kronik toksikasyonda vücuda alınan bakır miktarı fazla olmasa da karaciğerdeki anormal metabolizasyon nedeniyle bakır birikimi şekillenir (39). Akut zehirlenme, genç buzağılarda 20-100 mg/kg, olgun sığırlarda ise 200-800 mg/kg bakır alımı sonucu şekillenir. Hayvanların su içtikleri nehir ve akarsulardaki endüstriyel atıklar ve otladıkları bitkilerde bulunan bakır içerikli pestisit ve fungusitler hastalık için tehlike oluşturan kaynaklardır (38).

Sığırlarda akut zehirlenmelerde mide bağırsak yangısına bağlı ağrı, ishal ve sıvı elektrolit kaybı meydana gelir. Abomazumda erozyon ve ülserasyon mevcuttur. Hayvanlarda iştahsızlık ve depresyon görülür. Gastrointestinal hastalık geçse de üçüncü günden sonra hemoliz ve hemoglobinüri şekillenir.

Sonrasında gelişen böbrek yetmezliği sebebiyle hayvanlar ölür (40). Kronik zehirlenmelerde ise hayvanlarda durgunluk, halsizlik ve sürüden ayrılma görülür. İştah oldukça azalmıştır. Hayvanlarda mukuslu ve fena kokulu ishal vardır. Rumen hareketleri durmuştur. Hemoglobüri ve sarılık görülür. Solunum ve kalp atım sayısı hızlanmıştır. Hayvanlar yere uzanır vaziyettedirler ve bu olayları takiben ölüm şekillenir (41).

4.4. Kan Protozoonları

4.4.1. Anaplasmosis

Anaplasmosis, keneler ve sokucu sinekler aracılığıyla sığır, yabani ruminantlar, koyun, keçi, karnivorlar ve insanlara bulaşan yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır (42). Anaplasma cinsi protozoonların eritrositlere yerleşmesiyle seyreden bu hastalığın etkenleri arasında; *A. bovis*, *A. centrale*, *A. marginale*, *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* yer alır (43).

Sığırlarda anaplasmosise neden olan etkenler *A. marginale*, *A. bovis*, *A. phagocytophilum* ve *A. centrale*'dir. İçlerinden en yüksek patojeniteye sahip olan türler *A. centrale* ve *A. marginale*'dir. Ergin hayvanlara oranla buzağılar *A. marginale* enfeksiyonuna karşı daha dirençlidirler (44,45).

Hayvanlara hastalığın bulaşmasında İxodidae ailesinde bulunan çeşitli kene türleri rol alırken, *Stomoxys* ve *Tabanus* türü kan emici ve sokucu böcekler ve sinekler de bulaşmada rol oynarlar. Ayrıca kontamine iğne ve aletlerin kullanılması, kastrasyon, boynuz kesme ve kan nakli gibi iatrojenik yolla bulaş da söz konusudur. Bunların yanı sıra transplasental bulaşma nadirdir (46,47).

Bu organizmalar eritrositlerin içerisinde yerleşim gösteren, yuvarlak, yaklaşık 0.3-1.0 µm çapında olan ve morfolojik ayrıntıları belirgin olmayan noktacık şeklindedirler. *A. marginale* eritrositlerin duvarında ya da eritrositlerin duvarına yakın yerleşim gösterir. *A. centrale* ise eritrositlerin merkezinde ya da merkezine yakın yerleşim gösterir. Hastalığın seyrinin şiddetli olduğu vakalarda eritrositlerin içerisinde 6-7 etken bulunurken, daha hafif seyirli vakalarda eritrositlerin içerisinde 1-2 etken bulunur (48).

Anaplazmaların enfekte ettiği eritrositler retiküloendotelial sistemin hücreleri tarafından dalak ve kemik iliğinde fagosite edilirler. Eritrositlerin bu ekstrasvasküler hemolizine bağlı olarak hayvanlarda anemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu hemolize bağlı olarak hemoglobüri ve hemoglobinemi şekillenmeden sarılık meydana gelebilmektedir (49).

Perakut seyreden formlarda aniden yükselen ateş ve takiben ölüm şekillenebilir. Akut ve kronik formlarda ise; durgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, süt veriminde azalma, yüksek ateş, kaslarda titreme, mukozalarda solgunluk ve ilerleyen süreçte ise hafif bir sarılık şekillenebilir. Ayrıca konstipasyonla başlayıp, ilerleyen dönemlerde diare, solunum güçlüğü, gebe hayvanlarda abortus ve sonrasında hipoksiye bağlı ölüm görülmektedir. Bu hastalık *Theileria* ve *Babesia* ile beraber seyredebilir ve bu durumda klinik tablo daha da ağır bir hal almaktadır (43,50,51).

A. marginale kilo kaybı, ateş, iştahsızlık, boğada fertilitenin düşmesi ve sarılığa neden olur. Bir yaşından küçük hayvanlar hastalığa nispeten daha dirençliyen, 36 aylıktan daha büyük sığırlar %30-%50 vaka ölüm oranı ile hastalıktan önemli derecede etkilenirler. *A. phagocytophilum* ise granülositleri enfekte ederek; depresyon, ateş, iştahsızlık, bacaklarda ödem, sarılık, ataksi ve peteşilere neden olur. *A. bovis* de mononükleer hücreleri enfekte ederek benzer semptomlara neden olurlar. Fakat abort ve ölüm ender olarak görülmektedir (29).

Teşhis, akut enfeksiyonlarda hematolojik bulgular ve klinik belirtilerin yanı sıra giemsa boyama yöntemi kullanılarak boyanmış preparatlarda etkenin eritrositler içerisinde mikroskopik olarak görülmesiyle yapılmaktadır. Gelişme döneminde kolaylıkla görülebilen etkenler taşıyıcılık ve inkübasyon döneminde görülmez. Kronik enfeksiyonlarda ise etkenin mikroskopik muayene yöntemiyle teşhisi oldukça zordur (48). Bu sebepten serolojik ve moleküler yöntemlerle etken tayini yöntemine başvurulması gerekmektedir. ELISA, komplement fikzasyon, indirekt floresan antikor testi (IFAT) gibi serolojik yöntemler kullanılmaktadır. PCR ve diğer moleküler yöntemler ise serolojik yöntemlere kıyasla yüksek duyarlılık ve etkinliğe sahip bir yöntemdir (49).

Hastalığın tedavisinde tetrasiklin grubu antibiyotikler kullanılmakla birlikte; antianemik ilaçlar, karaciğer koruyucu preparatlar, kardiyotonikler gibi destekleyici tedavi protokolleri de uygulanmalıdır (49).

4.4.2. Babesiosis

Halk arasında “Ağrık”, “Ağrıma”, “Sarılık” gibi isimlerle bilinen bu hastalık, Babesiidae ailesine bağlı türlerce oluşturulmaktadır. Tropik ve subtropik bölgelerde, keneler tarafından nakledilen zoonotik karakterli bir kan hastalığıdır. Vektörlüğünü yapan ixodid keneler, patojeni transstadial ve transovarial olarak alt soylarına, bunlar da kan emerken duyarlı konaklara naklederler (52).

Babesia türleri, eritrositlerin içerisinde yerleşim gösterip, büyüklükleri 1-5 µm arasında türe göre değişiklik göstermektedir. Yuvarlak, oval, amoboid ve tek ya da çift armut şeklinde görülebilirler. Sığırlarda babesiosise neden olan etkenler: *Babesia bigemina*, *B. bovis*, *B. major*, *B. divergens*'dir. Ayrıca *B. occultans*, *B. jakimovi* ve *B. ovate* türleri de sığırlarda görülebilmektedir (52).

Babesiosisin patogenezinde konağın plazma bileşiminde değişiklikler meydana gelir. Aktif kallikrein ve kinin düzeyi artıp, kininojen seviyesi azalır. Bunun neticesinde damarlarda dilatasyon, kan akımında yavaşlama şekillenir. Kılcal damarların duvarlarında bozulmalar şekillenir ve damar duvarlarının geçirgenliği artar. Fibronektin ve konglutinin seviyelerinde azalma sebebiyle eritrositlerde kümelenmeler ve kapiller damarlarda tıkanmalar meydana gelir. Plasminojen azalırken, fibrinojen ile ilgili ürünler artar. Bunun sonucunda koagülasyon bozuklukları ve eritrosit birikimi şekillenir. Bu tür değişiklikler daha çok eritrositlerin kümelenerek damarları tıkadığı *Babesia bovis*' de görülür. *Babesia bigemina* ve *Babesia divergens* enfeksiyonlarında ise bu kapillar blokaj gözükmez. Bu enfeksiyonlarda en önemli patolojik etki eritrositlerde meydana gelen hasardır. Kinin ve benzeri maddeler eritrositlerin yüzeyindeki ozmotik geçirgenliği bozarak lize eder. Şiddetli patogenezin şekillenmesinde bir diğer faktör ise özellikle genç danaların dirençli olmasında etkili olan ve birçok hücre içi patojene karşı koruyucu immünitede rol alan tümör nekrozis faktör alfa, interferon gama ve nitrik oksiti içeren mediatörlerle ilgilidir (52).

Klinik belirtiler etkenin vektörler tarafından konakçıya geçmesini takiben 9-12 gün içerisinde şekillenir. Babesiosise bağlı ortaya çıkan klinik belirtilerden ilki eritrosit yıkımı sonucu şekillenen anemi ve 41,5-42°C'ye kadar çıkabilen yüksek ateştir. Anoreksi ve ruminal atoniyle beraber, hayvanlarda tedirginlik, gölge alanlara kaçma, sürekli yerde yatma isteği gibi belirtiler ortaya çıkar. Hayvanların tüyleri bozuk ve karışmış bir görünümde olup, nefes alıp vermede güçlük ve taşikardi görülür. Kırmızı renkte olan müköz membranlar anemiye bağlı olarak solgunlaşır. Anemi çok hızlı şekillenir ve eritrositlerin yaklaşık %75'i birkaç gün içerisinde yıkıma uğrar. Buna bağlı olarak hemoglobinemi ve hemoglobinüri şekillenir. Hayvanlarda kilo kaybı ve süt veriminde azalmalar görülür. İkterus tablosu ortaya çıkar. Kan sulu ve akıcı kıvamlı olup, akut vakalarda 4-8 gün içerisinde ölüm görülebilir. Mortalite %50-90 arasında değişmektedir. Kronik olgularda genellikle hemoglobinüri görülmez ve ateş çok yüksek değildir (52).

Dalak ve lenf yumruları hemoglobinemi ve ödem neticesinde büyümüş ve siyah renklidir. Karaciğerin sinüzoidleriyle, dalak ve lenf nodüllerinin sinüslerini

histiyositler doldurarak bu organların hiperplazi ve hipertrofiye uğramalarına sebebiyet verir. Böbreklerde renal tubuller ve glomeruluslar hemoglobin ile doludur. Renal tubullerden geri emilemeyen hemoglobinin fazlası idrara geçer. Ayrıca böbrek siyah renkli ve büyümüştür. Serebral formda ise perineural, perivasküler ve intersitisyel ödem vardır (52).

Hastalığın teşhisi perifer kandan yapılmış ve Giemsa ile boyanmış preparatların mikroskopik muayenesinde etkenin eritrositler içerisinde görülmesiyle olur. Tür teşhisinde ise etkene karşı oluşan antikorların belirlendiği IFAT, ELISA vb. gibi serolojik yöntemler veya etkenin DNA'sının araştırıldığı PCR gibi moleküler yöntemler kullanılmaktadır (52).

Tedavide ise sığırlarda amicarbalide isothionate, diminazene aceturate ve quinuronium sulphate kullanılmakta olup son yıllarda imidocarb dipropionate kullanılmaya başlanmıştır (52).

4.4.3. Theileriosis

Protozoal bir hastalık olan Theileriosis' e, Ixodidae ailesine mensup keneler tarafınca nakledilen, obligat hücre içi parazitlerden Theileria türleri neden olmaktadır. Sığır yetiştiriciliğinde önemli ekonomik kayıplara neden olan bu enfeksiyon tropikal ve subtropikal iklim kuşağında yaygın olarak görülür (53).

Hastalık özellikle kültür ırkı sığırlarda yavru atma, süttten kesilme ve yüksek oranda ölümlerle birlikte, erişkinlerde et verimliliğinde düşüş ve genç hayvanlarda gelişimin yavaşlaması gibi önemli kayıplara yol açar. Türkiye'de sığırcılığın önemli problemlerinden biri olan bu hastalık, her iklim bölgesinde görülebilmektedir (54).

Hayvanların perifer kanında, eritrositler içerisinde oval, küçük yuvarlak, halka, armut, çomak, çubuk, batone, anaplasmod ve yüzük şeklinde bulunurlar. Eritrosit içindeki bu yapılar piroplasm form olarak isimlendirilir. Büyüklükleri 1-2 µm arasında değişen bu etkenler Babesia'lara göre daha küçüktürler. Parazitin doku formu olan şizontlar ise dalak ve lenf yumruları başta olmak üzere histiyosit, monosit ve lenfositlerde yuvarlak ve düzensiz şekillerde bulunurlar (54).

Sığırlarda altı Theileria türü bulunmaktadır. Bunlar: *T. annulata*, *T. mutans*, *T. velifera*, *T. parva* ve *T. taurotragi* ve *T. sergenti/buffeli/orientalis*' dir. Doğu sahil humması etkeni olan *T. parva* ve tropikal theileriosis etkeni olan *T. annulata* en patojen iki türdür. Bu iki tür sığırlarda yüksek morbidite ve

mortalite ile seyreden, lenfoproliferatif karakterde hastalıklara neden olurlar. Bahsedilen bu iki tür haricindeki türler apatojen ve daha az patojen türler olarak tanımlanmaktadır. *T. mutans* ise bazı araştırmacılar tarafından patojen (55), bazı araştırmacılar tarafından ise apatojen tür olarak tanımlanmaktadır (56,57).

Theileria etkeni, keneler tarafından enfekte hayvanlardan kan emerek alınır. Keneler gelişme safhasındayken bu etkenleri aldıktan sonra gömlek değiştirerek takip eden gelişme safhasındayken kan emdiği başka bir hayvana naklederler. Özetle Theileria etkenleri kenelerin gelişimi esnasında safhadan safhaya (transstadial) aktarılır ve her safhada keneler hayvanlardan kan emerken de başka bir hayvana nakledilirler (54).

Hastalığın klinik bulguları Theileria türlerine göre değişiklik göstermekle beraber genellikle yüksek ateş, özellikle vektör kenelerin kan emdiği bölgeye en yakın lenf yumrularında şişkinlik, başı yere doğru eğme, kulakların sarkması, gözyaşı, salya ve seröz burun akıntısı, rumen hareketlerinde azalma, mat görünümde ve düzensiz kıl örtüsü, sallantılı yürüyüş, kas titremeleri, soluk alıp vermede güçlük, iştahsızlık, süt veriminde düşüş, anemi ve ikterusdur (58). Sinirsel semptomlar nadir olarak görülebilir. Akut enfeksiyonlarda hastalık genellikle ölümle sonuçlanır. Hasta hayvanlar semptomları takiben 8-15 gün içerisinde ölürler. Subakut formda ise semptomlar akut formdakine benzer seyretmekle birlikte hastalar genellikle iyileşirler. Fakat gebe hayvanlarda yavru atma görülebilir. Kronik formda ise hayvanlarda dört hafta sonra iyileşme görülebilmekte, bazı durumlarda ise hastalık akut forma dönüp iki gün içerisinde ölüm şekillenebilmektedir (54).

Theileriosis'den ölen hayvanlarda subkutan dokulara yayılmış vaziyette kanamalar, süperfisizyal lenf düğümlerinde kanamalar ve büyüme görülür. Larinks ve trakede köpüklü sıvı mevcuttur. Akciğer ödematöz ve şişkindir. Karaciğer gevrek bir kıvamda, büyümüş ve yüzeyinde gri-beyaz renkte nekroz alanları görülür. Safra kesesi duvarı kalınlaşmıştır. Dalak ödemli ve şişkindir. Böbrek yüzeyinde peteşiyel kanamalar ve bazen gri-beyaz renkte küçük odaklar görülebilmektedir. Ayrıca böbrek büyümüş vaziyettedir. İdrar kesesinde ekimozlar mevcuttur. Abomazumda zimba ile delinmiş vaziyette görünen nekrotik ülserler vardır. Kalpte kanamalarla birlikte kalp kasında yumuşama görülebilir (54).

Histopatolojik olarak lenf yumrularında yangı, hemoraji ve nekrozlar, karaciğerde hepatositlerde dejenerasyon, kanama ve nekroz alanları, nekroz alanları etrafında çevrelenmiş mononükleer hücre infiltrasyonları, abomazumda ülserler, böbreklerde intersitisyel nefritis, akciğerde bronkopnömi ve ödem,

timusta hemoraji ve hücre infiltrasyonları, kemik iliğindeki lenfositlerde artış görülür (59).

Teşhis klinik bulgularla birlikte parazitin direkt olarak tespiti ve perifer kandan veya lenf yumrularından alınan örneklerden hazırlanmış frotilerin Giemsa boyama yöntemiyle boyanarak etkenlerin görülmesi ile yapılmaktadır. Bunun yanı sıra ELISA, CFT, IFA, ISA, IHA gibi serolojik yöntemler de kullanılmaktadır. Son zamanlarda ise PCR gibi çeşitli moleküler yöntemler de *Theileria*'nın teşhisinde kullanılmaktadır (54).

Tedavide ise etiyolojik ve semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Halofuginone lactate, primaquine phosphate, parvaquone kullanılmakla birlikte en yüksek etki ve en az yan etkiye sahip ilaç olarak buparvaquone önerilmektedir. Sekonder enfeksiyonları önlemek amacıyla oksitetrasiklin grubu antibiyotikler, sıvı tedavisi, mineral içeren preparatlar kullanılabilir (54).

5. Sonuç

Sarılık, mekanizması itibariyle hemolitik (prehepatik), hepatotoksik (intrahepatik) ve obstrüksiyon veya resorpsiyon (posthepatik) sarılık olmak üzere üç farklı yolla şekillenebilen ve pek çok hastalığın klinik yansımaları oluşturan önemli bulgulardan biridir. Gerek insan hekimliği gerekse veteriner hekimliği açısından önem arz eden hastalıkların teşhisinin konulmasında çok dikkat çekici bir semptomdur.

Sığırlarda süt veriminde azalma, kondisyon kaybı, yavru atma ve ölüm gibi ciddi kayıplara sebebiyet veren hastalıkların bazılarında hayvanlarda sarılık şekillenmektedir. Leptospirozis, basiller ikterehemoglobinüri, bakır zehirlenmesi ve kan protozoonları gibi sarılıkla seyreden bu hastalıklar; hem hayvan sağlığına tehdit teşkil etmesi hem de önemli kayıplara sebebiyet vermesi nedeniyle veteriner hekimlerce dikkat edilmesi gereken hastalıkların başında gelmektedir.

Kaynaklar

1. Erer H, Kıran MM, Çiftçi MK. *Veteriner Genel Patoloji*. 3 ed. 2009:110-111.
2. Yılmaz A. Dejenerasyon-Nekroz. In: *Veteriner Temel Patoloji*. Ankara. Ayban Matbaacılık. 2008:244-249.
3. Guyton AC, Hall JE. *Medical Physiology. Tercüme: Gökhan N. Çavuşoğlu H: Tıbbi Fizyoloji. Millet Cad. No.119. Çapa /İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi.1989: 859-864.*

4. Bahadır A, Yıldız H. *Veteriner Anatomi. Güven Mücellit Matbaacılık Ltd. Şti. Bağcılar- İstanbul. 2010; 241-244.*

5. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. *Veterinary Anatomy. Saunders Elsevier. Riverport Lane, St Luis, Missouri 63043. 2002: 677-698.*

6. Budras KD, Wünsche A. *Veterinary Anatomy. Tercüme: Beşoluk K: Veteriner Anatomi Atlası. Medipres Matbaacılık Ltd. Şti. Malatya. 2009; 81-83.*

7. Milli ÜH, Hazıroğlu R. *Veteriner Patoloji. Ankara. Tamer Matbaacılık. 1997:1. Cilt. 143-204.*

8. Metin N. *Veteriner Patoloji Bölüm I. Aydın. Tuna Matbaacılık. 2011: 82-112.*

9. Eurell JA, Frappier BL. *Dellmann's textbook of veterinary histology. John Wiley & Sons; 2013.*

10. Ertan O. Mezbahada kesilen sığırlarda karaciğer lezyonları üzerine histopatolojik bir çalışma. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi. 2010;4(2):97-104.*

11. Turgut K. *Veteriner klinik laboratuvar teşhis. Bahçıvanlar basım sanayi AŞ. 2000:44-78.*

12. Çiftçi MK, Ortatatlı M, Erer H, Hatipoğlu F, Özdemir Ö. *Veteriner Sistemik Patoloji I. Cilt (Sindirim-Solunum).Konya. Selçuk Üniversitesi Basımevi. 2017:72-114.*

13. Adler B, de la Peña Moctezuma A. *Leptospira and leptospirosis. Veterinary microbiology. 2010;140(3-4):287-296.*

14. Goldstein SF, Charon NW. *Motility of the spirochete Leptospira. Cell motility and the cytoskeleton. 1988;9(2):101-110.*

15. Tappero J, Ashford D, Perkins B. *Principles and practice of infectious diseases Leptospira species (leptospirosis). Philadelphia, Churchill Livingstone: GL Mandell, JE Bennett, and R. Dolin (ed.); 2000.*

16. Jones TC, Hunt RD, King NW. *Veterinary Pathology. 6th Edition, Lippincott Wilkins,. 1997:467-469.*

17. Levett PN. *Leptospirosis. Clinic Microbiol Rev. 14, 2. 2001:296-326.*

18. Duarte JL, Giatti LL. *Leptospirosis incidence in a state capital in the Western Brazilian Amazon and its relationship with climate and environmental variability, 2008-2013. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2019;28*

19. Hinjoy S, Kongyu S, Doung-Ngern P, et al. *Environmental and behavioral risk factors for severe leptospirosis in Thailand. Tropical medicine and infectious disease. 2019;4(2):79.*

20. Goarant C. *Leptospirosis: risk factors and management challenges in developing countries. Research and reports in tropical medicine. 2016:49-62.*

21. Chin VK, Basir R, Nordin S, Abdullah M, Sekawi Z. Pathology and host immune evasion during human leptospirosis: a review. *International Microbiology*. 2020;23:127-136.
22. Çiftçi MK, Hatipoğlu F. Hematopoietik Sistem. In: Veteriner Sistemik Patoloji II. Cilt (Sinir-Kardiyovasküler-Hematopoietik-Üriner-Dişi Genital-Erkek Genital-Deri), Ed. H. Erer, M.K. Çiftçi, Güler Ofset. 2018:109-112.
23. De Brito T, Silva AMGd, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018;60
24. Arda M, Aydın N, Ilgaz A, et al. *Spiroketler*. In: *Özel Mikrobiyoloji*, Ed. Arda M, Medisan, Ankara. 1997:257-274.
25. Hazıroğlu R, Milli ÜH. *Veteriner Patoloji, Cilt II, Ed: Hazıroğlu R, Milli ÜH, Tamer Matbaacılık, Ankara*. 2001:433-538.
26. Bolin C. Leptospirosis in cattle: disease review and update. Proceeding of the NAVC. North American Veterinary Conference. 2005:8-12.
27. Scott P. Leptospirosis in cattle. *National Animal Disease Information Service Erişim tarihi*. 2018;
28. Thompson JC, Manktelow B. Pathogenesis of renal lesions in haemoglobinaemic and non-haemoglobinaemic leptospirosis. *Journal of comparative pathology*. 1989;101(2):201-214.
29. Songer JG, Post KW. *Veterinary microbiology-E-book: bacterial and fungal agents of animal disease*. Elsevier Health Sciences; 2004:248-327.
30. Lucheis S, Ferreira Jr R. Ovine leptospirosis in Brazil. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2011;17:394-405.
31. Balkaya İ, Kapakin KAT, Atasever İ. Fasciola hepatica ile doğal enfekte sığır karaciğerlerinin morfolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2010;5(1):7-11.
32. Stalker M, Hayes M. Liver and biliary system. *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals*. 2007;2:297-388.
33. Haki K. Veteriner hekimliği alanında civa, kurşun, kadmiyum, arsenik ve bakır toksikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*. 2016;2(3):30-7.
34. Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2003;189(1-2):147-163.
35. Nederbragt H, Van den Ingh T, Wensvoort P. Pathobiology of copper toxicity. *Veterinary Quarterly*. 1984;6(4):179-235.

36. Sandstead H, AU WE, Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, Friberg L. Handbook on the toxicology of metals. *Nordberg, GF, Fowler, BA, Nordberg, M, Friberg, LT, Eds.* 2007:525-46.

37. Moeller RB. Copper. In: Plumlee K, ed. *Clinical Veterinary Toxicology. 1st ed. Missouri: Elsevier Inc; 2004. p.195-7.*

38. Kerr L, McGavin H. Chronic copper poisoning in sheep grazing pastures fertilized with swine manure. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 1991;198(1):99-101.

39. Anchordoquy JM, Anchordoquy JP, Nikoloff N, Pascua AM, Furnus CC. High copper concentrations produce genotoxicity and cytotoxicity in bovine cumulus cells. *Environmental Science and Pollution Research.* 2017;24(24):20041-20049.

40. Cutlip R. Book Review: Jensen and Swift's Diseases of Sheep. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 1988.

41. Scott PR, Penny CD, Macrae AI. *Cattle Medicine. London: Manson Publishing Ltd; 2011.*

42. da Silva JB, da Fonseca AH, Barbosa JD. Molecular characterization of *Anaplasma marginale* in ticks naturally feeding on buffaloes. *Infection, Genetics and Evolution.* 2015;35:38-41.

43. Kahn CM, Line S. *The Merck veterinary manual.* vol 2825. Merck Kenilworth, NJ; 2010.

44. Fereig RM, Mohamed SG, Mahmoud HY, et al. Seroprevalence of *Babesia bovis*, *B. bigemina*, *Trypanosoma evansi*, and *Anaplasma marginale* antibodies in cattle in southern Egypt. *Ticks and tick-borne diseases.* 2017;8(1):125-131.

45. Hairgrove T, Schroeder ME, Budke CM, et al. Molecular and serological in-herd prevalence of *Anaplasma marginale* infection in Texas cattle. *Preventive veterinary medicine.* 2015;119(1-2):1-9.

46. Aktas M, Özübek S. Outbreak of anaplasmosis associated with novel genetic variants of *Anaplasma marginale* in a dairy cattle. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases.* 2017;54:20-26.

47. Kocan KM, De la Fuente J, Guglielmone AA, Meléndez RD. Antigens and alternatives for control of *Anaplasma marginale* infection in cattle. *Clinical microbiology reviews.* 2003;16(4):698-712.

48. Sevinç F. Sığırlarda anaplasmosis. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2004;1(2)

49. Özkan C, Okman EN, Özbek M. Ruminantlarda Anaplazmozis. In: S. K, ed. *Ruminantlarda Kan ve Kan Yapan Organ Hastalıkları*. Türkiye Klinikleri; 2019:20-23.
50. Teshale S, Geysen D, Ameni G, Dorny P, Berkvens D. Survey of *Anaplasma phagocytophilum* and *Anaplasma* sp. 'Omatjenne' infection in cattle in Africa with special reference to Ethiopia. *Parasites & vectors*. 2018;11:1-10.
51. Turi A, Rahman A, Ali I, et al. Comparative analysis of indirect ELISA and real time PCR for the detection of *Anaplasma marginale* in buffalo, cattle and sheep in district Peshawar and Lakki Marwat, Pakistan. *Asian J Life Sci*. 2018;6(1):1-6.
52. İnci A, Düzlü Ö, İça A. Babesiidae. In: Veteriner Protozooloji, Ed. N. Dumanlı, Z. Karaer. Medisan Yayınevi; 2015:193-218.
53. Preston PM. *Theilerioses*. Service MW, editor. *Encyclopedia of Arthropod Transmitted Infections of Man and Domesticated Animals*. UK: CABI publishing; 2001. p. 487-502. 2001.
54. Aktaş M, Dumanlı N. Theileriidae. In: Veteriner Protozooloji, Ed. N. Dumanlı, Z. Karaer. Medisan Yayınevi; 2015:219-230.
55. Young A, Purnell R, Payne R, Brown C, Kanhai G. Studies on the transmission and course of infection of a Kenyan strain of *Theileria mutans*. *Parasitology*. 1978;76(1):99-115.
56. Sayın F. *Theileria* türlerinin patolojisi. *Sayın F, "Theileriosis", Bilgehan Basımevi*. 1985:111-113.
57. Mimioglu M, GOKSU K, SAYIN F. Veteriner ve Tibbi Protozooloji II. *Veterinary and Medical Protozoology II*(in Turkish) Ankara Univ Vet Fak Yay. 1969;248:1129-1144.
58. Mimioglu M, Ulutaş M, Güler S. Yurdumuz sığırlarında theileriosis etkenleri ve diğer kan parazitleri. *Ajans Türk Matbaacılık Sanayi, Ankara*. 1971;
59. Dumanlı N, Çiftçi MK. Pathological investigations on theileriosis caused by *Theileria annulata* in brown calves. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*. 1988;4(1):219-229.

BÖLÜM II

RUMİNANTLARDA KLOSTRİDİAL ENTEROTOKSEMİLER

Clostridial Enterotoxaemias in Ruminants

Osman DOĞAN¹ & Mustafa ORTATATLI²

¹(Dr.) Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü, Konya

E-mail: vetmedosman.dogan88@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8579-3203

²(Prof. Dr.) Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı, Konya

E-mail: morta@selcuk.edu.tr

ORCID:0000-0002-3713-813X

1. Giriş

Clostridium perfringens ilk kez Dr. Welch tarafından 1891 yılında, insan kadavrasından izole edilmiş ve ölümden sonra çoğalan, gaz oluşturan bir bakteri olarak tanımlanmıştır. Dr. Welch'e ithafen Clostridium welchii olarak adlandırılan bu mikroorganizma daha sonra Bergey's Manual sistematüğinde, C. perfringens olarak yer almıştır (1,2). Bu mikroorganizma, ürettiğı toksinler sayesinde histotoksik ve gastrointestinal hastalıklara neden olur. Hayvanlarda C. perfringens kaynaklı enterotoksemik hastalıklar önemli ekonomik kayıplara yol açar. Klostridial enterotoksemiler, C. perfringens toksinleri tarafından koyun, keçi ve sığır türlerinde oluşturulan genellikle perakut ve akut seyreden yüksek derecede ölümcül intoksikasyonlardır. Türkiye'nin farklı coğrafik bölgelerinde yapılan çalışmalarda, enterotokseminin ruminantları %5,3 ile %84,6 arasında değışen oranlarda etkilediğı bildirilmiştir (3,4). C. perfringens tip A ve tip D, Türkiye'de enterotoksemili hayvanlarda yaygın şekilde belirlenen toksin tipleridir (3,5). Diğler C. perfringens tiplerinin (tip B, C ve E) de Türkiye'deki ruminantları etkilediğı ifade edilmektedir

(6,7). Bu bölümde, ruminantlarda *C. perfringens* tipleri tarafından oluşturulan enterotoksemilerin patolojik bulguları ve güncel olarak kullanılan teşhis yöntemleri hakkında bilgi verilecektir.

2. Etiyoloji

Klostridiumlar, gram pozitif, fermantatif, sporlu ve çubuk şeklinde, patojen bakterilerdir. Bazı türleri aerotolerant olmasına rağmen organizmada patolojik değişikliklere neden olanların çoğu anaerobiktir. Patojenik klostridiumlar toksin aktivitesine ve etkiledikleri dokulara göre dört ana sınıfa ayrılır (Tablo 1). Enteropatojenik türler içerisinde yer alan *C. perfringens* doğada, hayvanların ve insanların gastrointestinal florasında yaygın olarak bulunur (8). Hayvanlarda histotoksik ve enterik enfeksiyonlara neden olan *C. perfringens*, sayısı 20'ye kadar ulaşabilen toksin ve virülens faktörü üretebilir. Toksin üretiminin suşlar arasında değişkenlik göstermesi *C. perfringens*'in yedi (tip A-G) farklı toksin tipine sınıflandırılmasına neden olmuştur (Tablo 2) (9,10).

Tablo 1. Klostridium türlerinin sınıflandırılması (8)

Patojenik Klostridium Türleri			
Nörotoksik	Histotoksik	Enteropatojenik	Atipik
<i>C. tetani</i> <i>C. botulinum</i>	<i>C. chauvoei</i> <i>C. septicum</i> <i>C. novyi</i> tip A <i>C. sordellii</i> <i>C. novyi</i> tip B <i>C. perfringens</i> tip A	<i>C. perfringens</i> <i>C. difficile</i> <i>C. colinum</i> <i>C. spiroforme</i>	<i>C. piliforme</i>

Tablo 2. *C. perfringens*'in toksin tiplerine göre sınıflandırılması (9,10)

Tip	Toksın Üretimi					
	α (cpa)	β (cpb)	ϵ (etx)	ι (itx)	cpe	NetB
A	+	-	-	-	-	-
B	+	+	+	-	-	-
C	+	+	-	-	+/-	-
D	+	-	+	-	+/-	-
E	+	-	-	+	+/-	-
F	+	-	-	-	+	-
G	+	-	-	-	-	+
Tripsinin etkisi	Duyarlı	İnaktive olur	Aktive olur	Aktive olur	Aktive olur	*

cpa: Alfa toksin, cpb: Beta toksin, etx: Epsilon toksin, itx: Iota toksin, cpe: Enterotoksin, NetB: Nekrotik B benzeri toksin
*Bilinmiyor

3. *C. perfringens* Tarafından Üretilen Toksinler

Alfa toksin (α), fosfolipaz C (lesitinaz) yapısında ve enzimatik aktiviteye sahip bir toksindir (11,12). Bu toksin, hemolitik ve nekrotik etkisi ile hücre duvarına zarar verir. Alfa toksin, diğer toksinlerle sinerjik hareket ederek, insan ve hayvanlarda gazlı gangren (klostridial miyozitis) ile enterik hastalıklara neden olur (13,14).

Beta toksin (β), *C. perfringens* tip B ve C tarafından üretilir. Toksin hücrede oluşturduğu selektif kanallarla, Na^+ ve K^+ dengesini bozar ve depolarizasyona neden olur. İntestinal ve kapillar permeabiliteyi artırır (15). Beta toksin, tripsin duyarlılığı nedeniyle ince bağırsaklarda kolayca inaktive olur. Ancak açlık durumlarında veya tripsin inhibitörü içeren kolostrum alınması ve tatlı patates gibi nişastalı gıdaların tüketilmesi sonrasında toksin etkisini göstermektedir (16,17).

Epsilon toksin (ϵ), *C. perfringens* tip B ve D tarafından inaktif bir protoksin olarak sentezlenir. Bağırsak lümenindeki proteazlar (tripsin, kemotripsin gibi) veya *C. perfringens*'in λ proteazı ile yüksek aktiviteli bir toksine dönüşür (18). Epsilon toksinin en önemli özelliğinden biri vasküler permeabiliteyi artırmasıdır. Toksin vasküler endotel hücrelere bağlanarak, beyin, böbrek, akciğer gibi organlarda ödem ve nekrozlara neden olur. Ayrıca epsilon toksin, kan-beyin bariyerini geçer ve glutamat salınımını uyarır. Bu durum enterotoksemilerde gözlenen sinirsel semptomların oluşmasına neden olur (19,20).

Iota toksin, *C. perfringens* tip E tarafından üretilen, Iota-a (Ia) ve Iota-b (Ib) olarak adlandırılan iki komponentten oluşan bir toksindir. Hücre yüzeyinde oluşturulan kanallar aracılığıyla endozoma ulaşan toksin, enzimatik komponenti aracılığıyla, letal, dermonekrotik ve sitotoksik etkiler gösterir (21).

Enterotoksin (cpe), *C. perfringens* tip F tarafından sporlanma sırasında üretilen ve insanlarda gıda kaynaklı zehirlenmelerde gastrointestinal semptomların oluşmasına neden olan başlıca virülens faktördür. (22,23). Aktive olmuş enterotoksin, hücrede membran permeabilitesini bozar, hücre içi sıvı ve iyon kaybına neden olur. Enterotoksinin etkisiyle ince bağırsak villuslarında kısalma ve epitel hücrelerde deskuamasyon gibi histopatolojik değişiklikler görülür (24).

NetB, *C. perfringens* tip G suşları tarafından üretilen, gözenek oluşturucu bir toksindir. Bu toksin *C. perfringens* β toksin ile protein benzerliğine sahip olması nedeniyle NetB (Necrotic enteritis β -like) olarak adlandırılmıştır (25). NetB, kanatlılardaki nekrotik enteritin gelişiminde rol oynayan ana virülans faktördür (26).

Perfringolizin O toksin ise bütün *C. perfringens* tipleri tarafından üretilebilir. Bu toksin kolesterolü reseptör olarak kullanarak, hedef hücre membranında büyük porlar oluşturur. Düşük orandaki toksin polimorf nükleer lökositlerin morfolojisini, metabolizmasını ve migrasyonunu bozar (27).

Tablo 3. *C. perfringens* tarafından oluşturulan hastalıklar (29)

Tip	Hastalık
Tip A	İnsanlarda ve hayvanlarda gazlı gangren Domuz ve atlarda hemorajik gastroenteritis Koyun ve sığırlarda enterotoksemi Sarı kuzu hastalığı
Tip B	Kuzularda dizanteri Koyunlarda hemorajik enteritis Buzağı, oğlak ve taylarda hemorajik enteritis
Tip C	İnsanlarda “enteritis nekrotikans” Neonatal hayvanlarda nekrohemorajik enteritis Koyunlarda “struck”
Tip D	Koyun, keçi ve sığırlarda enterotoksemi
Tip E	Koyun ve sığırlarda enteritis Tavşanlarda enterotoksemi
Tip F	İnsanlarda gıda zehirlenmesi ve antibiyotik ilişkili diyare Köpeklerde hemorajik gastroenteritis Keçi ve atlarda kolitis
Tip G	Kanatlı hayvanlarda nekrotik enteritis

5. Enterotoksemi Tipleri

5.1. *C. perfringens* Tip A Enterotoksemi

C. perfringens tip A'nın major toksini alfa (cpa) toksindir, ancak bu tip tarafından enterotoksin (cpe) ve beta2 (cpb2) toksin gibi diğer minör toksinler üretilebilir. Tip A, koyun ve keçilerde enterotoksemilere, kuzularda akut intravasküler hemolizle karakterize olan sarı kuzu hastalığına neden olur. Sarı kuzu hastalığında hayvanlar çoğunlukla ölü ya da ölmek üzereyken bulunur. Bu hastalık klinik semptomların görülebildiği vakalarda; depresyon, anemi, ikterus ve hemoglobüri ile karakterizedir (30,31).

Koyunlarda tip A enterotoksemide spesifik olmamakla birlikte makroskobik olarak generalize ikterus ve anemi tablosu görülür. Karaciğer ve

dalak büyümüştür. Karaciğerde solgun alanlar görülür ve kıvam olarak gevrek bir yapıdadır. Hemoliz ve hemoglobinüriden dolayı idrar kesesinde kırmızı renkli idrar görülür (31). Oğlaklarda ise ince ve kalın bağırsaklar konjesyone ve ödemlidir (32).

Histopatolojik olarak karaciğerde periasiner nekroz, dalakta konjesyon, böbreklerde hemoglobin silindirleri ile birlikte nefroz, akciğerlerde konjesyon ve ödem görülür (31). İnce bağırsakta segmental hemoraji ve ödem ile birlikte yangısal hücre infiltrasyonu, epitellerde nekroz ve deskuamasyon, şiddetli olgularda villus uçlarından kript tabanına kadar uzanan nekroz ve villuslarda progressif bir erozyon bulunabilir. Lümende ve nekroze olan bölgelerde tek veya kümelenmiş şekilde az ya da çok sayıda gram pozitif çubuklar görülür. Tip A enterotoksemi tespit edilen hayvanların enterositlerinde bazen parazitlerin farklı gelişim aşamaları da görülebilir (16,33).

5.2. *C. perfringens* Tip B Enterotoksemi

C. perfringens tip B kuzu ve oğlaklarda dizanteriye sebep olur. Hastalık kuzu ve oğlakların hayatlarının ilk günlerinde ölümle sonuçlanan şiddetli hemorajik enteritis ile karakterize olup 2-3 haftalık hayvanları da etkilemektedir. Bu yaştaki hayvanların hastalıktan etkilenmesinin olası sebebi bakım ve besleme hatalarıdır. Neonatal yaş grubunun hastalığa duyarlılığı; bağırsaklarda mikrobiyal rekabetin yokluğu, düşük proteolitik aktivite ile açıklanabilir. Kolostrum içerisinde tripsin inhibitörleri vardır. Neonatal dönemdeki hayvanların kolostrum alması, bağırsaktaki tripsini nötralize eder. Bunun sonucunda, normalde tripsinle inaktive olabilen beta toksin etkisini gösterir ve hastalık tablosu oluşur. Kuzularda klinik bulgu görülmeden hastalık ani ölümle sonuçlanır. Fakat bazı vakalarda, abdominal sancı ve distansiyon, siyah renkli veya kanlı diyare gibi klinik semptomlar tespit edilir. Yetişkin kuzularda gelişme geriliği, depresyon ve süt emmede isteksizlik gibi bulgular görülür (34).

5.3. *C. perfringens* Tip C Enterotoksemi

Tip C enterotoksemi, genellikle neonatal kuzularda görülür ve hastalık hemorajik enteritisle karakterizedir. Tip B’de olduğu gibi, bağırsak kanalındaki düşük tripsin seviyesi ve kolostrumdaki tripsin inhibitörü, neonatal hayvanlarda β toksine bağlı hastalığın oluşması için predispoze faktördür. Hastalığın yaşlı koyunlarda görülen formu ise “struck” olarak adlandırılır. Bu form özellikle

bahar aylarında merada, koyun ve keçi yetiştiriciliği yapılan ülkelerde daha fazla görülür. Yemlemede yapılan ani değişiklikler sonucunda mikroorganizmalar bağırsak içerisinde çoğalır ve beta toksin fazla miktarda üretilir. Tip C enterotoksemi, neonatal hayvanları hayatlarının ilk saatlerinde etkiler. Perakut formda, ani ölüm tek bulgu olmasına rağmen konvülsiyonlarla birlikte seyredebilir. Akut formda, koyunlarda hareket etmede isteksizlik, titreme, abdominal sancı, şişkinlik ve diyare sonrası ölüm görülür (35).

5.3.1. Tip B ve Tip C Enterotokseminin Nekropsi Bulguları

Tip B ve C enterotokseminin nekropsi bulguları birbirine benzerlik gösterir. Perakut formda, nekropsi bulguları ani ölüm nedeniyle gizlenir. Ancak bazen nekrotik ve hemorajik enteritis tablosu belirgindir. Bu bulgu bağırsak strangülasyonları ile karıştırılabilir. Bağırsaklar kanlı bir içerikle dolu olarak görülür. İleum ve jejunumda yaygın şekilde kanlı ve fibrinli düğümlenmeler vardır. Abdominal boşlukta sıklıkla serosangiöz ya da hafif kanlı bir sıvı gözlenir. Özellikle ince bağırsak serozasında mor lekeler şeklinde, düzensiz ve keskin sınırlı, ülser alanları görülür. Bu ülser alanlarının kenarları yoğun şekilde hiperemik ve üzeri de sarı renkli nekrotik bir kitle ile örtülüdür. Mukoza ülserleşmesinin şiddetli ve derin olduğu durumlarda peritonitis şekillenebilir. Mezenterial lenf düğümleri ödemli ve konjesyonludur (15).

Akut olgularda, abomazum mukozası yoğun şekilde konjesyonludur. Toksemi nedeniyle karaciğer solgun ve gevrektilir. Böbrekler büyümüş, ödemli, solgun ve toksik dejenerasyondan dolayı yumuşamış olarak izlenir. Kalp kesesi içinde fazla miktarda açık renkli bir sıvı vardır. Miyokart solgun renkte ve yumuşaktır, epikardiyal ve endokardiyal kanamalara sıklıkla rastlanır. Akciğerlerde konjesyon ve ödem vardır. Bazı vakalarda tüm dokularda, özellikle meninkslerde ve beyinde küçük kanama odakları görülür. Akut dönemi atlatarak hayatta kalan hayvanlarda tip B tarafından üretilen ϵ toksinden dolayı beyinde fokal simetrik ensefalomalasi (FSE) oluşabilir (34).

5.3.2. Tip B ve Tip C Enterotokseminin Histopatolojik Bulguları

Koyun ve keçilerde tip B ve C enterotoksemide histopatolojik bulgular spesifik değildir. Ancak bağırsak mukozasında görülen akut koagülatif nekroz bulguları, bu hastalığın varlığı hakkında önemli bir göstergedir. Submukozal ve mukozal damarlarda tromboz ve bağırsak lümeninde gram pozitif basiller yaygın şekilde görülür. Ayrıca bağırsak epitellerinde parazitlerin gelişim evreleri görülebilir (15,28,35).

5.4. *C. perfringens* Tip D Enterotoksemi

Tip D enterotoksemi, tüm dünyadaki koyun ve keçilerde yaygın olarak görülür. Bu hastalık bütün yaş gruplarında görülmesine rağmen, genellikle 4-10 haftalık kuzu ve oğlaklarda, 6 aylıktan büyük koyunlarda daha sık görülür. Tip D enterotoksemi vakalarının çoğu hayvanların yemleme alışkanlığının değiştiği zamanlarda, süttten kesilme sonrasında ya da besiye alınma zamanlarında en yüksek insidansa ulaşır. Hayvanlar, aşırı miktarda tane yem içerikli yemlerle veya nişastaca zengin yemlere kademeli bir geçiş olmadan beslendiğinde, rumen florasının bu duruma adaptasyonunda problem olur. Böyle durumlarda sindirilmemiş veya kısmen sindirilmiş nişasta bağırsaklara geçer. *C. perfringens* tip D bu durumdan yararlanarak bağırsak içeriğinde aşırı miktarda (bağırsak içeriğinin gramında $>10^9$ 'a kadar) çoğalır. Çoğalan bakteriler tarafından yüksek miktarda epsilon toksin üretilir. Nişasta sindiriminin eksikliği aynı zamanda ince bağırsaklarda glikozun da yokluğuna neden olur. Bağırsak içeriğinde glikozun bulunmadığı durumlarda epsilon toksinin fazla miktarda üretildiği in vitro olarak gösterilmiştir. Bu nedenle bağırsakta nişasta varlığı tip D çoğalmasını uyarırken, glikozun yokluğu da epsilon toksinin üretimini uyarır (36).

C. perfringens tip D tarafından oluşturulan enterotokseminin patogenezinde ana virülens faktör epsilon toksindir. Bu toksinin yüksek konsantrasyonları bağırsak hareketlerini yavaşlatır ve bağırsak duvarının permeabilitesini artırır. Motilite kaybı ve permeabilite artışı sayesinde toksinlerin kana geçişi kolaylaşır. Toksinlerin bağırsak lümeninden emilerek, kana geçmesiyle birlikte generalize toksemi ve klinik bulgular oluşur (18,19,37).

Aktifleştirilmiş epsilon toksini bağırsak mukozasından emilerek beyin, akciğer ve böbrek gibi uzak organlara taşınır ve epsilon toksin endotel hücrelerini etkiler. Ayrıca bu toksinin nöronlar üzerine direkt etkilerinin olduğu, perivasküler astrositlerde hasara neden olduğu da bilinir. Epsilon toksinin etkileri sonucunda, beyindeki vasküler endotelial bağlantı noktalarında dejenerasyonlar oluşur. Bu nedenle kapillar permeabilite artar ve damar dışına hızlı bir şekilde sıvı çıkar. İntraserebral basıncın yükselmesini takiben beyin parankiminde doku nekrozu oluşur (19,38).

Hastalığın şüphe edildiği hayvanlarda, genellikle bakım ve beslemede değişiklik yapıldığına dair bir anamnez vardır. Tip D, akut, subakut ve kronik bir hastalık tablosu oluşturur. Hasta hayvanlarda hiperglisemi ve glikozüri gözlenebilir. Kuzularda genellikle klinik belirtiler gözlenmeden ölüm görülür. Hayatta kalan hayvanların ağzında köpürme ve solunum problemleri ile körlük, opistotonus ve konvülzyonlar gibi nörolojik bulgular ölümden hemen önce

gözlenebilir. Yaşlı veya aşılannmış koyunlarda görülen subakut ya da kronik form nörolojik bulgularla karakterizedir. Keçilerde de hastalığın akut, subakut ve kronik formları vardır. Oğlaklardaki akut hastalık formu, kuzulardaki gibi ani ölüm gösterir. Subakut form, sinirsel belirtiler olmaksızın şiddetli abdominal sancı ve ishalle karakterize olup hayvanlar 1-2 gün sonra ölür. Hastalığın kronik formu birkaç gün ya da haftalarca sürer, kilo kaybı ve ishal bulguları görülür. Bu formda hastalık, sıklıkla mukuslu ve kanlı bir ishal, abdominal sancı, zayıflama, anoreksi ve süt miktarında azalma ile karakterizedir (36).

5.4.1. Tip D Enterotoksemi Nekropsi Bulguları

Akut enterotoksemiden ölen hayvanların besi durumunun çok iyi olduğu gözlenir. Ani ölüm ile sonuçlanan vakalarda, patolojik değişikliklerin görülmesi oldukça zordur. Nekropsi bulgusu olarak; sıklıkla perikart kesesi, toraks ve karın boşluğunda fibrinli, hava ile temas edince pıhtılaşılan, saman sarısı renkte sıvı görülür. Akciğerler ödemli ve konjesyone olup trakea ve bronşlarda köpüklü bir sıvı vardır. Serozalarda peteşiyel kanama alanları, karaciğerde konjesyon, dalakta büyüme ve kıvamında yumuşama görülür. Bağırsaklarda gaz birikimi ve hiperemi vardır. Ölen hayvanların böbreklerinde otoliz hızla şekillenir. Böbrek parankiminin yumuşaması (pulpy kidney) bulgusu vakaların çoğunda görülse de kesin tanı için yeterli değildir (36,38). Koyunlarda görülen bu bulgulara ek olarak yetişkin keçi ve oğlaklarda fibrinonekrotik ya da hemorajik enterokolitis görülür. Bağırsak içeriği yeşilden kırmızıya değişen renkte olup mukoid bir yapıdadır ve sıklıkla fibrin iplikleri görülür. Etkilenen mukozaların üzeri fibrin tabakası ile kaplıdır (39,40).

Patognomonik bir değişiklik olarak kabul edilen fokal simetrik ensefalomalasinin (FSE), koyun ve sığırlarda gözleendiği bildirilmiştir (36,41). Serebellar konikleşme ve FSE bulguları hem kuzularda hem de yetişkin koyunlarda subakut ve kronik enterotoksemimin tanısında oldukça yeterli ve benzersiz bir değişiklik olarak kabul edilir. Subakut durumlarda fokal lezyonlar görülürken kronik durumlarda lezyonlar multifokal şekildedir. FSE siyah hemorajik odaklar ile karakterizedir; korpus striatum, talamus, orta beyin, beyin sapı ve beyaz maddede görülür (36,38).

5.4.2. Tip D Enterotoksemimin Histopatolojik Bulguları

Genellikle enterotoksemiden ölen koyunların bağırsaklarında önemli histopatolojik değişiklikler yoktur. Tip D enterotoksemili vakalarda, renal

tübüllerde dejenerasyon ve nekroz, intersitisyel dokuda yangı hücreleri infiltrasyonu ve hemoliz görülür. Deneysel inokulasyon yapılmış kuzuların böbreklerinde postmortem ve histolojik değişiklikler gözlenmemiştir. Bu sebeple araştırmacılar böbreklerde görülen mikroskopik bulguların, tip D enterotoksemisinin bir diagnostik göstergesi olmadığını belirtmişlerdir (42).

Tip D enterotoksemili koyunların beyinlerindeki mikroskopik değişikliklerin tüm vakalarda görülmeyen oldukça nadir ve patognomonik bir bulgu olduğu bildirilmiştir. Mikroanjiopati olarak tanımlanan beyindeki perivasküler ödem, tip D enterotoksemi vakalarının yaklaşık %90'ında görülen bir bulgudur. Bu değişiklikler çoğunlukla küçük ve orta çaplı arter ve venleri çevreleyen asidofilik protein birikimleri olarak görülür (36,39,42). FSE, genellikle multifokaldır ve beyaz madde dejenerasyonu, hemoraji, akson ve astrositlerde şişme ile karakterizedir (38).

Keçilerde subakut ve kronik tip D enterotoksemisinde görülen ana mikroskopik lezyon fibrinonekrotik kolitis ile birlikte intersitisyel akciğer ödemidir. İleum ve kolon mukozasında, ülserasyon ve koagulatif nekroz alanları vardır. Bu lezyonlu alanların üzeri fibrinli psödomembranlarla, lökositlerle, hücre artıkları ve gram pozitif çubuklarla kaplı olarak görülür (39,43).

5.5. *C. perfringens* Tip E Enterotoksemi

C. perfringens tip E izolatları, alfa ve iota toksinlerini üretmeleriyle tanımlanır. Tip E tarafından üretilen bağırsak hastalıklarının patogenezine Iota toksinin aracılık ettiği varsayılır. Evcil hayvanlarda diğer enterotoksemi tiplerine göre nispeten daha az sayıda tip E enterotoksemi görülmektedir. Bu hastalığın tanısı *C. perfringens* tip E'nin hayvanların dışkılarından veya bağırsak içeriğinden izolasyonuna dayandırılmaktadır. Tip E izolatları, neonatal buzağılarda ani ölüm ve hemorajik enteritise neden olsa da kuzu ve oğlaklarda hastalığın klinik, bakteriyolojik, makroskopik ve histopatolojik bulguları hakkındaki bilgiler sınırlıdır (44).

6. Teşhis

Klinik ve postmortem bulgular, klostridial enterotoksemilerin muhtemel teşhisi için önemlidir. Yetiştiriciler, yeni doğan ve yetişkin hayvanlarda görülen ani ölümlerin sebepleri arasında öncelikli olarak bu hastalıktan şüphelenmelidir. *C. perfringens*'in doğada ve hayvanların gastrointestinal florasında normalde de bulunması hastalığın tanısını güçleştiren faktörler arasında yer alır. Bu nedenle

teşhiste anamnez, klinik bulgular, postmortem değişiklikler ve laboratuvar sonuçları bir bütün olarak değerlendirilmelidir (45).

Enterotoksemi şüpheli durumlarda, postmortem bozulmaların önüne geçebilmek için beyin, karaciğer, böbrek, dalak ve ince bağırsak örneklerinin yakın zamanda ölmüş olan hayvanlardan en kısa sürede alınması gerekir. Ölümden sonra geçen zaman içerisinde bağırsak içeriğinde toksin konsantrasyonları belirgin şekilde azalabilir. Bu nedenle bağırsak içeriği, toksinlerin aktivitesini sürdürdürebilmesi için soğuk zincir şartları altında ve hızla laboratuvara iletilmelidir (45-47).

Tip D enterotoksemisinin teşhisi için, glikozürinin tespiti kullanılabilir. Glikozun parenteral uygulamaları sonucunda da hayvanlarda glikozüri görülebilir. Bu nedenle glikozüri varlığında diğer bulgular da dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (36,45).

C. perfringens tiplerinin, sağlıklı hayvanların bağırsaklarında bulunduğu ve bu mikroorganizmaların birkaç saat içinde ölmüş kadavranın dokularına penetre olabileceği bilindiğinden dolayı yapılan bakteriyolojik kültür sonuçları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (8). Bağırsak içeriğinde etkenlerin izolasyonu hastalığın teşhisi için tek başına yeterli değildir. Araştırmacılar klinik olarak sağlıklı hayvanların bağırsak içeriğinde 10^4 – 10^7 CFU/g koloni formunda *C. perfringens* bulunduğunu bildirmişler. Bağırsak içeriğindeki miktar tayini, klinik bulgular ve postmortem lezyonlarla birlikte iyi bir diagnostik bulgu olarak kabul edilebilir (45).

Enterotoksemisinin kesin teşhisi, *C. perfringens* toksinlerinin tespit edilmesi esasına dayanır. Toksin tespiti için bağırsak içeriği, serum ya da seröz sıvılar kullanılabilir. İnce bağırsaklardan major toksinlerin tespit edilmesi için in vivo toksin nötralizasyon testi (TNT) yaygın şekilde kullanılır. Fakat hayvan refahı, yüksek maliyetli olması ve sonuçların değişkenlik göstermesi gibi nedenlerle günümüzde daha az tercih edilmektedir (16). ELISA, *C. perfringens* toksin varlığının ve tipinin belirlenebilmesi için kullanılan hızlı, basit, duyarlı ve spesifik bir testtir. Özellikle bağırsak içeriğinde bulunan çok az miktardaki toksin yapısını saptayarak ve tiplendirerek sonuç verdiğinden dolayı enterotoksemi vakalarının ayırımı da sağlamaktadır (47). Günümüzde, bağırsak içeriğinden toksin tespiti için in vivo testlere alternatif olarak kullanılır. ELISA dışında lateks aglütinasyon testi de *C. perfringens* toksin tiplerinin belirlenmesi için kullanılır. Ayrıca PCR gibi moleküler yöntemler toksin genlerinin tespiti için kullanılabilir. Ancak PCR ile hücre üzerinde biyolojik olarak aktif etki gösteren toksinin ekspresyon seviyesi veya miktarı belirlenmemektedir. Bu nedenle

genotiplendirme enterotoksemi teşhisinin son basamağı olarak değerlendirilebilir (45,46).

C. perfringens tiplerinin tayini sadece toksin tespitine dayandırıldığında diagnostik hatalar oluşabilmektedir. Örneğin; tip B'de (cpa+cpb+etx) üretilen beta toksin analiz öncesi tripsinin etkisi ile yıkımlandığında, sonuç tip D ile (cpa ve etx üretilir) karıştırılabilir. Bunu önlemek için klinik bulgularla birlikte tip B ve tip D'nin patolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi gerekir. Tip D'de toksin tespitine ek olarak, böbreklerin ve beyinin histopatolojik olarak incelenmesi önemlidir. Özellikle koyunlarda epsilon toksinin beyinde oluşturduğu değişiklikler tip D enterotoksemi için patognomonik olarak kabul edilir (36,45).

Ek olarak bağırsak içeriğinin toksin tespiti için uygun olmadığı durumlarda, immunohistokimyasal boyama metotları tanıya katkı sağlar. Enterotoksemili hayvanların lezyonlu bağırsak bölümlerinde *C. perfringens* ile beta, epsilon, enterotoksin ve beta2 toksin için immunohistokimyasal olarak pozitif reaksiyonların tespit edildiği bildirilmiştir (33,40,47-51).

7. Tedavi ve Koruma

Tedavi için genellikle geç kalındığından başarılı sonuçlar elde edilemez. Ancak bakım ve besleme konularına dikkat edilmelidir. Özellikle yem içeriğinde yapılacak olan değişikliklere belirli bir adaptasyon süresinden sonra geçilmelidir. Hastalığın sık görüldüğü bölgelerde tip tayini yapılarak hayvanlar aşılanmalıdır. Profilaksi amacıyla sahada genellikle polivan aşılar tercih edilmektedir. Doğumdan önceki 6. haftada yapılan aşılama programı sayesinde kolostrumla neonatal dönemdeki hayvanlar için koruyucu immunglobülin alımı sağlanmaktadır. Kolostrum alan hayvanlara doğumdan sonraki 4. haftada birinci doz ve 21 gün sonra ikinci doz olmak üzere aşı programı uygulanmalıdır (30).

8. Sonuç

Enterotoksemi nedeniyle hayvan yetiştiriciliğinde oluşan ekonomik kayıplar önem arz etmektedir. Enterotoksemimin kesin teşhisi toksin tayinine dayandığı için, özellikle saha şartlarında hastalığı belirlemek mümkün görünmemektedir. Hastalığın toksin-enfeksiyöz özellikte olması ve patogeneğinde çok sayıda toksin tipinin değişik düzeylerde etkili olması nedeniyle klinik ve patolojik bulguları bir örneklik göstermemekte, bu durum da tanıyı güçleştirmektedir. Ayrıca ortaya çıktıktan sonra hastalığa yönelik etkili bir tedavi veya yeni doğmuş kuzulara

yönelik bir aşılama/koruma işlemi gerçekleştirilememektedir. Bu nedenle Türkiye’de bulunan küçükbaş hayvanların, bilhassa gebelerin, enterotoksemiye karşı optimum şartlarda ve düzenli bir şekilde aşılınması ve aşılının özellikle *C. perfringens* tip A ve D’ye karşı bağışıklık sağlayacak şekilde kombine olması önerilmektedir.

Kaynakça

1. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. Bergey’s Manual of Determinative Bacteriology (9th ed). Williams & Wilkins, Baltimore, USA. 1994.
2. Lucey BP, Hutchins GM. William H. Welch, MD, and the discovery of *Bacillus welchii*. Arch Pathol Lab Med. 2004;128(10):1193-1195. doi:10.5858/2004-128-1193-WHWMAT.
3. Gökce Hİ, Genç O, Sözmen M, Gökçe G. Determination of *Clostridium perfringens* toxin-types in sheep with suspected enterotoxemia in Kars Province, Turkey. Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences: Vol.31: No. 5 Article 11. Accessed August 5, 2023. <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol31/iss5/11>.
4. Arslan S, Öncel T, Malal ME, ve ark. Bacteriological, virological and parasitological etiology in diarrhea cases in determined in post-mortem lambs and kids in Marmara Region. Van Vet J. 2016;27(3), 147-52.
5. Tutuncu M, Kilicoglu Y, Guzel M, Pekmezci D, Gulhan T. Prevalence and toxino typing of *Clostridium perfringens* enterotoxins in small ruminants of Samsun province, Northern Turkey. JAPS J Anim Plant Sci. 2018;28(4).
6. Hadimli HH, Erganiş O, Sayın Z, Aras Z. Toxino typing of *Clostridium perfringens* isolates by ELISA and PCR from lambs suspected of enterotoxemia. Turkish J Vet Anim Sci. Published online January 1, 2012. doi:10.3906/vet-1008-437.
7. Eroksuz Y, Otlu B, Calicioglu M, ve ark. Enterotoxemia caused by *Clostridium perfringens* type E in a calf. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2018; 24 (6): 905-908. DOI: 10.9775/kvfd.2018.19952.
8. Markey B, Leonard F, Archambault M, Cullinane A, Maguire D. Chapter 16 *Clostridium* species. In: Clinical Veterinary Microbiology (2nd Edition), Mosby Elsevier, St.Louis. 2013;215-37.
9. Rood JI, Adams V, Lacey J, et al. Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme. Anaerobe. 2018;53:5-10. doi:10.1016/j.anaerobe.2018.04.011.

10. Li J, Adams V, Bannam TL, et al. Toxin plasmids of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013;77(2):208-233. doi:10.1128/MMBR.00062-12.
11. Titball RW, Naylor CE, Basak AK. The *Clostridium perfringens* α -toxin. *Anaerobe*. 1999;5(2):51-64. doi:10.1006/anae.1999.0191.
12. Jewell SA, Titball RW, Huyet J, et al. *Clostridium perfringens* α -toxin interaction with red cells and model membranes. *Soft Matter*. 2015;11(39). doi:10.1039/c5sm00876j.
13. Naylor RD, Martin PK, Barker LT. Detection of *Clostridium perfringens* alpha toxin by enzyme-linked immunosorbent assay. *Res Vet Sci*. 1997;63(1):101-102. doi:10.1016/s0034-5288(97)90168-5.
14. O'Brien DK, Melville SB. Effects of *Clostridium perfringens* alpha-toxin (PLC) and perfringolysin O (PFO) on cytotoxicity to macrophages, on escape from the phagosomes of macrophages, and on persistence of *C. perfringens* in host tissues. *Infect Immun*. 2004;72(9). doi:10.1128/IAI.72.9.5204-5215.2004.
15. Nagahama M, Ochi S, Oda M, Miyamoto K, Takehara M, Kobayashi K. Recent insights into *Clostridium perfringens* beta-toxin. *Toxins (Basel)*. 2015;7(2):396-406. doi:10.3390/toxins7020396.
16. Songer JG. *Clostridial* enteric diseases of domestic animals. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(2):216-234. doi:10.1128/CMR.9.2.216.
17. Nagahama M, Shibutani M, Seike S, et al. The p38 MAPK and JNK pathways protect host cells against *Clostridium perfringens* beta-toxin. *Infect Immun*. 2013;81(10). doi:10.1128/IAI.00579-13.
18. Freedman JC, McClane BA, Uzal FA. New insights into *Clostridium perfringens* epsilon toxin activation and action on the brain during enterotoxemia. *Anaerobe*. 2016;41:27-31. doi:10.1016/j.anaerobe.2016.06.006.
19. Popoff MR. Epsilon toxin: a fascinating pore-forming toxin. *FEBS J*. 2011;278(23):4602-4615. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08145.x.
20. Robertson SL, Li J, Uzal FA, McClane BA. Evidence for a prepore stage in the action of *Clostridium perfringens* epsilon toxin. *PLoS One*. 2011;6(7):e22053. doi:10.1371/journal.pone.0022053.
21. Sakurai J, Nagahama M, Oda M, Tsuge H, Kobayashi K. *Clostridium perfringens* iota-toxin: structure and function. *Toxins (Basel)*. 2009;1(2). doi:10.3390/toxins1020208.
22. Miyamoto K, Fisher DJ, Li J, Sayeed S, Akimoto S, McClane BA. Complete sequencing and diversity analysis of the enterotoxin-encoding plasmids in *Clostridium perfringens* type A non-food-borne human gastrointestinal disease

isolates. *J Bacteriol.* 2006;188(4):1585-1598. doi:10.1128/JB.188.4.1585-1598.2006.

23. Li J, Miyamoto K, Sayeed S, McClane BA. Organization of the cpe locus in CPE-positive *Clostridium perfringens* type C and D isolates. *PLoS One.* 2010;5(6). doi:10.1371/journal.pone.0010932.

24. Garcia JP, Li J, Shrestha A, et al. *Clostridium perfringens* type A enterotoxin damages the rabbit colon. *Infect Immun.* 2014;82(6):2211-2218. doi:10.1128/IAI.01659-14.

25. Keyburn AL, Boyce JD, Vaz P, et al. NetB, a new toxin that is associated with avian necrotic enteritis caused by *Clostridium perfringens*. *PLoS Pathog.* 2008;4(2):e26. doi:10.1371/journal.ppat.0040026.

26. Prescott JF, Parreira VR, Mehdizadeh Gohari I, Lepp D, Gong J. The pathogenesis of necrotic enteritis in chickens: what we know and what we need to know: a review. *Avian Pathol.* 2016;45(3):288-294. doi:10.1080/03079457.2016.1139688.

27. Awad MM, Ellemor DM, Boyd RL, Emmins JJ, Rood JI. Synergistic effects of alpha-toxin and perfringolysin O in *Clostridium perfringens*-mediated gas gangrene. *Infect Immun.* 2001;69(12):7904-7910. doi:10.1128/IAI.69.12.7904-7910.2001.

28. Uzal FA, Vidal JE, McClane BA, Gurjar AA. *Clostridium perfringens* Toxins Involved in Mammalian Veterinary Diseases. *Open Toxinology J.* 2010;2:24-42.

29. Uzal FA, Navarro MA, Li J, Freedman JC, Shrestha A, McClane BA. Comparative pathogenesis of enteric clostridial infections in humans and animals. *Anaerobe.* 2018;53:11-20. doi:10.1016/j.anaerobe.2018.06.002.

30. Lebrun M, Mainil JG, Linden A. Cattle enterotoxaemia and *Clostridium perfringens*: description, diagnosis and prophylaxis. *Vet Rec.* 2010;167(1):13-22. doi:10.1136/vr.167.1.12.

31. Uzal FA. Diseases Produced by *Clostridium perfringens* type A in mammalian species. In: *Clostridial Diseases in Animals*. Ames, IA, USA: Wiley-Blackwell; 2016: 109-116.

32. Dray T. *Clostridium perfringens* type A and beta2 toxin associated with enterotoxemia in a 5-week-old goat. *Can Vet J.* 2004;45(3):251-253.

33. Miyakawa ME, Saputo J, Leger JS, et al. Necrotizing enterocolitis and death in a goat kid associated with enterotoxin (CPE)-producing *Clostridium perfringens* type A. *Can Vet J.* 2007;48(12):1266-1269.

34. Uzal FA, Songer JG. Infections by *Clostridium perfringens* type B. In: Clostridial Diseases in Animals. Ames, IA, USA: Wiley-Blackwell; 2016: 139-142.
35. Garcia JP, Anderson M, Blanchard P, Mete A, Uzal FA. The pathology of enterotoxemia by *Clostridium perfringens* type C in calves. J Vet Diagn Invest. 2013;25(3):438-442. doi:10.1177/1040638713483467.
36. Uzal FA, Giannitti F, Finnie JW, García JP, 2016. Diseases produced by *Clostridium perfringens* type D. In: Clostridial Diseases of Animals. Ames, IA, USA: Wiley-Blackwell; 2016: 157-172.
37. Goldstein J, Morris WE, Loidl CF, et al. *Clostridium perfringens* epsilon toxin increases the small intestinal permeability in mice and rats. PLoS One. 2009;4(9):e7065. doi:10.1371/journal.pone.0007065.
38. Garcia JP, Giannitti F, Finnie JW, et al. Comparative neuropathology of ovine enterotoxemia produced by *Clostridium perfringens* type D wild-type strain CN1020 and its genetically modified derivatives. Vet Pathol. 2015;52(3):465-475. doi:10.1177/0300985814540543.
39. Uzal FA, Fisher DJ, Saputo J, et al. Ulcerative enterocolitis in two goats associated with enterotoxin- and beta2 toxin-positive *Clostridium perfringens* type D. J Vet Diagn Invest. 2008;20(5):668-672. doi:10.1177/104063870802000526.
40. Kumar R, Gururaj K, Pawaiya RVS, et al. Pathology of experimental *Clostridium perfringens* type D enterotoxaemia in goats . Indian J Vet Pathol. 2019;43(2): 94-103. doi:10.5958/0973-970x.2019.00019.1.
41. Mete A, Garcia J, Ortega J, Lane M, Scholes S, Uzal FA. Brain Lesions Associated With *Clostridium perfringens* type D Epsilon Toxin in a Holstein Heifer Calf. Vet Pathol. 2013;50(5):765-768. doi:10.1177/0300985813476058.
42. Uzal FA, Kelly WR, Morris WE, Bermudez J, Baisón M. The pathology of peracute experimental *Clostridium perfringens* type D enterotoxemia in sheep. J Vet Diagn Invest. 2004;16(5):403-411. doi:10.1177/104063870401600506.
43. Uzal FA, Kelly WR. Effects of the intravenous administration of *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin on young goats and lambs. J Comp Pathol. 1997;116(1):63-71. doi:10.1016/s0021-9975(97)80044-8.
44. Songer JG. Infections by *Clostridium perfringens* type E. In: Clostridial Diseases of Animals. Ames, IA, USA: Wiley-Blackwell; 2016: 173-176.
45. Uzal FA, Songer JG. Diagnosis of *Clostridium perfringens* intestinal infections in sheep and goats. J Vet Diagn Invest. 2008;20(3):253-265. doi:10.1177/104063870802000301.

46. Stiles BG, Barth G, Barth H, Popoff MR. *Clostridium perfringens* epsilon toxin: a malevolent molecule for animals and man?. *Toxins* (Basel). 2013;5(11):2138-2160. doi:10.3390/toxins5112138.

47. Duracova M, Klimentova J, Fucikova A, Dresler J. Proteomic methods of detection and quantification of protein toxins. *Toxins* (Basel). 2018;10(3):99. doi:10.3390/toxins10030099.

48. Miclard J, Jäggi M, Sutter E, Wyder M, Grabscheid B, Posthaus H. *Clostridium perfringens* beta-toxin targets endothelial cells in necrotizing enteritis in piglets. *Vet Microbiol.* 2009;137(3-4):320-325. doi:10.1016/j.vetmic.2009.01.025.

49. Hazlett MJ, Kircanski J, Slavic D, Prescott JF. Beta 2 toxigenic *Clostridium perfringens* type A colitis in a three-day-old foal. *J Vet Diagnostic Investig.* 2011;23(2):373-376. doi:10.1177/104063871102300232.

50. Munday JS, Bentall H, Aberdein D, Navarro M, Uzal FA, Brown S. Death of a neonatal lamb due to *Clostridium perfringens* type B in New Zealand. *N Z Vet J.* 2020;68(4):242-246. doi:10.1080/00480169.2019.1706666.

51. Doğan O. Marmara Bölgesinde Ruminantlarda Görülen Enterotoksemi Olgularının Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgularının Araştırılması ve ELISA ile Tiplendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Konya. 2023.

BÖLÜM III

VETERİNER HEKİMLİĞİNDE KLAMİDYA VE KLAMİDYAL HASTALIKLARA GÜNCEL YAKLAŞIM

Current Approach to Chlamydia and Chlamydial Diseases in Veterinary Medicine

İbrahim DENİZ¹ & Ertan ORUÇ²

¹(Dr.), Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü

E-mail: denizibrahim@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8526-8396

²(Prof. Dr.), Selçuk Üniversitesi

E-mail: ertanoruc@selcuk.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4234-8219

1. Giriş

Tüm dünyada büyükbaş ve küçükbaş hayvancılık işletmelerinde öncelikli hedef yüksek et ve süt verimi ile birlikte sağlıklı yavru elde edilmesi ve bu şekilde karlılığın yükseltilmesidir. Ruminantlarda erken embriyonik ölüm, abort, fetal mumifikasyon ile anomalili yavru doğumları sonucunda ciddi ekonomik kayıplar oluşmaktadır. Abort, gebelik takvimi tamamlanmadan tam anlamıyla canlılık kazanmamış ve dış ortamda yaşama şansı olmayan yavrunun ölü ya da canlı olarak uterus dışına atılması şeklinde tanımlanır. (1) Abort sebepleri enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak sınıflandırılmaktadır. Enfeksiyöz etkenler arasında bakteriler, virüsler, protozoonlar ve mantarlar yer alır. (2) Zorunlu hücre içi ve Gram (-) bakteriler olan klamidyalara, sığırlar başta olmak üzere koyun, keçi, domuz ve insanlarda çok sayıda hastalığa sebep olurlar. Klamidyalar ruminantlarda; kerato-konjunktivitis, pnömoni, enteritis, hepatitis,

mastitis, poliartiritis, sporadik ensefalomyelit, vajinitis, endometritis, fertilité problemleri ve aborta neden olurlar. (3)

2. Klamidyalar

2.1. Tarihçe ve Sınıflandırma

Klamidyal organizmalar ilk olarak, Halberstaedter ve Von Prowazek (4) tarafından 1907 yılında, bir insan trahomasına ait konjunktival kazıntıda belirlenmiştir. Araştırmacılar ilk olarak etkenin bir protozoon olduğunu düşünerek “Chlamydozoa” adını vermişlerdir. Bu isimlendirme Yunancada örtülü anlamına gelen “Chlamys” den esinlenerek yapılmıştır. 1879 yılında İsviçre’de tropik evcil kuşlarla ilişkili 7 olağandışı pnömoni olgusu, Ritter tarafından “psittacosis” hastalığı olarak tanımlanmıştır. (5) İnsanlarda psittacosis hastalığı ile ilgili ilk bilgiler; 1929-1930 yıllarında egzotik kuşların Arjantin’den Avrupa ve Kuzey Amerika’ya sevkiyatı ile ilişkilendirilmiştir. Etken ilk olarak bu vakalarda, enfekte insanlar ile kuşlardan alınan smear örneklerinde tanımlanmıştır. (6) 1932 yılında Bedson ve Bland (7), daha önce tespit edilen elementer cisimciğe ek olarak bakterinin daha büyük ağısı formunu tanımlayarak, psittacosis etkeninin karmaşık gelişim evrelerini ilk kez ortaya koymuşlardır. Bedson ve Gostling (7) ise organizmaların ikili bölünme ile çoğaldığını ortaya koyarak, virüslerden çok riketsiyalarla daha yakından ilişkili olabileceklerini düşünmüşlerdir. Evcil memelilerde ilk enfeksiyon, Greig (8) tarafından 1936 yılında İskoçya’da koyun abortlarında raporlanmış ve hastalık, “*Koyunların Enzootik Abortu*” olarak isimlendirilmiştir. (5) Klamidyaların hem DNA’ya hem de RNA’ya sahip olduğu ve gelişim evrelerinin de virüslerden farklı olduğu 1966 yılında tespit edilmiştir. Ayrıca Gram (-) bakterilere benzer hücre duvarına sahip oldukları, prokaryotların karakteristik özelliği olan antibiyotik duyarlılıklarının da olduğu ortaya konmuştur. (9) *C. pecorum* suşu (Bo/E58 suşu-ATCC VR628) ilk kez 1953 yılında sporadik ensefalomyelitli sığırların beyninden izole edilmiş ve klamidyaların bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır. (10) Fukushi ve Hirai (11) ise bu suşu, DNA ve immünolojik analizler sonucunda *C. pecorum* olarak adlandırmıştır. *Chlamydiaceae* ailesi, taksonomik olarak *Chlamydia* cinsi içerisinde 11 türü içeren, Gram (-), zorunlu hücre içi bakterileri kapsamaktadır. (12) Bu türler Tablo 1. de gösterilmiştir. Tanımlanan 11 türün dışında *C. ibidis* ve *C. sanzinia* adı verilen iki aday tür daha bulunmaktadır. (13-14)

Tablo 1: Klamidya Cinsi İçerisinde Yer Alan Türler ve Neden Oldukları Hastalıklar

Patojen	Konakçı	Hastalık
<i>C. trachomatis</i>	İnsan	Oküler trahom
<i>C. suis</i>	Domuz	Enteritis
<i>C. muridarum</i>	Fare ve hamster	Solunum yolu enfeksiyonu
<i>C. psittaci</i>	Kanatlılarda	Pnömoni ve Hava kesesi yangısı, Enteritis, Konjunktivitis, Perikarditis, Ensefalitis
	İnsan	Psittacosis/Ornithosis
<i>C. felis</i>	Kedi	Konjunktivitis ve Pnömoni
<i>C. abortus</i>	Koyun	Koyunların enzootik abortu
	Keçi	Klamidyal abort
	Sığır	Klamidyal abort
	Domuz	Klamidyal abort
	İnsan	Abort
<i>C. caviae</i>	Kobay ve domuz	Konjunktivitis
<i>C. pecorum</i>	Koyun, Sığır ve Koala	Enteritis, Konjunktivitis, Poliartiritis, Ensefalitis, Abort
<i>C. pneumoniae</i>	İnsan	Pnömoni, Ateroskleroz ve Konjunktivitis
<i>C. avium</i>	Kuşlarda	Solunum yolu enfeksiyonu
<i>C. gallinaceae</i>	Kuşlarda	Asemptomatik evcil kümes hayvanlarından izole edilmiştir.

Kaynak: (15)

2.2. Hayat Döngüsü

Benzersiz bir bifazik gelişim döngüsüne sahip olan klamidyalara, enfekte ettikleri hücrelerin sitoplazmalarında inklüzyon şekillendirerek çoğalırlar. Çoğalmaları sırasında morfolojik ve fonksiyonel açıdan birbirinden farklı iki form ortaya çıkar. Bu formlar retiküler cisimcik (RC) ve elementer cisimcik (EC) olarak isimlendirilir. (16-18) Elementer cisimcik olarak isimlendirilen enfeksiyöz hücre dışı formlar 0,30 µm büyüklüğünde olup daha küçük yapılardır. Bu cisimcikler metabolik olarak inaktif, ozmotik olarak stabildirler. Klamidyalara enfeksiyondan sorumlu formu EC'ler olup konakçı hücre dışında canlılıklarını devam ettirebilirler. EC'ye göre daha büyük olan RC (1 µm) ise metabolik olarak aktif, üreyebilen ancak enfeksiyöz olmayan formlardır. Her bir EC, klasik bir bakteriyel sitoplazmik zar, bir periplazmik boşluk ve LPS (Lipopolisakarit) içeren bir dış zarf ile çevrilidir. Bu nedenle çevresel şartlara oldukça dayanıklıdır. Yapısal özellikleri intrasellüler çoğalma, beslenme

faktörlerini alma, atıkları uzaklaştırma gibi metabolik aktiviteleri yapmasına olanak sağlamaktadır. (17) EC enfeksiyon sırasında, alıcı hücelere reseptör aracılı endositoz yoluyla girer. Hücre içerisinde birkaç saat süren bir yapısal dönüşüm sürecini takiben, bir EC bir RC'ye evrilir. RC, metabolik olarak aktif, ozmotik olarak kırılığandır ve endozom içerisinde ikili fisyon ile çoğalır. Enfeksiyondan yaklaşık 20 saat sonra, gelişim döngüsü asenkron hale gelir ve bir kısım RC bölünmeye devam ederken, diğerleri olgunlaşarak çok sayıda EC oluşturur. Ardından konak hücresi lize olur. Enfektif yapıdaki EC'ler, başka bir konakçıya tutunarak yeni bir döngü başlatırlar. Bu EC'lerin miktarı milyonları bulabilir ve bunlar uterus akıntıları, idrar, dışkı süt vb. yollarla etrafa saçılmaya devam eder. (17, 19)

2.3. Bakterinin Yapısı

Klamidyalarda yapısal olarak Gram(-) bakterilere benzeyen, lipopolisakkarit ve membran proteinlerinden oluşmuş bir dış, bir de iç membran bulunur. Endotoksik niteliklere sahip LPS'ler cins spesifiktir. 6.6×10^8 dalton olan genom ölçüsü ile prokaryotlar arasındaki en küçük üyelerdendir. RC'ler içerisinde fazla miktarda, EC'ler içerisinde az miktarda RNA bulunur. Prokaryotların pek çoğunda iç ve dış membranlar arasında bulunan ve yapılarındaki sertliği ve ozmotik stabilizeyi sağlayan klasik peptidoglikan, klamidyalarda yer almamaktadır. Klamidyalarda çoğalmaları esnasında morfolojik ve fonksiyonel açıdan birbirinden farklılık gösteren, EC ve RC olarak adlandırılan iki form ortaya çıkar. EC'lerin hücre duvarında peptidoglikan tabaka çok az miktarda bulunmakta ya da hiç bulunmamaktadır. Yapısal mukavemet, bunun yerine dış membran kompleksinin disülfid bağları ile çapraz bağlanmasından kaynaklanır. Klamidyalarda ürettiği heparine benzer derivatların, konakçı hücreleri üzerindeki heparin bağlayıcı reseptörler ile bağlantı kurmaları yoluyla adhesinler gibi davrandığı da ileri sürülmüştür. (20) Dış membranın sistein açısından zengin proteinleri arasında inter ve intramoleküler sistein bağları bulunmaktadır. Ayrıca, dış zar kompleksinin iç kısmında altıgen bir protein tabakanın, EC'lerde hücresel stabil yapıya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (15) Dış membran yapısı ozmotik basınç ve fiziksel etkilere karşı direnç kazandırır ve zorlu dış ortam koşullarında EC'nin hayatta kalmasını sağlar. (21) RC ise daha yumuşak ince çeperli, içerisinde nükleer fibril ve ribozomlar bulunan yapılardır. Bu iki oluşum arasında gelişim gösteren birkaç tabakalı membranlar ile çevrili ara cisimcikler de oluşmaktadır. (17)

2.3.1. Genetik Yapı

Klamidyalarda genomik DNA'sı diğer mikroorganizmalardan daha küçüktür. DNA'ları çift iplikçikli, sarmal ve sirküler bir yapıda olup molekül ağırlığı türlere göre değişmektedir. 360-660 kDa olan genom, altıyüz farklı protein sentezini kontrol altında tutar. Klamidyalarda RNA'ları bakterilerde olduğu gibi 30S ve 50S alt ünitesi, 70S ribozomları bulunmaktadır. Klamidyalarda çeşitli büyüklükteki plazmidlerin varlığı bildirilmiştir. Plazmid profil analizleri sonucunda klamidyalarda farklı sekans yapısında olduğu belirlenmiştir. Klamidyalarda RC'leri DNA'ya oranla üç kat daha fazla RNA içermektedir, EC'ler de ise DNA ve RNA oranı eşittir. (17, 22-23)

2.3.2. Antijenik Yapı

Klamidyalarda başlıca iki antijenik komponentin varlığı saptanmış, bunların da hücre duvarında lokalize oldukları bildirilmiştir. Antijenik komponentlerden ilki, grup spesifik antijenler olup bütün klamidyalarda bulunur. Komplementi fikse edebilen bu ortak antijenik komponent; ısıya, nükleaza ve proteinaz aktivitesine karşı dayanıklı olup LPS karakterindedir. Ancak sodyum periodat ve lesitinaz-A tarafından inaktive edilirler. İkinci antijenik komponent ise, tür spesifik bir antijen olup, grup spesifik antijen giderildikten sonra ortaya konabilir. Enfeksiyöz karakterdeki EC'ler ile sıkı ilişkisi bulunan tür spesifik antijenler, genellikle ısıya duyarlıdır. Bu antijenik yapılar immunofloresans yöntemi ile daha iyi gösterilebilirler. (23) Klamidya türleri kendilerine özgü bir çok spesifik antijenlere de sahiptir. Bu özelliklerine göre, klamidyalarda immün tipe ayrılabilirdiği bildirilmektedir. Bazı klamidya türleri de eriyebilir hemaglutinin oluşturmaktadırlar. Bunlar grup antijenik özelliklere sahiptir. Dayanaksız olan hemaglutininler fare ve tavuk eritrositlerini aglutine edebilir. Bazı klamidya türlerinde toksin varlığı da bildirilmiş ve bunun daha ziyade bazı canlı EC'lerle ilişkili olduğu açıklanmıştır. Toksinin endotoksin karakterinde ve ısıya dayanıklı olduğu ancak formalinle kolayca inaktive edildiği saptanmıştır. (22-23) Klamidyalarda ortak bir LPS antijeni ile karakterizedir. Bu antijen, ısıya dayanıklıdır ve tamamlayıcı fikstasyon testleri için kullanılmaktadır. Yaygın antijenik determinant, 2 keto-3-deoksioktanoik asitle sonlanan bir LPS çekirdeğidir. (24) Bütün klamidyalarda seroaktivite ile ilişkili, 60.000 moleküler ağırlığa sahip bir ısı şok proteini (HSP-60) kodlanır. (25) Bu protein, RC'nin dış membranında bulunmayıp, EC'lerin dış membranında bulunan diğer 60.000 moleküler ağırlığa sahip proteinlerle karıştırılmamalıdır. Bu protein klamidyal

enfeksiyonların serolojik çalışmaları için güçlü bir immunojen ve faydalı bir belirteçdir. (26) Klamidyalarda bulunan antijenik yapılar ve fonksiyonları Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Klamidyalarda Tanımlanan Antijenik Yapılar ve Fonksiyonları

Antijenik yapı	Moleküler ağırlığı (kDa)	Yapı ve fonksiyonu
Pmp	≥ 98.000	6 adet alt tip (A,B,C-D,E-F,G-I ve H)
HSP	75.000	HSP/70 ailesinin bir üyesi
OmcB	60.000	Sisteinden zengin bir OMP
HSP	60.000	HSP/60 ailesinin bir üyesi
OmpA (MOMP)	40.000	Dış membran zarfıdır. Tür ve alt türlerin serolojik determinantlarını içerir.
PorB	40.000	Dış membran zarfı
OmcA	12.500	LPS. Sisteinden zengin OMP
LPS	≈12.000	Endotoksin. Antijen geni

Kaynak: (23)

2.3.3. Metabolizması

Klamidyaların metabolik aktiviteleri oldukça zayıftır. Ortamda ATP, NADP ve diğer faktörlerin bulunması durumunda glikoz-6-fosfat, glutamat, pyruvat ve aspartatı metabolize ettiği bildirilmiştir. Glutamatlar enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Hücre içinde klamidyalar yüksek enerjili bileşikler sentezleyemezler. Replikasyonları için gereken enerjiyi, konakçının yüksek enerjili bileşiklerinden sağladıkları için klamidyalar aynı zamanda “*enerji paraziti*” olarak da adlandırılmaktadır. Bu durumda hücrelerin yüksek enerjili substanslarından yararlanırlar. Ancak konakçı orjinli prekürsörler sağlanınca, mikroorganizmalar kendi nükleik asit, protein, karbonhidrat, lipid vb. maddeleri sentezleyebilmektedir. (22-23)

2.3.4. Dayanıklılık

Klamidyalar, yaygın olan dezenfektanlara, güneş ışığına ve ısıya karşı zayıf direnç gösterirler. Isı (60°C’de 10 dakika) ile kolayca inaktive olarak enfektif özelliklerini kaybederler. Uygun yapılmayan liyofilizasyon sırasında,

mikroorganizmaların çoğu canlılığını ve enfektivitelerini yitirebilir. EC'ler suda ve çevre ısılarında birkaç gün süreyle yaşarlar. Etken ayrıca eterde 30 dakikada, % 0.10'luk formalin ve % 0.50'lik fenolde 24 saatte inaktive olur. (20, 22) Klamidyaların üremeleri pek çok antibiyotik tarafından önlenabilmektedir. Klamidyaların antibiyotik duyarlılıkları embriyolu tavuk yumurtasının sarı kesesinde ve hücre kültüründe test edilmiştir. (26) Kültürde klamidyanın gelişimi tetrasiklin, makrolid, kloramfenikol, rifampin ve florokinolonlarla inhibe edilir. Peptidoglikan sentezini inhibe eden penisilinler, gelişim döngüsü içerisinde RC'lerin EC'lere dönüşümünü engeller. Fakat bu antibiyotikler ortadan kaldırılırsa gelişim döngüsü devam eder. Sülfonamidler ise folik asit sentezini engelleyerek bazı klamidya türlerine etki etmektedir. (22)

2.4. Epidemiyoloji

Chlamydiaceae ailesi içinde *Chlamydomphila* ile *Chlamydia* cinsleri bulunmaktadır. Bu ailede *Chlamydomphila* cinsi içerisinde yer alan *C. abortus*, koyunların enzootik abortu olarak adlandırılan başta Türkiye olmak üzere, özellikle koyunculugu ileri birçok ülkede saptanan bir enfeksiyona neden olmaktadır. Abortlar genelde gebeliğin son iki ayında gözlemlenir. Abortlar, daha çok genç ve ilk kez gebe kalmış olan koyunlarda görülür. Enfeksiyonun ilk yılında abort oranı % 60'lara kadar çıkabilirken daha sonraki yıllarda abort oranı düşer (%30'dan %10-5'e). Koyunlardaki klamidyal enfeksiyonlar, abort ile birlikte zayıf ya da ölü yavru doğumlarına da sebep olabilir. Bir sonraki sezonda fertilitite üzerine bir etkisi yoktur. Enfeksiyonun ardından 3 yıl kadar devam eden bir bağıışıklık oluşur. (27)

C. psittaci, kuşlarda Avian Chlamydiosis'e (AC) neden olmaktadır. Kuşların bu etken ile enfeksiyonu tüm dünyada yaygındır ve yaklaşık 465 kuş türünde tespit edilmiştir. AC salgınları kuşlarda ve kanatlı çiftliklerinde önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Klinik bulgular genellikle türe ve yaşa bağlı olarak farklılık göstermektedir. Etken konakçıda gözyaşı akıntısı, uyuşukluk, ateş, sinirsel belirtiler ile birlikte yumurta üretiminde düşüşe neden olabilmektedir. Mortalitesi değişkendir. Hastalığı taşıyan kuşlarla ilişkili olan insanlarda da *C. psittaci* enfeksiyonu görülebilir. (28) *C. psittaci* üç yaşından küçük sığırlarda ensefalitis, fibrinli plöritis ve peritonitis ile karakterize sporadik ensefalomyelitise neden olur. Bununla birlikte sığır, koyun ve keçilerde; poliartiritis, pnömoni, konjunktivitis, enteritis, abort ve infertiliteye de sebep olabilmektedir. (29)

C. pecorum, özellikle koyunlarda *C. abortus* ile birlikte önemli bir abort etkenidir. *C. pecorum*, ayrıca konjunktivitis, artrit ve enteritise de neden olabilmektedir. *C. pecorum* genellikle üç yaş altı sığırlarda sporadik ensefalomyelitise neden olur. Hastalık Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve İsrail başta olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinde tanımlanmıştır. Enfekte hayvanlarda yüksek ateş, koordinasyon bozukluğu, depresyon, aşırı salivasyon, ishal ve opistotonus görülmektedir. Mortalite % 50'lere kadar çıkabilmektedir. (17)

2.4.1. Veteriner Sahada Hastalığın Dünyadaki Durumu

Yapılan çalışmalarda ruminantların, klamidyalar arasında en yaygın olarak *C. abortus* ve *C. pecorum* ile daha az sıklıkla *C. psittaci* ve nadiren de *C. suis* ile enfekte olduğu bildirilmiştir. (30) Dünyanın farklı bölgelerinde sığır, koyun ve keçilerde *C. abortus*, *C. psittaci* ve *C. pecorum* ile ilgili yapılan serolojik, moleküler ve patolojik çalışmalarda etkenlerin prevalansı değişik oranlarda bildirilmektedir.

Szeredi ve Bacşadi (31) Macaristan'da *C. abortus* yönünden toplamda 65 koyun ve keçi fetusuna ait materyali histopatoloji ve immunohistokimya yöntemleriyle incelemişler, çalışma sonucunda %68 oranında immunpozitiflik bildirmişlerdir. Borel ve ark (32) İsviçre'de 775 adet koyun kan serumunda yaptıkları serolojik çalışmada; *C. abortus* antikoru yönünden %19 oranında pozitiflik bulmuşlardır. Borel ve ark (33) İsviçre'de yaptıkları bir başka çalışmada 235 sığır abort vakasını PCR yöntemiyle incelemişler, %5.10 oranında *C. abortus* ve %4.20 oranında *C. psittaci* tespit etmişlerdir. Berri ve ark (34) Fransa ve Tunus'ta koyun ve keçilerden elde ettikleri 253 örneği Chlamydiosis ve Q Fever yönünden Multiplex PCR ile incelemişler, sonuç olarak 16 örnekte *C. abortus*, 2 örnekte *C. pecorum* ve 49 örnekte *Coxiella burnetii* pozitifliği rapor etmişlerdir. Navarro ve ark (35) İspanya'da abort yapmış 35 koyun ve 28 keçiye ait, toplam 58 adet parafine gömülü plasenta örneğinde *C. abortus*, *Coxiella burnetii*, *Salmonella abortusovis*, *Brucella melitensis*, *Listeria monocytogenes* ve *Toxoplasma gondii*'nin varlığını PCR ve IHC yöntemleriyle araştırmışlardır. Çalışma sonucunda; PCR ile *C. abortus* yönünden koyunlarda %60, keçilerde ise %39.10 oranında pozitifliğe rastlamışlardır. Bisias ve ark (36) Yunanistan'da abort yapmış koyun ve keçilerde yaptıkları serolojik çalışmada, *C. abortus* yönünden koyunlarda %14.90, keçilerde %21.20 oranında pozitiflik belirlemişlerdir. Blumer ve ark (37) İsviçre'de 343 adet sığır plasenta örneğini PCR, IHC ve serolojik yöntemlerle *Chlamydiaceae* ailesi yönünden inceledikleri

çalışmada, örneklerin 50 (%14.60)'sini PCR sonucuna göre *Chlamydia spp.* pozitif ve şüpheli pozitif olarak değerlendirmişlerdir. Osman ve ark (38) Mısırdaki asemptomatik ve semptomatik koyun ve keçilerden aldıkları fekal svaplarda, PCR yöntemi ile hasta koyunlarda *C. pecorum* prevalansını %4.80 olarak bulmuşlardır. Tavares ve ark (39) Portekiz'de sığır, koyun ve keçilerde toplam 168 adet abort ve svap örneğinde; qPCR ile 79 örnekte (%47) *Chlamydia spp.* pozitifliği tespit etmişlerdir. Araştırmacılar pozitif örneklerde ise %87.30 *C. abortus*, %7.10 *C. psittaci* ve %5.10 *C. pecorum* varlığını rapor etmişlerdir. Wilson ve ark (40) İrlanda'da 57 sığır sürüsünden elde ettikleri 95 adet kan serumunda indirekt ELISA ile %4.75 oranında *Chlamydia spp.* yönünden pozitiflik tespit etmişlerdir. Barkallah ve ark (41) Tunus'da süt sığırlarında, abort ve ölü doğumlardan elde ettikleri örneklerde *Chlamydia spp.* düzeyinde PCR ile %4.66 oranında pozitiflik elde etmişlerdir. Yin ve ark (42) Belçika'nın farklı bölgelerinde sığır, koyun ve keçilerden alınan kan örneklerinde ELISA ile *C. abortus* prevalansını bölgelere göre %0.39-4.02 arasında bulmuşlardır. Kreizinger ve ark (43) Macaristan'da 111 adet evcil ruminant fetusuna ait plasenta örneğini *Coxiella burnetii* ve *Chlamydia spp.* yönünden qPCR, IHC ve histopatoloji yöntemleri ile incelemişler, 32 adet plasenta örneğinde klamidya yönünden pozitiflik tespit etmişlerdir. Barati ve ark (44) İran'da 117 adet aborte fetusa (108 koyun, 9 sığır) ait karaciğer, dalak ve abomasum içeriğini klamidya ailesine spesifik primerler ile incelemişler ve 66 (%56.41) örnekte klamidyal enfeksiyon tespit etmişlerdir. Pozitif örneklerde *C. abortus*, *C. pecorum*, *C. psittaci* yönünden Nested PCR ile tür bazında yaptıkları incelemelerde; koyunlarda 24 (%36.36) örnekte *C. abortus*, 24 (%36.36) örnekte *C. psittaci* pozitifliği belirlemişlerdir. *C. pecorum* yönünden ise 1 (%1.50) örnekte pozitiflik bildirmişlerdir. Rojas ve ark (45) Arjantin'de sığırlara ait abort ve ölü doğumlardan elde ettikleri 251 adet örneği qPCR yöntemi ile *C. abortus* yönünden incelemişler ve etkenin prevalansını %4.78 oranında bulmuşlardır. Clune ve ark (46) Avustralya'da 35 koyuna ait abort ve ölü doğum örneğinden *C. pecorum* yönünden qPCR ve MLST ile 8 (%23) örnekte pozitiflik tespit etmişlerdir. Hireche ve ark (47) Cezayir'de 345 adet sığır kan serumunu ELISA ile serolojik olarak *C. abortus* yönünden incelemişler ve etkenin seroprevalansını %16.80 olarak belirlemişlerdir.

2.4.2. Veteriner Sahada Hastalığın Türkiye'deki Durumu

Türkiye'de sığır, koyun ve keçi abortlarında klamidyalara üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde bu çalışmaların serolojik düzeyde ve daha çok *Chlamydia spp.* üzerine olduğu anlaşılmaktadır.

Karaman ve ark (48) Ankara bölgesinde 4658 koyundan alınan kan serumu örneklerinde CFT ile %1.63 oranında *Chlamydia spp.* antikorunu tespit etmişlerdir. Duman ve Durak (49) Konya’da abort yapmış koyunlara ait 224 adet kan serumunu *C. abortus* yönünden CFT ile incelemişler, 45 örneği (%20) 1/16-1/32 serum dilüsyonlarında pozitif olarak yorumlamışlardır. Türütoğlu ve ark (50) Ankara bölgesinde, 6 farklı sürüden topladıkları 55 koyun kan serumunu ELISA ile serolojik olarak incelemişler ve klamidyal antikor oranını %14.50 olarak bulmuşlardır. Çaya ve ark (51) Adana, Mersin, Gaziantep, Kahramanmaraş, Osmaniye, Adıyaman, Hatay, Kilis ve Şanlıurfa, illerinden toplanan abort yapmış 550 koyuna ait kan serumunu *C. abortus* yönünden ELISA ve CFT ile incelemişler, incelenen serum örneklerinin 107’sinde (%19.50) ELISA, 161’inde (%29.30) ise CFT ile antikor pozitifliği saptamışlardır. İllere göre seropozitiflik oranlarını, Kahramanmaraş’ta %30, Hatay’da %27, Mersin’de %23.50, Kilis’te %20, Gaziantep’te %16.80, Şanlıurfa’da %16.70, Osmaniye’de %9.50, Adıyaman’da %5, Adana’da ise %2.50 olarak belirlemişlerdir. Gökçe ve ark (52) Kars yöresinde 192 sığır ve 236 koyundan elde ettikleri kan serumlarını ELISA testi ile *C. abortus* yönünden incelemişler ve sığırlarda %8.33, koyunlarda ise %13.98 oranında pozitiflik tespit etmişlerdir. Küçükayan ve ark (53), 2003-2007 yıllarında Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsüne gönderilen ve abort şekillenmiş koyunlardan alınan 8053 adet kan örneğinde serolojik olarak %1.80 oranında *Chlamydia spp.* antikorunu tespit etmişlerdir. Otlu ve ark (54) Kars ilinde 167 adet koyun kan serumunda *C. abortus* yönünden ELISA ile yaptıkları serolojik çalışmada, %5.38 oranında pozitiflik tespit etmişlerdir. Öztürk ve ark (55) *C. abortus* yönünden Burdur ilinde 15 farklı sürüden tesadüfi örnekleme ile seçilmiş, 2 yaşından büyük koyunlardan alınan 150 adet kan serumunu ELISA yöntemiyle incelemişler; bireysel, sürü içi ve sürüler arası seroprevalansı sırasıyla %32 (48/150), %40 (48/120) ve %80 (12/15) olarak rapor etmişlerdir. Karagül ve ark (56) Düzce ilinde 14 farklı sürüden alınan 72 koyun kan serumunu *C. abortus* yönünden ELISA yöntemi ile incelemişler, seroprevalansı %20.83 olarak tespit etmişlerdir. Kaya ve Öztürk (57) Burdur ilinde 22 farklı keçi sürüsünde, 2 yaşından büyük keçilerden aldıkları 384 adet kan serumunu ELISA yöntemiyle *C. abortus* yönünden incelemişler, bireysel, sürü içi ve sürüler arası seroprevalansı sırasıyla; %19.27 (74/384), %22.09 (74/335) ve %86.36 (19/22) olarak bildirmişlerdir. Türkiye’de sığır, koyun ve keçi abortlarında klamidyal etkenler üzerine yapılan çalışmaların çoğunlukla serolojik temelli olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca bu çalışmalar tür spesifik olmayıp cins düzeyinde daha genel sonuçları içermektedir. Son yıllarda moleküler çalışmaların Türkiye’de de

artması ile birlikte klamidyal etkenler üzerine tür düzeyinde yapılan araştırmalar da dikkat çekmektedir. Bu çalışmalar incelendiğinde daha çok *C. abortus* üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Güler ve ark (58) Konya bölgesinde, abort yapmış koyunlardan alınan vaginal svap örneklerini, *C. abortus* yönünden PCR ile incelemişler ve %7.50 oranında pozitiflik tespit etmişlerdir. Temur ve ark (59) Erzurum yöresinde, 90 adet aborte sığır fetus örneğini PCR yöntemini kullanarak incelemişler ve %5.50'sinde *C. abortus* pozitifliği belirlemişlerdir. Kılıç ve ark (60) Elazığ'dan topladıkları 47 aborte sığır fetus örneğini PCR ve kültür metodu ile incelemişler ve örneklerin % 6.30'unun *C. abortus* yönünden pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Kalender ve ark (61) Elazığ Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü'ne gönderilen 71 koyun ve keçi aborte fetusunu PCR ve kültür yöntemleri ile incelemişler ve örneklerde; koyunlarda %9.80, keçilerde ise %14.29 oranında *C. abortus* pozitifliği tespit etmişlerdir. Aras ve ark (62) Aksaray ve Konya bölgesinden topladıkları 65 adet sığır fetusuna ait mide içeriğinde *C. abortus*'un varlığını PCR ile %3 olarak rapor etmişlerdir. Malal ve Türkyılmaz (63) Marmara bölgesindeki ruminant atıklarında *C. abortus*'u tespit etmek ve etkenin genetik çeşitliliğini belirlemek amacıyla 730 abort materyalini incelemişler, çalışma sonucunda; pozitiflik oranlarını keçilerde %21.40, koyunlarda %16.60, mandalarda %7.70 ve sığırlarda %3 olarak tespit etmişlerdir. Filikci (64), 21'i keçi ve 44'ü koyundan olmak üzere toplam 65 adet abort veya ölü doğum örneğini klamidya yönünden PCR, IHC ve histopatolojik olarak incelemiş ve 35 örnekte pozitiflik bildirmiştir. Kanat (65) tarafından Konya ilinde, 52 adet aborte koyun fetusunda yapılan moleküler çalışmada %15.40 oranında *C. abortus* DNA'sı saptanmıştır. Karataş (66) Türkiye'nin farklı bölgelerinden elde ettiği, sığır ve koyun abortlarına ait 395 adet klinik materyali, qPCR yöntemiyle incelemesi sonucunda %2.28 oranında *C. abortus* pozitifliği rapor etmiştir.

2.4.3. Bulaşma

Klamidyal, enfekte olmuş semptomatik ve asemptomatik hayvanların dışkı, idrarı, solunum salgıları, doğum sıvıları ve plasentaları ile kuşların tükürük ve tüy tozuyla bulaşır. Enfekte hayvandan saçılan EC'ler, dış ortama dayanıksızlıkları sebebiyle diğer konakçılara bulaşabilmeleri için yakın temasa ihtiyaç duyarlar. Hastalığın bulaşmasını iki faktör etkiler. Bunlar suşların virülensi ve konağı enfekte eden bakteri miktarıdır. Örneğin abort yapan bir hayvanın plasentasından etrafa saçılan bakteri miktarı çok daha fazladır. (67) Ruminantlarda enfeksiyon genellikle plaseenta, vajinal akıntı ve kontamine olmuş

yem ve suların tüketilmesinden kaynaklanır. Koyun ve keçiler, gebeliğin ilk 100 günü içinde enfekte olduklarında abort yapmaya daha yatkındırlar. Bununla birlikte yoğun kuzulama dönemlerinde, kuzulama sırasındaki kontaminasyon, sonraki gebeliklerde de abortlara neden olabilmektedir. (68) Enfeksiyon sağlam bir sürüye enfekte veya latent enfekte hayvanların alınması ile girer. Sürüde klinik bulgular ortaya çıkıncaya kadar enfeksiyonun varlığı saptanamayabilir. Bazen enfekte dişi hayvanlarda abort yerine zayıf hayvan doğumları da oluşabilmektedir. (20) Vertikal bulaşma ruminantlarda ve kuşlarda görülmektedir. Yumurtaların enfeksiyonu, embriyonik ölümlere veya canlı enfekte civcivlerin kuluçkadan çıkmasına sebep olmaktadır. Yeni doğan yavrularda başlıca bulaşma yolu, doğum sırasında annelerinin genital kanallarının mukozal yüzeyinden kaynaklanmaktadır. *C. abortus*'un venereal yolla erkek hayvanlardan dişilere bulaşması sperma yoluyla olurken, dişilerden erkeklere çiftleşme yoluyla gerçekleşmektedir. Venereal bulaşma, aborttan ziyade infertilite ve erken embriyonik ölümlere neden olmaktadır. (67) Klamidyalarda vektörel bulaşma sadece *C. psittaci* için bildirilmiştir. (5) Enfekte hayvanların dışkı ve karkaslarıyla beslenen kuşlar, hareketli olduklarından dolayı klamidyalara etrafa yayılması için iyi bir vektör görevi görürler. (69) Enfekte ruminant çiftliklerinde bulunan kedi ve köpekler de risk altında olup, bu çiftliklerde barınan hayvanlardan *C. abortus* izole edilmiştir. (70)

2.4.4. Zoonotik Önemi

Klamidyalar, zoonoz karakterli mikroorganizmalardır. Bunlardan en önemlileri *C. abortus* ve *C. psittaci*'dir. (67, 71) Enfekte koyun ve keçilerle temasta bulunan insanlarda klamidyal enfeksiyonlar görülmektedir. Ayrıca hamile kadınlarda düşük ve ölümlere sebebiyet veren vakalar da bildirilmiştir. (72-73) *C. psittaci*, kanatlı hayvan ve evcil kuşlarda, psittacosis/ornitosis'e neden olan bir patojendir. Ayrıca zoonotik bulaşma sonucunda insanlarda atipik pnömoniye de neden olmaktadır. (74) *C. pecorum*'un zoonotik bulaşması ile ilgili bilgiler yetersizdir. (67, 71) *C. suis* domuz çiftliklerinde çalışan işçilerden alınan oküler, nazal ve farengeal svaplarda; PCR ile yapılan incelemelerde tespit edilmiştir. (75) Enfekte kobaylarla ilişkisi bulunan hastalarda, *C. caviae*'ye bağlı şekillenen konjunktivitis ve pnömoninin varlığı PCR ile ortaya konmuştur. (76) *C. pneumoniae*, hem hayvanlarda (koala vb.) hem de insanlarda hastalık oluşturabilmektedir. Genetik analizlerde hayvanlardan izole edilen *C. pneumoniae* suşlarının insanlardan elde edilen suşlarla benzerlik gösterdiği ortaya konmuştur. Bu durum *C. pneumoniae*'nin zoonotik bir etken olabileceğini

düşündürmektedir (72) Kediler ve sahipleri arasındaki yakın temas nedeniyle, *C. felis*'in, insanlarda, özellikle foliküler konjunktivitis, atipik pnömoni, endokarditis, glomerulonefritis ve şiddetli karaciğer hasarına neden olabileceği bildirilmektedir. (77-79)

2.5. Patogenez

Klamidyal enfeksiyonlarda primer enfeksiyon ilk olarak tonsillerde şekillenir ve buradan kan ve lenf yoluyla diğer organlara yayılmaktadır. (80) Gebe olmayan hayvanlarda interferon gama (IFN- γ) aracılığıyla lenfoid dokuda latent bir enfeksiyon gelişir. Latent enfekte olmuş koyunlarda klamidyal organizmaların saptanması oldukça zordur. (81) EC'ler konak hücrelerin mikrovillileri üzerindeki reseptörlere bağlanarak enfeksiyonu başlatır. Reseptörlerin tanınması tür ve suşlara göre farklılıklar göstermektedir. (17) Klamidyalarda MOMP, ısıya duyarlı sitadezin, ısı şok proteinleri ve dış membran protein adhezinleri bulunmaktadır. Etkenlerin hücrelere girişi, reseptörlere bağlı endositoz, pinositoz ya da fagositoz yoluyla gerçekleşir. Klamidyalar konak hücrede girdikleri sitoplazmik vakuolleri terketmezler. Sekiz saatlik hücre invazyonu sırasında, EC'ler arasındaki disülfid çapraz bağları kırılır ve kendi RNA ve proteinlerini sentezleyebilen RC'lere dönüşürler. RC'lerin biriktiği vakuol, inklüzyon olarak adlandırılır. RC'ler çoğalarak 24 saat sonra çok sayıdaki EC'leri oluşturur. Enfekte hücreler lize olur ve EC'ler serbest kalır. Enfeksiyon, enfekte hücrelerin mikro çevresine salgılanan ve komşu hücreleri enfeksiyona daha duyarlı hale getiren bir membran bileşeni olan klamidyalara ait glikolipid eksoantijeni tarafından kolaylaştırılır. Klamidyalar konak immun yanıtı tarafından tam olarak elimine edilmediğinden, reenfeksiyon ve konaktaki hasar devam eder. Konak hücrede klamidyalarda gelişmeleri ve hayatta kalmaları için; konaktan fagozoma devamlı demir aktarımı, triptofanın devamlı bulunması, lizozomal indirgenmeden kaçınma, kalsiyum iyonları, nitrik oksid ve makrofajlardaki süperoksitlerin değişimi önemli faktörlerdir. Tekrarlayan klamidya enfeksiyonu yangısal yanıtın şiddetini artırır ve fokal enfeksiyon bölgelerinde kronik yangıyı iletir. (82) *C. abortus* plak redüksiyon testi ile tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Tip 1 mikroorganizmalar daha çok abort, genital enfeksiyonlar ve enteritis ile ilişkilidir. Tip 2 mikroorganizmalar ise konjunktivitis, pnömoni, ensefalomyelit ve poliartritis ile ilgilidir. Latent seyir, klamidyal enfeksiyonların genel bir özelliğidir. Birçok klamidyal enfeksiyon özellikle süperfisiyal epitelde lokalize olduğunda asemptomatiktir. Bunlar aynı zamanda koruyucu bağışıklık oluşturmada uzun süre persiste kalabilir.

Kronik enfeksiyonlar tekrarlayıcı şekilde konakçı immun sistemini stimüle edebilir. IFN- γ 'nın primer klamidyal enfeksiyonların kontrolünde rol oynadığı gösterilmiştir. Bunun daha sonra artan ısı şok protein ekspresyonundan sorumlu olabilecek latent veya persiste klamidyal enfeksiyonları indükleyebileceğine yönelik deliller de mevcuttur. (20, 23)

C. abortus'un sebep olduğu patolojilere ve abortlara genel olarak iki yangısal sitokinin sebep olduğu düşünülmektedir. Bu sitokinler, IFN- γ ve TNF- α (tümör nekroz faktör alfa)'dır. Enfekte damarlarda, koryonik epitelde ve yangısal eksudatta bol miktarda bulunan mononükleer hücreler TNF- α 'nın kodlanmasında rol oynarken, az sayıdaki hücre IFN- γ 'nın kodlanmasında rol almaktadır. (83) TNF- α 'nın *C. abortus*'a karşı bağışıklıkta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Fetus ile anne arasındaki dokularda yüksek miktarda bulunan TNF- α , gebeliğin sonlanmasına neden olabilmektedir. (84) IFN- γ , makrofajların enfekte olmuş hücreleri tahrip etmesini sağlayarak klamidyal enfeksiyonların kontrol altına alınmasını sağlamaktadır. (85) Klamidyal enfeksiyonlarda yüksek oranlarda salgılanabilen IFN- γ , normal bir gebelik sürecinde plasentada da salgılanmaktadır ancak yüksek miktarları insan trofoblastları için zararlı olabilir. (86) Bu nedenle, *C. abortus*'a bağlı gelişen abortlarda diğer bir etken, yüksek oranlarda salınan IFN- γ 'dır. (86) *C. abortus*'a bağlı abortlarda sitokinlerle birlikte hormonlar da önemli bir rol oynamaktadır. *C. abortus* üzerine sıçanlarda yapılan bir çalışmada, enfeksiyona karşı duyarlılığın, progesteron seviyesinin artışıyla arttığı, östrojen düzeyinin artışıyla azaldığı gösterilmiştir. (87) Klamidyal etkenlerin söz konusu hormonların seviyelerini etkilemesi, abortların bir diğer nedeni olarak görülmektedir. (88) Klamidyalardan çoğalırken, gebeliğin devamlılığı için gerekli olan progesteron hormonunun salgılandığı fetal koryonik epitele zarar verdiği, bu sebeple hormonun yeterli düzeyde salgılanamamasına yol açtığı, böylelikle de abortlara veya erken doğumlara yol açabildiği bildirilmiştir. (86)

2.6. Oluşturdukları Klinik ve Makroskopik Bulgular

C. abortus, abort ile karakterize bir enfeksiyon oluşturur. Etkilenen plasenta dokusunda kotiledonlarda nekroz ve kotiledonlar arası bölgede ödem şekillenir. Genellikle kirli pembe renkte bir uterus akıntısı görülür. Abort yapan koyunlar nadiren klinik belirti gösterirler ve doğal bağışıklık şekillendiğinden bir sonraki dönemde gebe kalabilirler. (17) Keçi ve sığırlarda sıklıkla plasental retensiyon, endometritis ve vaginitis şekillendiği görülmektedir. (89) Abortlar tipik olarak gebeliğin son 2-3 haftasında, aşırı derecede iltihaplı plasentalara

bağlı olarak şekillenir. Enfeksiyon ayrıca ölü doğum veya doğumdan 48 saat sonrasına kadar yaşayabilen zayıf yavruların doğumlarıyla sonuçlanabilir. Enfekte olmuş hayvanlar abort şekillenmeden önce belirgin bir klinik belirti göstermez. (28) *C. psittaci*; papağanlarda kuş klamidyozisi veya psittacosis, diğer tüm kuş türlerinde ise ornitozis olarak adlandırılan bir enfeksiyona neden olur. Evcil kuşlarda önemli bir sistemik hastalık nedenidir ve kanatlılarda büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Klinik belirtiler ve mortalite; kuşların türüne, suşun virülensine, enfektif doza, stres faktörlerine, yaşa ve tedaviye bağlıdır. *C. psittaci* ile enfekte olan kuşlarda tipik olarak uyuşukluk, iştahsızlık ve kabarık tüyler gibi klinik belirtiler görülür. Bunun dışında, oküler veya nazal akıntı ile birlikte ishal görülebilmektedir. *C. psittaci*, pek çok ülkede önemli bir sığır patojeni olarak da bilinir. *C. psittaci* sığır, koyun ve keçilerde; poliartritis, pnömoni, konjunktivitis, enteritis, abort ve infertiliteye sebep olur. Etken ayrıca üç yaşından daha küçük sığırlarda ensefalitis, fibrinli pleuritis ve peritonitis ile karakterize sporadik ensefalomiyelitise neden olur. (29) *C. pecorum* sığır, koyun ve domuzları enfekte eder. Enfeksiyonda belirgin bir klinik bulgu şekillenmeyebilir. Bazı vakalarda ise sinir, solunum ve sindirim sistemleriyle birlikte eklem ve konjuktivayı etkileyen ciddi bir hastalığa neden olurlar. Enfeksiyonu geçiren hayvanlar taşıyıcı olarak kalır ve uzun süre EC'leri çevreye yayarlar. (29)

2.7. Histopatolojik Bulgular

Klamidyal abortlarda görülen histopatolojik değişiklikler ile ilgili hem deneysel hem de saha çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmalarda farklı klamidy türlerinin sığır, koyun ve keçilerde benzer histopatolojik değişikliklere sebep olduğu görülmektedir. Bu çalışmalara bakıldığında; Buxton ve ark (83), klamidyal abortlar yönünden koyunlarda deneysel olarak yaptıkları çalışmada histopatolojik olarak; plasentada suppuratif bir plasentitis, karaciğerde suppuratif hepatitis, periportal bölgede nötrofil granülosit ve lenfosit infiltrasyonları ile akciğerde kan damarları ve bronşiyollerde şiddetli nötrofil granülosit ve lenfosit infiltrasyonları tespit etmişlerdir. Szeredi ve Bacsadi (31) Macaristan'da *C. abortus* yönünden koyun ve keçi fetusuna ait abort materyallerinde histopatolojik olarak; plasentada yangı, nekroz ve vaskülitis tespit etmişlerdir. Borel ve ark (33) İsviçre'de aborte sığır fetuslarında klamidyal etkenler yönünden yaptıkları çalışmada, histopatolojik olarak; plasentada trofoblastlarda değişik derecelerde nekroz ve bol miktarda nötrofil granülosit infiltrasyonu tespit etmişlerdir. Maley ve ark (90) *C. abortus* yönünden deneysel enfeksiyon oluşturdukları koyunların

plasentalarında yaptıkları histopatolojik değerlendirmede; plasentada nekroz, doku kaybı, fetal kan damarlarında tromboz ve plasenta ile ilişkili dokularda nötrofil granülosit ve mononükleer hücre infiltrasyonları tespit etmişlerdir. Giannitti ve ark (91) bir keçi abortunda *C. pecorum* tarafından oluşturulan plasental ve fetal değişiklikleri ortaya koydukları olgu sunumunda; plasentada suppuratif nekrotik plasentitis, karaciğerde orta şiddette multifokal histiyositik ve nötrofilik hepatitis, ince bağırsakta fibrinosuppuratif ve nekrotik enteritis tespit etmişlerdir. Longbottom ve ark (92), klamidyal abortlar yönünden koyunlarda yaptıkları deneysel çalışmada histopatolojik olarak; plasentada suppuratif plasentitis, vaskülit ve koryonik epitelde nötrofil granülosit infiltrasyonları, karaciğerde periportal hepatitis ve nekroz, akciğerde ise alveollerde nötrofil granülosit infiltrasyonları, intersitisyel pnömoni, bazı vakalarda interlobüler ödem ve kanama belirlemişlerdir. Livingstone ve ark (93), *C. abortus* yönünden koyunlarda oluşturdukları deneysel enfeksiyonda aborte fetuslara ait plasenta dokusunda histopatolojik olarak; değişik derecelerde nekro-suppuratif plasentitis, kotiledonlarda ve interkotiledonar bölgede nötrofil granülosit, lenfosit, makrofaj ve lökosit infiltrasyonları ile interkotiledonar bölgede hemoraji ve damarlarda vaskülit tespit etmişlerdir.

Di paolo ve ark (94) Arjantin'de *C. abortus* kaynaklı keçi abortlarıyla ilgili yayımladıkları vaka raporunda, fetal dokularda yaptıkları histopatolojik değerlendirmede; plasentada interkotiledonar epitel ve koryoallantoik membranda diffuz nekroz, aynı bölgede nötrofil granülosit, lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve epitelooid histiyosit infiltrasyonları, az sayıda intrastoplazmik bazofilik hücreler, bölgedeki kan damarlarında vaskülit ve tromboz tespit etmişlerdir. Beyinde virchow-robin boşluğunda orta şiddette lenfosit ve makrofaj ile az sayıda nötrofil granülosit infiltrasyonları; karaciğerde koagulatif nekroz ile lenfosit, makrofaj ve plazma hücre infiltrasyonları; akciğerde ise alveoler septumda lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonları belirlemişlerdir. Westermann ve ark (95) Avustralya'da sporadik koyun abortlarında *C. pecorum*'un varlığını ve aborte fetuslarda oluşturduğu histopatolojik değişiklikleri ortaya koydukları çalışmada; histopatolojik olarak plasentada nekrosuppuratif plasentitis ve vaskülit, böbreklerde nekrosuppuratif pyelonefritis ve akut tubuler nekroz, abomasumda lenfohistiyositik abomazitis, bağırsak kriptlerinde nekroz ve lenfohistiyositik enteritis, akciğerlerde bronşiyol lümeninde nötrofil granülosit ve makrofaj infiltrasyonları ile beyinde lenfoplasmasitik meningoensefalitis ve gliosis bulgularına rastlamışlardır. Ali ve ark (96) Irak'ta abort yapmış koyunlarda *C. abortus* yönünden yaptıkları çalışmada seropozitif koyunlara

ait aborte fetuslarda histopatolojik olarak; bağırsak villuslarında düzensizlik, lamina propriyada mononükleer hücre infiltrasyonları; karaciğerde portal ve merkezi venalarda belirgin dilatasyon, periportal bölgede orta şiddette fibrozis, safra kanalı epitelinde hiperplazi ve tromboz tespit etmişlerdir. Bunun dışında akciğerde ödem, amfizem ve kanama; böbrekte tubul epitel hücrelerinde karyopiknozis, böbrek korteksinde fokal nekroz bulgularına rastlamışlardır.

2.8. Etkenin Teşhisi

Klamidyal enfeksiyonların teşhisinde, genellikle anamnez, klinik bulgular, direkt mikroskopi ve patolojik bulguların yanı sıra kesin teşhis amacıyla laboratuvar testlerinden yararlanılır. (97) Zorunlu hücre içi bir bakteri olan klamidyalardan izole edilmesi ve çoğaltılmasında hücre kültürü (altın standart) veya embriyolu tavuk yumurtalarına ekim, etkenin izolasyonu için kullanılan standart yöntemdir. (98) Ruminantlarda *C. abortus*, *C. psittaci* ve *C. pecorum*'a bağlı olarak gelişen abortlarda klamidyal etkenlerin varlığını ortaya koymak için, aborte fetus dokuları veya plasenta örneklerinde, etkene ait antijen veya nükleik asitlerin tespitinden yararlanılmaktadır. Abort şekillendikten sonra, belli bir süreye kadar kan serumunda immün yanıtı bağlı gelişen antikorlar da tespit edilebilir. (12)

2.8.1. Direkt Mikroskopi

Memelilerde ve kuşlarda klamidyal enfeksiyonlardan şüphe edildiğinde, enfeksiyonun hızlı teşhisi için uygun klinik numunelerden smearlar hazırlanabilmektedir. Koyunlarda *C. abortus* enfeksiyonu durumunda, EAE (Enzootic Abortion Of Ewes) ile ilişkili tipik lezyonları gösteren plasenta, vajina, fetus materyali, canlı veya ölü doğmuş kuzuların nemli yapağılarından smearlar hazırlanabilir. (5) Kuşlarda *C. psittaci* enfeksiyonunda smearlar faringeal, nazal, kloakal sürüntülerden ayrıca konjunktival akıntılar ya da dışkıdan hazırlanabilir. Nekropsisi sırasında ise benzeri smearlar ayrıca karaciğer, dalak, böbrek, akciğer ve perikardtan da alınabilir. (28) Hazırlanan smearlar, modifiye machiavello, modifiye gimenez, giemsa veya MZN (Modifiye Ziehl-Neelsen) boyama yöntemleriyle boyanırlar. Boyama sonucunda mikroskop altında incelenen pozitif örneklerde, çok sayıda küçük (300 nm) kokoid EC'ler, mavi arka planda kırmızı renkli kümeler halinde tespit edilir. (12, 99) Bu boyama yöntemi, şiddetli şekilde enfekte olmuş dokularda iyi çalışmasına rağmen, EC'lerin tek başına görüldüğü düşük enfeksiyon seviyelerinde kolaylıkla gözden kaçabilir.

Ayrıca, şüphelenilen *C. abortus* enfeksiyonu durumunda, enfeksiyon hikayesi ve plasentadaki patolojik lezyonların olmadığı durumlarda, abortlara neden olabilen ve benzer boyanma özelliklerine sahip, *Rickettsiya*, *Coxiella burnetii* vb. etkenlerle karıştırılabilir. (97)

2.8.2. Serolojik Testler

Hayvanların klamidyal enfeksiyonlarında serolojik testlerle antikorların tespiti; klinik hastalığın doğrulanması, enfeksiyonun varlığının veya yokluğunun ortaya konması, etkenlerin prevalansının tahmin edilmesi ve aşılama sonrası bağışıklık durumunun belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Son 25 yılda geliştirilen ve ticari olarak temin edilebilen antijen saptama testlerinin çoğu, birincil ve yaygın olarak insan klinik örneklerinde *C. trachomatis* enfeksiyonlarının teşhisi için kullanılmaktadır. Bu testler, *Chlamydiaceae* ailesine özgü LPS tabanlı antijenlere dayanılarak üretildiğinden, teorik olarak bu testlerin hayvanlardaki klamidyal enfeksiyonları da saptamak için uygun olması gerekir. Bu immunolojik testler; direkt ve indirekt floresan antikor testi, çeşitli ELISA testleri ve komplement fiksasyon testidir (CFT). Bu testlerin en önemli avantajları; testin kısa sürede tamamlanabilir olması ve bu testlerin hem canlı hem de canlı olmayan EC'leri saptayabilir olmasıdır. (30, 97) *C. abortus*'un serolojik teşhisi, ilk enfeksiyonun latent olması ve gebeliğin 90. gününe kadar anlaşılabilmesi nedeniyle oldukça karmaşıktır. (100) Serolojik teşhis için sığır, koyun ve keçiler; genellikle abort veya doğumdan sonraki 3 ay içerisinde test edilmelidirler *C. pecorum* için spesifik bir serolojik test mevcut olmadığından, *C. pecorum*'a karşı oluşan antikorların varlığı sadece indirekt olarak ortaya konabilir. (97) Kuşlarda *C. psittaci* enfeksiyonunun prevalansının yüksek olması ve klamidyal antikorların uzun süre kalıcı olması nedeniyle, mevcut *C. psittaci* enfeksiyonunun teşhisinde serolojik testler faydalı değildir. Çoğu kuş türünde, arka planda yüksek düzeyde bir klamidyal antikor vardır. Bu nedenle, tek bir kuşun enfekte olup olmadığını belirlemek için serolojik testler, her zaman antijen veya klamidyal DNA'nın varlığını ortaya koyan testler ile birlikte kullanılmalıdır. Serolojik olarak pozitif bir test sonucu, kuşların bakteri ile enfekte olduğunun kanıtıdır ancak mutlaka aktif bir enfeksiyonu göstermez. Antibiyotik tedavisi uygulanmış olması antikor cevabını geciktirebilir veya azaltabilir. Kuşlarda klamidyal antikorları saptamak için kullanılan başlıca serolojik yöntemler; çeşitli EC aglutinasyon testleri, CFT ve ELISA'dır. (97)

ELISA: Abort oluşuktan sonra toplanan kan serumları, mevcut veya daha önceki enfeksiyondan kaynaklanan yüksek bir antikor titresini ortaya çıkarır.

Farklı spesifite ve sensitivite düzeyleri dikkate alınarak her tanısal sorun için uygun bir ELISA seçilmesine dikkat edilmelidir. EC veya LPS bazlı antijen ELISA'lar, *C. abortus* ve *C. pecorum* ile enfekte olmuş hayvanlar arasında ayırım yapamaz, ancak Komplement Fikzasyon Testi (CFT) ile karşılaştırıldığında *C. abortus* için daha hassas bir tarama testi olduğu gösterilmiştir. (101) *C. abortus*'a karşı gelişen antikörlerin spesifik olarak tespiti, türe özgü MOMP, rekombinant MOMP veya POMP'un sentetik peptitlerine dayalı ELISA'ların kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir. Son yıllarda, POMP'a dayalı yeni bir indirekt ELISA kiti ticari olarak geliştirilmiştir. POMP'a dayalı indirekt ELISA kiti; özellikle *C. pecorum* ile enfekte olmuş hayvanların ayırt edilmesinde *C. abortus* için spesifite ve sensitivitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. (5) Kuşlarda *C. psittaci* enfeksiyonunun teşhisinde kullanılan EC aglutinasyon testleri, IgM antikörlerini tespit eder, böylelikle test kuşlarda akut enfeksiyonları tespit edebilir. Testte negatif bir sonuç bulunması, bir kuşun enfeksiyondan arı olduğunu göstermez, çünkü testin sensitivitesi oldukça düşüktür. (102)

CFT: Geleneksel olarak *C. abortus*'a karşı oluşan antikörleri saptamak için kullanılan en yaygın testlerden biridir. Bununla birlikte, küçük ruminantlarda endemik olan *C. abortus*, *C. pecorum* ve bazı Gram (-) bakteriler (örn: *Acinetobacter spp.*) arasındaki antijenik çapraz reaktivite, yanlış pozitif CFT sonuçlarına neden olabilir. Bunun sebebi; klamidyal antijenin, tüm *Chlamydiaceae* ailesinde ortak olarak bulunan, immunodominant bir bileşen olan LPS içermesidir. Ayrıca, CFT'nin alternatif testlerden daha az duyarlı olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle, CFT artık *C. abortus*'un serolojik teşhisi için tercih edilen bir yöntem olarak önerilmemektedir, ancak alternatif testler elde olmadığında ve yukarıda belirtilen sınırlamalar dikkate alındığında sürü teşhisi için kullanılabilir. Bugüne kadar mevcut olan serolojik testlerin hiçbiri, aşı ve doğal enfekte hayvanları birbirinden ayırt edememektedir. (12) Kuşlarda *C. psittaci* enfeksiyonlarının teşhisinde kullanılan CFT; klamidyal antikörlerden IgG'yi tespit ederken, IgM'yi tespit edemez. Bu nedenle CFT kuşlarda akut enfeksiyonları tespit edemeyebilir. Testin dezavantajı olarak şunlar sıralanabilir; test antijenleri ticari olarak bulunmamaktadır, test immunglobulinleri, komplementi fikze etmeyen kuş türlerinden alınan serumları test etmek için kullanılamaz. Yani testin sensitivitesi düşüktür, bu test IgG ile IgM antikörleri arasında ayırım yapmak için kullanılamaz ve test edilecek çok sayıda numune olduğunda oldukça zahmetlidir. (102) CFT'nin yerini, rekombinant proteinlerin veya peptit antijenlerinin kullanımı esasına dayanan, sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek ELISA'lar almaktadır. ELISA'lar, doğru izotipe özgü konjugat

kullanıldığı sürece kuşlarda *C. psittaci*'ye karşı oluşan IgM, IgG ve IgA'yı tespit edebilmektedir. (97)

2.8.3. Etkenin İzolasyon ve İdentifikasyonu

Hücre kültürü: Hücre kültürü, klamidyaların izolasyonu için tercih edilen bir yöntemdir. Bazı klamidy etkenlerinin zoonoz karakterde olmasından dolayı izolasyon ve tanımlama prosedürleri, uygun biyogüvenlik ve muhafaza prosedürleri ile gerçekleştirilmelidir. Hücre kültürü çalışmaları için plasenta, fetusa ait akciğer, karaciğer ve vajinal sürüntü örnekleri, mümkün olduğunca taze bir şekilde ve soğuk zincir altında laboratuvara ulaştırılmalıdır. Hemen çalışılmayacak dokular - 80°C'de saklanmalıdır. (12) Klamidyalar, çeşitli hücre tiplerinde izole edilebilirler. *C. abortus* ve *C. psittaci* için McCoy, BHK (Baby Hamster Kidney Cell), BGM (Buffalo Green Monkey Cells) ve L hücreleri en sık kullanılan hücrelerdendir. (103) Diğer klamidyal türler için hücre kültürü açısından çok az bilgi mevcuttur. İnsan kolon adenokarsinom hücrelerinin, *C. suis* ve *C. pecorum*'un izolasyonu için en uygun hücre kültürü olduğu kabul edilmektedir. (104) Doğrulayıcı teşhis için, kültürlenmiş hücre monolayerları büyüme ortamında 2×10^5 hücre/ml konsantrasyonunda süspansiyon edilir. 2 ml süspansiyonun her biri tek bir 12 mm'lik bir lamel içeren düz tabanlı şişelere dağıtılır. Konfluent lamel monolayerları, 37°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra elde edilir. İnkübasyonun ardından büyüme ortamı çıkarılır ve 2 ml test inokulumu ile değiştirilir, sonra 2.500-3.500 rpm'de 30-60 dakika santrifüj edilerek 37°C ve %5 CO₂'li etüvde 2 saat süreyle inkübe edilir. Bunu takiben inokulum çıkarılır ve hücre kültürü içeriği sikloheksimid (0.50 µg/ml) ile değiştirilerek 37°C'lik etüvde 2-3 gün süreyle tekrar inkübe edilir. İnkübasyon sonunda elde edilen monolayerler metanol ile tespit edilerek giemsa, gimenez prosedürleri veya türe özgü antikorlar kullanılarak immunofloresan yöntemi ile boyanır. Boyamalar sonucunda enfekte hücreler bazofilik (giemsa) veya eozinofilik (gimenez) renkte görülür. İmmunofloresan boyamalarda ise intrasitoplazmik floresan inklüzyonlar kendini gösterir. (105)

Embriyolu tavuk yumurtasına ekim: Bu yöntemde test örneklerinin, streptomisin (200 µg/mililitre) içeren nutrient broth'da %10'luk süspansiyonu hazırlanır. Hazırlanan süspansiyondan 0,20 ml, 6-8 günlük embriyoların sarı kesesine inoküle edilir. Bunlar daha sonra 37°C'lik etüvde inkübasyona bırakılır. Enfekte embriyolar inokülasyondan 4-13 gün sonra ölür. Vaskülarize olmuş sarı kese membranlarından hazırlanan smearlar çok sayıda EC'yi ortaya koyar. (105)

2.8.4. İmmunohistokimya İle Dokularda Antijenin Tespiti

Histopatolojik kesitlerde antijenin tespiti, LPS'e veya MOMP'a karşı üretilen ve ticari olarak temin edilebilen anti-klamidyal antikolar kullanılarak yapılabilir. IHC, dokularda klamidyaya antijenini ve patolojik değişikliklerin ilişkisini göstermek için önemli bir yöntemdir. (33) IHC ile yapılan deneysel çalışmalar incelendiğinde; klamidyal antijen lokalizasyonunun plasentada özellikle trofoblastlarda ve diğer plasental yapılar ile çeşitli dokularda şekillenen yangısal infiltrasyon alanlarında tespit edildiği bildirilmiştir. (83, 90, 92-93)

2.8.5. Klamidyal DNA'nın Moleküler Yöntemlerle Tespiti

Test örneklerinde klamidyaların varlığını ortaya koymak için klamidyal DNA'nın PCR (Polimeraz Chain Reaction) ile amplifikasyonu, PCR'ın spesifite ve sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. (97) Klamidyal nükleik asitlerin tespitinde 16S ve 23S ribozomal DNA'yı veya RNA'yı hedefleyen in vitro moleküler yöntemler geliştirilmiştir. (30) Klamidyaların konvansiyonel PCR ile teşhisinde kullanılan primerler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Klamidyaların konvansiyonel PCR yöntemiyle teşhisinde kullanılan primerler

Spesifite	Primerler	Amplikon Büyüklüğü (bp)	Hedef Gen
<i>Chlamydiaceae</i>	16SF2 CCGCCCGTCCACATCATGG 23R: TACTAAGATGTTTCAGTTC	585-600	16-23S Ayrıncı bölge
<i>Chlamydiaceae</i>	16SF2: CCGCCCGTCCACATCATG 23R: TACTAAGATGTTTCAGTTC	585-600	16+23S rRNA
<i>Chlamydiaceae</i>	16SF2:cIGS-1f: CAAGGTGAGGCTGATGAC 23RcIGS-1r: GTGGTCTCCCCAGATTC	750	16-23S Ayrıncı bölge
<i>C.psittaci</i>	16SF2CPS: 100:CCCAAGGTGAGGCTGATGAC 23R CPS 101: CAAACCGTCCTAAGACAGTTA	111	16-23S Ayrıncı bölge
<i>C.psittaci</i>	Cpsi A Cpsi B	CA 300	<i>pmp</i> geni
<i>C.pecorum</i>	CCAATAYGCACAATCKAAACCTCGC CCRCAAGMTTTTCTRGAYTTCAWYTTGTRAT	440	<i>ompA</i>

Kaynak: (69,106-109)

Konvansiyonel PCR, sadece belirli bir patojenin varlığını veya yokluğunu teyit edebilirken, qPCR, numunede bulunan patojenin miktarının da belirlenmesine yardımcı olur. Bunun dışında qPCR, termal döngü sonrası numune işlemeyi gerektirmediğinden, bu durum PCR ürününün kontaminasyon riskini azaltmaktadır. (97) qPCR, spesifitesinin yüksek olması, çabukluğu, yüksek verimi ve standardizasyon kolaylığı nedeniyle teşhis laboratuvarlarında tercih edilen bir yöntemdir. Klamidyaların qPCR ile teşhisinde kullanılan primer-prob dizinleri Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4: Klamidyaların qPCR yöntemi ile teşhisinde kullanılan primer-prob dizinleri

Spesifite	Primer-Prob dizini	Amplikon büyüklüğü (bp)	Hedef gen
<i>Chlamydiae</i>	F:5'-CTGAAACCAGTAGCTTATAAGCGGT-3' R:5'-ACCTCGCCGTTAACTTAACTCC-3' P:FAM-CTC-ATC-ATG-CAA-AAG-GCA-CGC-CG-TAMRA	111	23S rRNA
<i>C.abortus</i>	F:5'-GCGGCATTCAACCTCGTT-3' R:5'-CCTTGAGTGATGCCTACATTGG-3' P:FAM-TGTTAAAGGATCCTCCATAGCAGCTGATCAG-TAMRA	86	<i>ompA</i>
<i>C.abortus</i>	F:5'-GCAACTGACACTAAGTCGGCTACA-3' R:5'-ACAAGCATGTTCAATCGATAAGAGA-3' P:FAM-TAAATACCACGAATGGCAAGTTGGTTAGCG-TAMRA	82	<i>ompA</i>
<i>C.psittaci</i>	F:CpPsSSfor: TTATTAAGAGCTATTGGTGGATGCC R:CpPsSSrev: AACGTATAATGGTAGATGATTAATCTACCG	151	<i>ompA</i>
<i>C.psittaci</i>	F1/incA/Cpsi: GCCATCATGCTTGTTCGTTT R1/incA/Cpsi: CGGCGTGCCACTTGAGA P:Cpsi/incA/NM: FAM-CATTGTCATTATGGTGATTGAGGA-NFQ	74	<i>incA</i>
<i>C.psittaci</i>	F: 5'-CACTATGTGGGAAGGTGCTTCA-3' R: 5'-CTGCGCGGATGCTAATGG-3' P:FAM-CGCTACTTGGTGTGAC-TAMRA	76	<i>ompA</i>

Kaynak: (110-114)

2.9. Tedavi ve Kontrol

Klamidyal enfeksiyonların tedavisinde uzun etkili oksitetrasiklin preparatlarının 20 mg/kg canlı ağırlık dozunda intramuskuler olarak kullanılması enfeksiyonun şiddetini ve abortlardan kaynaklanan yavru kayıplarını azaltmaktadır. (5) Burada önemli olan, tedaviye enfeksiyona bağlı patolojik değişikliklerin oluşmaya başladığı gebeliğin 95-100. günlerinden hemen sonra başlanmasıdır. Daha sonraki antibiyotik uygulamalarına, kuzulama zamanına

kadar iki hafta arayla devam edilebilir. Bu tür bir tedavi, yavru kayıplarını azaltmasına ve etkenin saçılımını sınırlandırmasına rağmen, enfeksiyonu tamamiyle ortadan kaldırmaz. Enfeksiyona bağlı olarak plasentada şekillenen patolojik değişiklikler; abortların, ölü ya da zayıf kuzu doğumlarının devam etmesine neden olabilir. (115) Klamidyal enfeksiyonlardan korunmada birincil amaç, enfeksiyonun sürüdeki diğer hayvanlara yayılmasını sınırlandırmaktır. (5) Başlıca enfeksiyon kaynakları; placentalar, aborte fetuslar, enfekte annelerden doğan canlı kuzular ve vajinal akıntılardır. Bu sebeple, etkilenen hayvanlar mümkün olduğunca hızlı bir şekilde tespit ve izole edilmelidir. Tüm aborte fetuslar, plasental zarlar ve altlıklar dikkatli bir şekilde imha edilmelidir. Yeni doğanların bulunduğu alanlar dezenfekte edilmelidir. (5) Etkenlerden bazılarının zoonoz olmasından dolayı, özellikle hamile kadınlar ve bağışıklığı baskılanmış bireylerin, kuzulama dönemlerinde koyunlarla temas kurmamaları gerekir. Enfeksiyon durumunda potansiyel olarak enfekte olmuş malzemelerle uğraşırken, ellerin ve iş kıyafetlerinin detaylı yıkanması, tek kullanımlık eldivenlerin kullanımı dahil olmak üzere temel hijyen prosedürlerine uyulması oldukça önemlidir. (5) Sürüye yeni hayvan katılması planlanan durumlarda, tüm enfeksiyöz hastalıklarda olduğu gibi klamidyal enfeksiyonlar yönünden ari sürüler tercih edilmelidir. Böylece latent enfekte hayvanların sürüye girişi engellenerek klamidyal enfeksiyonlardan korunulabilir. (71) Antibiyotik tedavisi, bazı durumlarda abortları azaltmak için kullanılabilse de, enfeksiyonu kontrol altına almak için rutin olarak kullanılmamalıdır. Bunun yerine sürü yönetimi ve aşılama kombinasyonunu kullanmak daha faydalıdır. Sürü yönetimi, kendi ikame hayvanlarını üreterek veya çeşitli klamidyal enfeksiyonlardan ari sürülerden hayvanlar ile gerçekleştirilebilir. (115) Bazı ülkelerde *C. abortus*'a karşı rutin olarak aşı uygulaması yapılmaktadır. Abortu önlediği ve etkenin saçılımını azalttığı bildirilen, inaktif ve canlı attenüe aşılar bulunmaktadır. Bu aşılar hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcı olurlar, ancak hastalığı tamamen ortadan kaldırmazlar. (115) *C. psittaci* ve *C. pecorum*'a karşı dünyada kullanılan herhangi bir ticari aşı bulunmamaktadır. Avrupa'nın büyük bir bölümünde, halihazırda 2 adet, ısıya duyarlı mutant *C. abortus* 1B suşu ile hazırlanmış canlı attenüe ve inaktif ticari aşı bulunmaktadır. Bu aşılar, koyunlara koç katımından en az 4 hafta önce uygulanmalıdır. İnaktif aşılar, embriyolu tavuk yumurtasında veya hücre kültüründe üretilen bakterilerden hazırlanmaktadır. (116) İnaktif aşılar, gebelik döneminde güvenli bir şekilde uygulanabilir. (115) Her iki aşı türü de abortlara karşı iyi bir koruma sağlar, ancak doğum sırasında bulaşıcı organizmaların saçılımını tamamen ortadan kaldırmaz. Ayrıca bazı

aşılmuş hayvanlar vahşi tip enfeksiyonların bir sonucu olarak abort yapmaya devam edebilir. Son yıllarda, yapılan bazı bilimsel çalışmalarda abort yapan aşılmuş hayvanların plasentalarında canlı aşı suşu tespit edilmiş olup, aşı suşunun hayvandan hayvana bulaşıp hastalık oluşturabileceği bildirilmiştir. (117-118) Yeni nesil *C. abortus* aşısını üretmek için aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmaların sonucunda, ilerleyen zamanlarda koruyucu rekombinant antijen temelli, gerekli hücrel ve humoral cevabı oluşturabilen bir subunit aşı geliştirilmesi muhtemeldir. (119)

3. Sonuç

Sonuç olarak klamidyalarda hayvan sağlığı yönünden pek çok hastalığa sebep olması ve zoonoz karakterde olmaları, hem hayvan sağlığı hem de halk sağlığı açısından çok önemli bir husustur. Hayvan sağlığı açısından bazı klamidya türlerinin özellikle koyun ve keçilerde abortlara neden olması hayvancılığın sürdürülebilirliği açısından ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle özellikle küçükbaş hayvanlarda meydana gelen abort olgularında klamidyalarda gözardı edilmemesi gerekir. Konu ile ilgili yapılacak erken teşhis, koruma ve kontrol tedbirlerinin alınarak yavru kayıplarının azaltılmasına dolayısıyla hayvancılığın sürdürülebilir hale gelmesine önemli katkılar sunacaktır.

Kaynakça

- 1) Hazıroğlu R, Milli Ü. Dişi genital sistem. Hazıroğlu R, Milli ÜH, editör. Veteriner Patoloji, II Cilt, 1. ed. Ankara: 1998.
- 2) Givens MD, Marley M. Infectious causes of embryonic and fetal mortality. Theriogenology. 2008;70 (3): 270-285.
- 3) Otter A, Twomey DF, Rowe NS ve ark. Suspected chlamydial keratoconjunctivitis in British cattle. Vet Rec. 2003;152(25):787-8.
- 4) Halberstaedter L. Ueber Zelleinschlusse parasitärer Natur beim Trachom. Arb K Gesundh Amt. 1907; 26: 44-47.
- 5) Longbottom D, Coulter LJ. Animal chlamydioses and zoonotic implications. J Comp Pathol. 2003; 128 (4): 217-244.
- 6) Bedson S, Western G, Simpson SL. Observations on the Aetiology of Psittacosis. Lancet. 1930: 235-236.
- 7) Bedson S, Bland J. A morphological study of psittacosis virus, with the description of a developmental cycle. British journal of experimental pathology. 1932; 13 (5): 461.

- 8) Greig JR. Enzootic abortion in ewes. Vet Rec. 1936; 48: 1226-1227.
- 9) Moulder JW. The relation of the psittacosis group (*Chlamydiae*) to bacteria and viruses. Annual Reviews in Microbiology. 1966; 20 (1): 107-130.
- 10) Wenner HA, Harshfield GS, Chang TW ve ark. Sporadic Bovine Encephalomyelitis: II. Studies On The Etiology Of The Disease. Isolation Of Nine Strains Of An Infectious Agent From Naturally Infected Cattle. American Journal of Epidemiology. 1953; 57 (1): 15-29.
- 11) H Fukushi KH. *Chlamydia pecorum* The Fourth Species of Genus *Chlamydia*. Microbiology and immunology. 1993; 37 (7): 515-522.
- 12) WOA. WOA Terrestrial Manual 2018 Assessment. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.05_ENZ_ABOR.pdf. Erişim tarihi 29 Eylül, 2023.
- 13) Taylor-Brown A, Bachmann NL, Borel N ve ark. Culture-independent genomic characterisation of *Candidatus Chlamydia sanzinia*, a novel uncultivated bacterium infecting snakes. BMC genomics. 2016;17(1):1-9.
- 14) Vorimore F, Hsia R, Huot-Creasy ve ark. Isolation of a new *Chlamydia* species from the feral sacred ibis (*Threskiornis aethiopicus*): *Chlamydia ibidis*. PLoS One. 2013; 8 (9): e74823.
- 15) Quinn P, Markey B, Leonard F, Fitz Patrick E, Fanning P, editör. Concise Review of Veterinary Microbiology. 2. ed. Chichester, John Wiley and Sons Ltd, 2016: 92.
- 16) Litwin J. The growth cycle of the psittacosis group of micro-organisms. The Journal of infectious diseases. 1959; 129-160.
- 17) Quinn P, Markey B, Leonard F, Fitz Patrick E, Fanning P, editör. Veterinary Microbiology and Microbial Disease 2.ed. Chichester, John Wiley and Sons Ltd, 2011: 893.
- 18) Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Türkiye: Güneş kitabevi; 1999.
- 19) Carter GR, Wise DJ, Flores EF. A concise review of veterinary virology. USA: International Veterinary Information Service; 2004.
- 20) Aydın N, Paracıkoğlu J, İzgür M, ve ark. Veteriner Mikrobiyoloji. Türkiye: İlke emek yayınları; 2006.
- 21) Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. *Chlamydia* cell biology and pathogenesis. Nature Reviews Microbiology. 2016; 14 (6): 385-400.
- 22) Arda M, Minbay A, Akay Ö ve ark. editor. Özel Mikrobiyoloji. Türkiye Ankara, Medisan Yayınevi 1999: 148.
- 23) Noel R, James T, Staley D ve ark. Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology, London, Springer, 4. ed. 2010: 846-865.

24) Brade L, Schramek S, Schade U, Brade H. Chemical, biological, and immunochemical properties of the *Chlamydia psittaci* lipopolysaccharide. *Infection and Immunity*. 1986; 54 (2): 568-574.

25) Wagar EA, Schachter J, Bavoil P, Stephens RS. Differential human serologic response to two 60,000 molecular weight *Chlamydia trachomatis* antigens. *Journal of Infectious Diseases*. 1990; 162 (4): 922-927.

26) Kuo C, Grayston JT. In vitro drug susceptibility of *Chlamydia spp.* strain TWAR. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1988; 32 (2): 257-258.

27) Güner B, Karakaya E, Keskin A. Koyunlarda *Chlamydial* Abortlar ve Korunma Yolları. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*. 2016; 2 (1): 48-55.

28) WOAAH. WOAAH Terrestrial Manual 2018

Assessment. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.03.01_AVIAN_CHLAMYD.pdf. Erişim tarihi 29 Eylül, 2023.

29) McVey DS, Kennedy M, Chengappa MM. *Veterinary Microbiology*. 3. ed. Chichester, John Wiley and Sons, 2013: 279-282.

30) Borel N, Polkinghorne A, Pospischil A. A Review on *Chlamydial* Diseases in Animals: Still a Challenge for Pathologists? *Vet Pathol*. 2018; 55 (3): 374-90.

31) Szeredi L, Bacsadi A. Detection of *Chlamydophila (Chlamydia) abortus* and *Toxoplasma gondii* in smears from cases of ovine and caprine abortion by the streptavidin-biotin method. *J Comp Pathol*. 2002; 127 (4): 257-263.

32) Borel N, Doherr MG, Vretou E ve ark. Seroprevalences for ovine enzootic abortion in Switzerland. *Prev Vet Med*. 2004; 65 (3-4): 205-216.

33) Borel N, Thoma R, Spaeni ve ark. *Chlamydia*-related abortions in cattle from Graubunden, Switzerland. *Vet Pathol*. 2006; 43 (5): 702-708.

34) Berri M, Rekiki A, Boumedine KS, Rodolakis A. Simultaneous differential detection of *Chlamydophila abortus*, *Chlamydophila pecorum* and *Coxiella burnetii* from aborted ruminant's clinical samples using multiplex PCR. *BMC Microbiol*. 2009; 9: 130.

35) Navarro JA, Ortega N, Buendia AJ ve ark. Diagnosis of placental pathogens in small ruminants by immunohistochemistry and PCR on paraffin-embedded samples. *Vet Rec*. 2009; 165 (6): 175-178.

36) Bisias G, Burriel A, Boutsini S, Kritas S, Leontides L. A serological investigation of some abortion causes among small ruminant flocks in Greece. *Internet J Vet Med*. 2010; 8 (2): 1-7.

37) Blumer S, Greub G, Waldvogel A ve ark. *Waddlia*, *Parachlamydia* and *Chlamydiaceae* in bovine abortion. *Veterinary microbiology*. 2011; 152 (3-4): 385-393.

38) Osman KM, Ali HA, ElJakee JA, Galal HM. *Chlamydophila psittaci* and *Chlamydophila pecorum* infections in goats and sheep in Egypt. *Rev Sci Tech*. 2011; 30 (3): 939-948.

39) Clemente MT, Barahona MB, Andrade MC ve ark. Diagnosis by PCR-REA of *Chlamydophila* species infections in late-term abortions of domestic ruminants. *Vet Rec*. 2011; 168 (23): 619.

40) Wilson K, Sammin D, Harmeyer S ve ark. Seroprevalence of *Chlamydial* infection in cattle in Ireland. *Vet J*. 2012; 193 (2): 583-585.

41) Barkallah M, Gharbi Y, Hassena AB ve ark. Survey of infectious etiologies of bovine abortion during mid- to late gestation in dairy herds. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e91549.

42) Yin L, Schautteet K, Kalmar ID ve ark. Prevalence of *Chlamydia abortus* in Belgian ruminants. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. 2014; 83 (4): 164-170.

43) Kreizinger Z, Szeredi L, Bacsadi A ve ark. Occurrence of *Coxiella burnetii* and *Chlamydiales* species in abortions of domestic ruminants and in wild ruminants in Hungary, Central Europe. *J Vet Diagn Invest*. 2015; 27 (2): 206-210.

44) Barati S, Moori-Bakhtiari N, Najafabadi MG ve ark. The role of zoonotic *Chlamydial* agents in ruminants abortion. *Iran J Microbiol*. 2017; 9 (5): 288-294.

45) Rojas MC, Fort M, Bettermann S ve ark. Detection of *Chlamydia abortus* in bovine reproductive losses in the province of La Pampa, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2018; 50 (3): 269-274.

46) Clune T, Besier S, Hair S ve ark. *Chlamydia pecorum* detection in aborted and stillborn lambs from Western Australia. *Vet Res*. 2021; 52 (1): 84.

47) Hireche S, Agabou A. *Chlamydia abortus* in dairy cattle: Serostatus and risk factors in Algerian northeastern high plateaus. *Veterinaria*. 2022; 71 (1).

48) Karaman Z, Güler E, Küçükayan U. Ankara Bölgesinde Toplanan ve Değişik Yörelere Gelen Atık Yapan Koyun Kan Serumları ve Materyallerinin Serolojik ve Mikrobiyolojik Yoklaması üzerinde Çalışmalar. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*. 1993; 7 (4): 60-73.

49) Duman R, Durak Y. Konya Yöresindeki Koyunlarda Atıklara Neden Olan *Chlamydia psittaci* Enfeksiyonlarının Komplement Fiksasyon Testi ile Araştırılması. Tr J of Veterinary and Animal Sciences. 1998; 22: 511-515.

50) Türitoğlu H, İyisan A, Öztürk M, Gülyaz V. Abortions related to *Chlamydia psittaci* and *Salmonella abortus ovis* in a sheep farm. Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi. 2000; 31 (2): 5-17.

51) Çaya H, Aslantaş Ö, İyisan A ve ark. Investigation of antibodies against *Chlamydia abortus* (*Chlamydia psittaci* serotip tip 1) using Microcomplement Fixation Test (mCFT) and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Journal of Etlik Veterinary Microbiology (Turkey). 2006.

52) Gokce H, Kacar C, Genc O, Sozmen M. Seroprevalence of *Chlamydia abortus* in aborting ewes and dairy cattle. Bulletin of the veterinary institute in Pulawy. 2007; 51: 9-13.

53) Küçükayan U, Dakman A, Ülker U, Müştak K. Koyun kan serumları ve fetuslarının bakteriyel atık etkenleri yönünden incelenmesi. Etlik Vet Mikrobiyol Derg. 2007; 18: 11-16.

54) Otlı S, Sahin M, Unver A, Celebi O. Detection of *Brucella melitensis* and *Chlamydia abortus* antibodies in aborting sheep in the Kars province of Turkey. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy. 2007; 51 (4).

55) Öztürk D, Türitoğlu H, Kaya M. Burdur İlindeki Koyunlarda *Chlamydia abortus* Enfeksiyonunun Seroprevalansı. Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University. 2016; 1 (2): 17-20.

56) Karagül MS, Malal ME, Kadir A. Investigation of *Coxiella burnetii* and *Chlamydia abortus* antibodies in sheep in Düzce region. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2019; 9 (3):106-109.

57) Kaya M, Öztürk D. Seroprevalance of *Chlamydia abortus* Infections in Goats in Burdur Province. 2020.

58) Guler L, Hadimli HH, Erganis O ve ark. Field evaluation of a PCR for the diagnosis of *Chlamydia abortus* in sheep. Vet Rec. 2006; 159 (22): 742-745.

59) Temur A, Dinler U, Seyitoğlu Ş ve ark. Analysis of *Chlamydia abortus* of cattle reared in Erzurum and surrounding provinces through bacteriological, histopathologic and immunohistochemical methods. 2007.

60) Kılıç A, Kalander H, Muz A. Atık Sığır Fetuslarında *Chlamydia abortus*'un Mikrobiyolojik Kültür ve PZR ile Saptanması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi. 2010; 24 (3): 130-132.

61) Kalender H, Kılıç A, Eröksüz H ve ark. Identification of *Chlamydomphila abortus* infection in aborting ewes and goats in Eastern Turkey. *Revue de Medecine Veterinaire*. 2013; 164 (6): 295-301.

62) Aras Z, Gökçenur SG, Sayın Z. Sığır abortlarında *Chlamydomphila abortus* varlığının PZR ile araştırılması. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*. 2017; 33 (2): 77-80.

63) Malal ME, Türkyılmaz S. Identification and genotyping of *Chlamydia abortus* with MLVA from ruminant abortions in the Marmara region of Turkey. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*. 2021; 51 (1): 169-175.

64) Filikci K. Koyun ve Keçi Klamidyol Atıklarının Patomorfolojisi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi; 2022.

65) Kanat Ö. Molecular and histopathologic investigation of Pestivirus, *Chlamydomphila abortus* and *Listeria monocytogenes* infections in aborted sheep foetuses. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2022; 73 (1): 3889-3896.

66) Karataş Yeni D. Molecular Diagnosis of Neglected Infectious Agents of Sheep and Cattle Abortions: The Prevalences of *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis* and *Chlamydomphila abortus* at A Glance. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2022.

67) Rodolakis A, Mohamad KY. Zoonotic potential of *Chlamydomphila*. *Veterinary microbiology*. 2010; 140 (3-4): 382-391.

68) Wilsmore A, Parsons V, Dawson M. Experiments to demonstrate routes of transmission of ovine enzootic abortion. *British Veterinary Journal*. 1984; 140 (4): 380-391.

69) Everett, Karin DE, Robin MB, Andersen AA. Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 1999; 49 (2): 415-440.

70) Herrmann BR, Rahman R, Bergström S ve ark. *Chlamydomphila abortus* in a Brown skua (*Catharacta antarctica lonnbergi*) from a subantarctic island. *Applied and environmental microbiology*. 2000; 66 (8): 3654-3666.

71) Zoonotic *Chlamydiae* Maintained in Mammals. Center For Food Security and Public Health (Cfsph)

Assessment. <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets/>. Erişim tarihi 29 Eylül, 2023.

72) Cochrane M, Walker P, Gibbs H, Timms P. Multiple genotypes of *Chlamydia pneumoniae* identified in human carotid plaque. *Microbiology*. 2005; 151 (7): 2285-2290.

73) Pospischil A, Thoma R, Hilbe M, Grest P. Abortion in woman caused by caprine *Chlamydophila abortus* (*Chlamydia psittaci* serovar 1). *Swiss medical weekly*. 2002; 132.

74) Knittler MR, Sachse K. *Chlamydia psittaci*: update on an underestimated zoonotic agent. *Pathogens and disease*. 2015; 73 (1): 1-15.

75) De Puyseleer L, De Puyseleer K, Braeckman L ve ark. Assessment of *Chlamydia suis* Infection in Pig Farmers. *Transbound Emerg Dis*. 2017; 64 (3): 826-833.

76) Ramakers BP, Heijne M, Lie N ve ark. Zoonotic *Chlamydia caviae* presenting as community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (10): 992-994.

77) Cotton MM, Partridge MR. Infection with feline *Chlamydia psittaci*. *Thorax*. 1998; 53 (1): 75-76.

78) Griffiths P, Lechler R, Treharne J. Unusual *Chlamydial* infection in a human renal allograft recipient. *British Medical Journal*. 1978; (2): 1264.

79) Regan R, Dathan J, Treharne J. Infective endocarditis with glomerulonephritis associated with cat chlamydia (*C. psittaci*) infection. *Heart*. 1979; 42 (3): 349-352.

80) Boynton JE, Gillham NW, Harris EH ve ark. Chloroplast transformation in *Chlamydomonas* with high velocity microprojectiles. *Science*. 1988; 240 (4858): 1534-1538.

81) Entrican G, Brown J, Graham S. Cytokines and the protective host immune response to *Chlamydia psittaci*. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 1998; 21 (1): 15-26.

82) Songer JG, Post KW, Ilgaz AA ve ark. Veteriner hekimlik mikrobiyolojisi: hayvan hastalığı etkeni olan bakteriler ve mantarlar. Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012.

83) Buxton D, Anderson IE, Longbottom D ve ark. Ovine *Chlamydial* abortion: characterization of the inflammatory immune response in placental tissues. *J Comp Pathol*. 2002; 127 (2-3): 133-141.

84) Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *International archives of allergy and immunology*. 2000; 123 (2): 107-119.

85) Brown J, Entrican G. Interferon- γ mediates long-term persistent *Chlamydia psittaci* infection in vitro. *Journal of comparative pathology*. 1996; 115 (4): 373-383.

86) Kerr K, Entrican G, McKeever D, Longbottom D. Immunopathology of *Chlamydophila abortus* infection in sheep and mice. Research in veterinary science. 2005; 78 (1): 1-7.

87) Kaushic C, Zhou F, Murdin AD, Wira CR. Effects of estradiol and progesterone on susceptibility and early immune responses to *Chlamydia trachomatis* infection in the female reproductive tract. Infection and immunity. 2000; 68 (7): 4207-4216.

88) Buxton D, Henderson D. Infectious abortion in sheep. In Practice. 1999; 21 (7): 360-368.

89) Rodolakis A, Bouillet C, Souriau A. *Chlamydia psittaci* experimental abortion in goats. American journal of veterinary research. 1984; 45 (10): 2086-2089.

90) Maley SW, Livingstone M, Rodger SM ve ark. Identification of *Chlamydophila abortus* and the development of lesions in placental tissues of experimentally infected sheep. Vet Microbiol. 2009; 135 (1-2): 122-127.

91) Giannitti F, Anderson M, Miller M ve ark. *Chlamydia pecorum*: fetal and placental lesions in sporadic caprine abortion. J Vet Diagn Invest. 2016; 28 (2): 184-189.

92) Longbottom D, Livingstone M, Maley ve ark. Intranasal infection with *Chlamydia abortus* induces dose-dependent latency and abortion in sheep. PLoS One. 2013; 8 (2): e57950.

93) Livingstone M, Wheelhouse N, Ensor ve ark. Pathogenic outcome following experimental infection of sheep with *Chlamydia abortus* variant strains LLG and POS. PLoS One. 2017; 12 (5): e0177653.

94) Di Paolo LA, Alvarado Pinedo MF, Origlia J ve ark. First report of caprine abortions due to *Chlamydia abortus* in Argentina. Vet Med Sci. 2019; 5 (2): 162-167.

95) Westermann T, Jenkins C, Onizawa E ve ark. *Chlamydia pecorum*-Associated Sporadic Ovine Abortion. Vet Pathol. 2021; 58 (1): 114-122.

96) Ali HHM, Al-Bayati LH. Serological and Histopathological Investigation of *Chlamydia abortus* in Aborted Ewes in Wasit, Iraq. Archives of Razi Institute. 2022; 77 (3): 1105-1011.

97) Sachse K, Vretou E, Livingstone M ve ark. Longbottom D. Recent developments in the laboratory diagnosis of *Chlamydial* infections. Vet Microbiol. 2009; 135 (1-2): 2-21.

98) Thejls H, Gnarpe J, Gnarpe H, ve ark. Expanded gold standard in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in a low prevalence population: diagnostic efficacy of tissue culture, direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, PCR and serology. Sexually Transmitted Infections. 1994; 70 (5): 300-303.

99) Stamp J, McEwen A. Enzootic abortion in ewes; transmission of the disease. *The Veterinary Record*. 1950; 62 (17): 251-254.

100) Buxton D, Barlow R, Finlayson J, Anderson I, Mackellar A. Observations on the pathogenesis of *Chlamydia psittaci* infection of pregnant sheep. *Journal of comparative pathology*. 1990; 102 (2): 222-237.

101) Wilson K, Livingstone M, Longbottom D. Comparative evaluation of eight serological assays for diagnosing *Chlamydophila abortus* infection in sheep. *Veterinary microbiology*. 2009; 135 (1-2): 38-45.

102) Andersen AA, Grimes JE, Shivaprasad H. Serotyping of *Chlamydia psittaci* isolates from ratites. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1998; 10 (2): 186-188.

103) Vanrompay D, Ducatelle R, Haesebrouck F. Diagnosis of avian Chlamydiosis: specificity of the modified Gimenez staining on smears and comparison of the sensitivity of isolation in eggs and three different cell cultures. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*. 1992; 39 (1-10): 105-112.

104) Schiller I, Schifferli A, Gysling P ve ark. Growth characteristics of porcine *Chlamydial* strains in different cell culture systems and comparison with ovine and avian *Chlamydial* strains. *The Veterinary Journal*. 2004; 168 (1): 74-80.

105) Andersen AA, Vanrompay D. Avian Chlamydiosis (psittacosis, ornithosis). *Diseases of poultry*. 2008; 12: 971-986.

106) Greco G, Corrente M, Buonavoglia D ve ark. Epizootic abortion related to infections by *Chlamydophila abortus* and *Chlamydophila pecorum* in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Theriogenology*. 2008; 69 (9): 1061-1069.

107) Laroucau K, Trichereau A, Vorimore F ve ark. A pmp genes-based PCR as a valuable tool for the diagnosis of avian Chlamydiosis. *Veterinary microbiology*. 2007; 121 (1-2): 150-157.

108) Lutz-Wohlgroth L, Becker A ve ark. *Chlamydiales* in guinea-pigs and their zoonotic potential. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 2006; 53 (4): 185-193.

109) Madico G, Quinn TC, Boman J, Gaydos CA. Touchdown enzyme time release-PCR for detection and identification of *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*, and *C. psittaci* using the 16S and 16S-23S spacer rRNA genes. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000; 38 (3): 1085-1093.

110) Ehricht R, Slickers P, Goellner S ve ark. Optimized DNA microarray assay allows detection and genotyping of single PCR-amplifiable target copies. *Molecular and cellular probes*. 2006; 20 (1): 60-63.

111) Geens T, Dewitte A, Boon N, Vanrompay D. Development of a *Chlamydomphila psittaci* species-specific and genotype-specific real-time PCR. Veterinary Research. 2005; 36 (5-6): 787-797.

112) Livingstone M, Wheelhouse N, Maley SW ve ark. Molecular detection of *Chlamydomphila abortus* in post-abortion sheep at oestrus and subsequent lambing. Veterinary microbiology. 2009; 135 (1-2): 134-141.

113) Ménard A, Clerc M, Subtil A ve ark. Development of a real-time PCR for the detection of *Chlamydia psittaci*. Journal of medical microbiology. 2006; 55 (4): 471-474.

114) Pantchev A, Sting R, Bauerfeind R ve ark. New real-time PCR tests for species-specific detection of *Chlamydomphila psittaci* and *Chlamydomphila abortus* from tissue samples. Vet J. 2009; 181 (2): 145-150.

115) Stuen S, Longbottom D. Treatment and control of *Chlamydial* and *Rickettsial* infections in sheep and goats. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2011; 27 (1): 213-233.

116) Jones GE, Jones KA, Machell J ve ark. How S. Efficacy trials with tissue-culture grown, inactivated vaccines against *Chlamydial* abortion in sheep. Vaccine. 1995; 13 (8): 715-723.

117) Caspe SG, Palarea-Albaladejo J, Underwood C ve ark. Distribution and Severity of Placental Lesions Caused by the *Chlamydia abortus* 1B Vaccine Strain in Vaccinated Ewes. Pathogens. 2021; 10 (5).

118) Longbottom D, Sait M, Livingstone M ve ark. Genomic evidence that the live *Chlamydia abortus* vaccine strain 1B is not attenuated and has the potential to cause disease. Vaccine. 2018; 36 (25): 3593-3598.

119) Livingstone M, Wattedgedera SR, Palarea-Albaladejo J ve ark. Efficacy of Two *Chlamydia abortus* Subcellular Vaccines in a Pregnant Ewe Challenge Model for Ovine Enzootic Abortion. Vaccines. 2021; 9 (8): 898.

BÖLÜM IV

EVCİL HAYVANLARDA MAKRO VE MİKRO MİNERALLERE KLİNİK-PATOLOJİK YAKLAŞIM

Clinical-Pathological Approach to Macro and Micro Minerals in Domestic Animals

Mehmet Halit ATİK¹ & Ertan ORUÇ²

¹(Vet. Hek.), Adana, TÜRKİYE

E-mail: vethalitatik@gmail.com

ORCID: 0009-0008-7016-0436

²(Prof. Dr.), Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji

Anabilim Dalı, Konya/TÜRKİYE

E-mail: ertanoruc@selcuk.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4234-8219

1. Giriş

Canlı organizmada; hücrelerin çoğalmaları, yenilenmeleri ve gelişmesi için proteinler, karbonhidratlar, yağlar, vitamin ve mineraller gereklidir. Mineraller, sağlıklı bir vücut için pek çok önemli fonksiyonun devam edebilmesi adına ihtiyaç duyulan kimyasal elementler ve bu elementlerin inorganik bileşikleridir. (23) Yaşam için gerekli mineraller esansiyel elementler olarak adlandırılırlar. Günümüzde elliye yakın esansiyel element bulunmaktadır. Mineral maddelerin canlı vücudundaki oranı %3-5 kadardır. Esansiyel elementler, canlı vücudunda dansitelerine göre makro ve mikro elementler olarak iki ayrı grupta incelenirler. Mineraller; yağsız vücut ağırlığının bir kilogramında 50 miligramdan fazla ise makro element, 50 miligramdan az ise mikro element olarak tanımlanır. Bir başka tanımlamada ise Mineraller; günlük ihtiyaç duyulan yem miktarında 100 ppm den fazla bulunması gerekiyorsa *makro element*

olarak tanımlanır. Makro elementler günlük yem miktarının yüzdesi olarak belirtilmektedirler. Günlük yem miktarında 100 ppm den az gerekiyorsa *mikro element* olarak tanımlanır ve ppm olarak belirtilmektedirler (3,19)

Makro ve mikro elementler vücutta dört temel rol oynar: yapısal, fizyolojik, katalitik ve düzenleyici. Yapısal fonksiyon, organ ve doku yapılarını oluşturan elementleri (kalsiyum, magnezyum, fosfor: kemik ve dişlerde; kas proteinlerinde fosfor ve kükürt) içerir. Fizyolojik fonksiyon, ozmotik basıncı düzenlemek, asit-baz dengesini korumak, membran geçirgenliğini ve sinir uyarısı iletimlerini (sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, magnezyum) düzenlemek için vücut sıvılarına ve dokularına elektrolitlerin sağlanmasından sorumludur. Minerallerin katalitik rolü muhtemelen en önemli işlevidir. Makro ve mikro elementler, enzim ve endokrin sistemlerinde katalizör görevi görür; enzim ve endokrin fonksiyonlarını başlatmak için koenzim görevi görebilirler ve metalloenzimlerin ve hormonların tamamlayıcı ve spesifik yapısal elemanlarını oluşturabilirler. Canlı organizmalarda mineral elementler hücre çoğalması ve farklılaşmasından da sorumludur. (24) Mineral maddeler basit kimyasal tepkimeler ile sentezlenmeyen veya parçalanmayan, katı kristal formda kimyasal öğelerdir. Hayvan vücudunda gereklilikleri saptanan Fosfor (**P**), kalsiyum (**Ca**), klor (**Cl**), kükürt(**S**), magnezyum (**Mg**), potasyum (**K**), sodyum (**Na**) makro elementler ve arsenik (**As**), bakır (**Cu**), bor (**B**), çinko (**Zn**), demir (**Fe**), flor (**F**), iyot (**I**), kalay (**Sn**), kobalt (**Co**), krom (**Cr**), kurşun (**Pb**), lityum (**Li**), manganez (**Mn**), molibden (**Mo**), nikel (**Ni**), selenyum (**Se**), silisyum (**Si**), vanadyum (**V**) iz elementlerdir. Canlı vücudunda minerallerin pek çok önemli görevi bulunmaktadır. Kemik ve diş dokusunun temelini oluştururlar, organik maddelerin yapısına katılırlar, kimi enzimlerin aktivasyonunu sağlarlar, kan ve dokuların asit-baz dengesini düzenlerler, hücrelerin ve vücudun sıvı kompartmanlarının osmotik basıncı düzenlerler, hücrelerdeki değişim, salgı, emilim ve koloidal durumu sağlarlar ve kalp, kas ve sinir dokuda önemli görevleri bulunmaktadır. (3,23)

Mineral maddeler, organizmada enerji ve protein ihtiyacına kıyasla eser miktarda gerekliken canlı vücudunda hayati derecede önemli fonksiyonları yerine getirmektedir. Mineral maddeler dokularda ve vücut sıvılarında genelde eriyik halde bulunur; mineraller vücut sıvılarıyla tek bir bölüm olarak değerlendirilir. Bu nedenle, iki öğeden birinde oluşabilecek değişimler bir diğerine de etkili olmaktadır. Minerallerin her biri vücut için temel yapı taşı niteliğindedir ve her birinin spesifik görevleri vardır. (12,13)

2. Makro Elementler

Makro mineraller, insan ve hayvan beslenmesinde yüksek miktarlarda (gram cinsinde) ihtiyaç duyulmaktadır. Makro mineraller, ozmotik basınç, asit-baz dengesi, hücrelerin membran potansiyelleri ve nöromusküler iletiler gibi vücudun tüm biyokimyasal faaliyetlerinde rol alırlar. Bunların neden olduğu hastalıklar; rasyon noksanlıklarında, aralarındaki oranlarda değişimler, olası kayıplar ve homeostasisi sağlayan fonksiyonlardaki bozukluklar sonucu oluşmaktadır. Vücutta normal şartlarda, su ve elektrolitler mükemmel bir uyum içerisinde. Bu dengede oluşabilecek ve çok küçük değişiklikler, önemli bozukluklara yol açarak ölümle sonuçlanabilir. (22)

2.1. Sodyum (Na)

Sodyum (Na), ekstrasellüler sıvının (ESS) temel katyonu durumundadır. Vücudun toplam Na kaynağının %30'a yakını bağlı durumdadır. Çoğunlukla kemik dokuda bulunan ve diğer kaynaklar ile difüzyonel değişim meydana getirmeyen bağlı durumdaki kısma “sessiz sodyum” adı verilir. Ekstrasellüler sıvı ve diğer sıvı kompartmanlarda eriyik haldeki geriye kalan %70'lik Na kısmına da “değişebilen sodyum” denir. Vücuttaki Na⁺ iyonu %50'si ekstrasellüler sıvıda bulunur ve ekstrasellüler sıvının %90'ından fazlasını oluşturan elektrolittir. (1,22) Sodyumun ana fizyolojik görevi, plazma su hacminin düzenlenmesi yoluyla vücudun sıvı kompartmanlarındaki ozmotik basıncın korunmasıdır. “Güçlü iyonların” bir parçası olarak sodyum, asit-baz dengesinin düzenlenmesinde rol oynar ve membran potansiyellerinin korunması ve sinir uyarılarının iletilmesi yoluyla sinir ve kas fonksiyonlarına katkıda bulunur. Sodyum, besinlerin membranlardan taşınması için gerekli olan Na/K/ATP'az enziminin yapısında yer alır. Sodyum ayrıca monosakkaritler, amino asitler, pirimidinler ve safra tuzlarının emilim süreçlerinde de rol oynar. Sodyum tükürüğün önemli bir bileşenini oluşturur ve bikarbonatla birlikte rumen fermantasyonu sırasında üretilen asitleri tamponlanmasında görev alır. (9) Normal serum konsantrasyonu 135-155 mmol/L olan sodyumun, 132 mmol/L'den düşük olması *hiponatremi* olarak tanımlanmaktadır. Hiponatremi, en çok rastlanılan ve özellikle vücuttaki sıvı dengesizlikleri ile Na noksanlıklarına neden olan hastalıkların sebep olduğu bir elektrolit bozukluğudur. (22)

Hiponatremi; en önemli nedeni olan serbest suyun retensiyonu aşırı su tüketilmesi veya dehidrasyon tedavisi yapmak adına yetersiz elektrolit içeren çözelti (%5 dekstroz) uygulamaları sonucu oluşur. Bu durum özellikle böbrek

yetmezlikleri sonucu oluşan oligüri ve anüri tablosu görülen hastalarda önemlidir. Aynı hastalarda hiponatremiyle beraber sinirsel bozukluklar görülebilir. Vücutta sodyum kayıpları özellikle gastrointestinal sistemden kusma ve ishal, renal tübüler yetmezlikler ve diabetes mellitus gibi ozmotik diürece sebep olan durumlarda meydana gelir. Hiponatremi vücuttaki su kayıplarının yerine konmasına karşın elektrolit kaybına bağlı şekillenir. Bununla beraber yanıklar, aşırı terleme, ekfoliatif dermatitis, ve özefagotomi operasyonu sonucunda aşırı sodyum kaybedilmesi hiponatremiye neden olur. (1) Obstrüktif bağırsak hastalıkları, peritonitis, konjestif kalp yetmezliği, idrar kesesi rupturu, asites ve plöral effüzyona sebep olan olaylarda Na^+ iyonu içeren ekstraselüler sıvının bir kısmının diğer vücut kompartmanlarında hapsolmesine bağlı olarak hiponatremi meydana gelir ve bu “*üçüncü alana geçiş problemleri*” olarak tanımlanır. Şiddetli hipokalemi sonucu oluşan hiponatremi tabloları hipokaleminin düzeltilmesiyle ortadan kalkar. Tuz yönünden fakir rasyonlarla beslenen mastitisli ineklerde sütle sodyum kaybının artmasından dolayı hiponatremi ortaya çıkabilmektedir. (1,22)

Serum sodyum konsantrasyonunun 152 mmol/L'nin üzerine yükselmesi *hipernatremi* olarak tanımlanır. Genellikle artan serum ozmolalitesi ve dehidrasyon ile ilişkilidir. Su kaybı sodyum kayıplarından daha fazla olan susuz hayvanlarda hipernatremi meydana gelir. Esas olarak ishal, kusma veya böbrek hastalığının ilk aşamalarında ortaya çıkar. Solunum yoluyla su kaybı ve kısıtlı su alımı ile ADH eksikliği nedeniyle aşırı renal su kaybindan dolayı diyabet insipidus sonucu gelişir. Hipernatremi, özellikle sodyum klorür içeren, yüksek tuzlu bir rasyonla beslenen sığırlarda, su kullanımı kısıtlandığında ortaya çıkar ve sodyum toksisitesine yol açar. Ayrıca, diyetle yüksek miktarda sodyum klorürün meme ödemi insidansını ve şiddetini arttırdığı gösterilmiştir. Hipernatremi, ciddi şekilde böbrek yetmezliği olan hastalara aşırı sodyum içeren sıvıların verilmesinden kaynaklanabilir. Bunlara ek olarak, hipertonic tuz veya sodyum bikarbonat çözeltilerinin intravenöz uygulamasından sonra geçici olarak hipernatremi oluşur. (9)

2.2. Potasyum (K)

Hücre içi sıvının ana katyonu Potasyum (K) %98 oranında intrasellüler sıvıda, %2 oranında ise ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. Vücudun asit-baz dengesinin ve ozmotik basıncın düzenlenmesinde; sinirsel uyarımların iletilmesinde, kas kasılmalarında özellikle de miyokart hücrelerinin kasılmasında

ve hücre zarında Na/K/ATP'az pompasında potasyum önemli görevler üstlenmektedir. Amino asitlerin hücre içine alınmasında, protein sentezinde ve karbonhidrat metabolizması gibi birçok hücrel enzimatik reaksiyon da esas olarak potasyuma bağımlıdır. Rasyon ham maddeleri normalde yeteri miktarda K içerir. Rasyona yüksek düzeyde tahıl ekleniyorsa; ilave K gerekebilir. (9,12,22)

Sodyum ve potasyum iyonları hayvanlarda fizyolojik kan pH değerlerinin korunmasından sorumlu olan başlıca katyonlardır. İçerikleri hücre içi ve hücre dışı sıvılarda (plazma ve hücre dışı, damar dışı sıvı) önemli ölçüde farklılık gösterir. Hücrelerdeki potasyum konsantrasyonları Na konsantrasyonlarından daha yüksektir. Potasyumun normal serum konsantrasyonu 3,5-5,5 mmol/L'dir. Serum potasyum konsantrasyonunun 3,5 mmol/L'den düşük olması *hipokalemi* olarak tanımlanır. Serum K düzeyinin 3,0-3,5 mmol/L arasında olması *hafif hipokalemi*, 2,5 mmol/L'ye eşit veya daha düşük olması ise şiddetli hipokalemi olarak değerlendirilir. (22,24)

Yetersiz potasyum alımı veya uzun süren anoreksiler sonucunda potasyumu alımının azalması, vücuttan renal ve ekstrarenal potasyumu kayıpları, potasyumun hücre içi hücre dışı sıvılardaki dağılımı, pseudohipokalemi ve çeşitli sindirim sistemi hastalıkları hipokaleminin en önemli nedenlerindedir. Vücutta K renal veya ekstrarenal olmak üzere iki ayrı şekilde vücuttan atılmaktadır. Ekstrarenal atılım genel olarak süt, salya, tükürük, terleme, gaita ve pankreas fonksiyonları sonrası meydana gelmektedir. Yüksek verim, sıcak stresi gibi faktörler potasyuma duyulan ihtiyacı artırmakta ve bundan dolayı sıcak mevsimlerde gıda alımı azalırken, ter ve sütle potasyum kaybı sonucu hipokalemi tablosu gözlenebilmektedir. Böbrek hastalıkları, bazı ilaç ve hormonların kullanımı en önemlisi sıvı tedavisinde potasyum bulunmayan sıvıların yüksek miktarda hayvana verilmesi renal kayıplara sebep olmaktadır. Uygulanan NaHCO₃ solüsyonları hemodilüsyon oluşturduğu için hipokalemiye neden olmaktadır. (22) Kan tablosunda lökosit sayısı arttığında durumlarda, alınan kan zamanında santrifüj edilmediğinde ekstrasellüler sıvıdaki potasyum intrasellüler sıvıya geçmesi sonucunda plazma K konsantrasyonu normal değerden az çıkar bu durum *pseudohipokalemi* olarak tanımlanır. Çoğunlukla Na ve K olmak üzere makro elementlerin fizyolojik seviyeleri, hipotalamus ve renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemini içeren sinir sistemi ve tiroid hormonları dahil olmak üzere hormonlar ve atriyal natriüretik faktörler tarafından düzenlenir. (22,24)

Hipokalemi; kardiyovasküler sistemde ventriküler aritmilere ve hipertansiyon tabloları neden olur. Hipokalemi; insülin hormonu salınım mekanizmasını ve insülin hormonuna karşı dokuların affinite mekanizmasını

aksattığı için hiperglisemiye şiddetlendirir. Ayrıca kaslarda kaşeksi ve kramplara, metabolik alkaloz, poliüri ve hiperaldosteronizm sonucu böbrek kistlerine neden olmaktadır. Hayvanlarda hepatic ensefalopati semptomlarını da ağırlaştırmaktadır. (22) Kan K seviyesinin anormal bir şekilde 5,5 mmol/l'den daha fazla artması *hiperkalemi* olarak tanımlanır. Neonatal buzağı ishallerinde sıklıkla görülen bir problem olan hiperkalemi asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Asidotik buzağılarda hiperkalemi insidansı, asidik olmayan buzağılara göre 8,6 kat daha yüksektir. Hipovolemik şokun bir sonucu olarak dışkıda bikarbonat kaybı ve anaerobik glikoliz asidoza katkı sağlar, bu durumda daha sonra hidrojen iyonları karşılığında potasyumun ekstrasellüler sıvıya geçmesi nedeniyle hiperkalemi ile sonuçlanır. (9)

2.3. Klor (Cl)

Ekstrasellüler sıvının en önemli anyonu olan Klor; plazma içerisinde bulunan anyonların 2/3'ünü oluşturmaktadır. Ayrıca mide özsuyu olan HCl asit oluşması için en önemli komponenttir. Vücudun Cl seviyesi; oral alım, renal sekresyon ve reabsorbsiyon tarafında kontrol edilir. Sodyum ve klor, sodyum klorür (NaCl) olarak birlikte bulunur ve vücut sıvılarının asitlik düzeyleri ile vücut hücrelerindeki basıncı korumada görevlidir. Serum Cl konsantrasyonu normal düzeyi 99-109 mmol/L kabul edilir. Serum Cl konsantrasyonunun 99 mmol/L'nin altına düşmesi *hipokloremi* olarak tanımlanır. (12,22)

Makro elementler, genç hayvanlarda süt ve süt ikame maddeleri ve yetişkin bireylerde katı yem dahil olmak üzere esas olarak yemle sağlanır. Birçok yem ham maddesi, hayvanların ihtiyacını karşılamak için yeterli Na ve Cl içerse de tamamlayıcı kobalt iyotlu (mavi) tuz veya eser mineral tuzu daima mevcut olmalıdır. Fakat tane yemlerle fazla besleme, kalitesi düşük saman ve rasyonlara fazlaca NaHCO₃ ilavesi sonucu hayvanlarda hipokloremi tablosu gelişir. Sodyumdan bağımsız Cl konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler vücudun asit-baz dengesini etkiler. Klor konsantrasyonunun vücutta artışı (*hiperkloremi*) asidoza, azalması (*hipokloremi*) ise alkalozu sebep olur. Ayrıca hipokloremi tablosu; sekonder hiponatremi, hipokalemi ve azotemiye neden olur. Midede protein sindirimden sorumlu HCl asidin yapısına giren klorun yetersizliğinde hayvanlarda gelişme geriliği ve nitrojen retensiyonuna neden olur. Mide asidindeki klor bağırsaklardan emilirken abomasum deplasmanları, abomasum içeriğinin boşaltılması, kusma ve refluks olaylarında Cl kaybı dolayısıyla hipokloremi oluşur. (12,22,24)

Kan klor düzeylerinde meydana gelen değişikliklerde sodyuma bağımlı olup olmadığı kontrol edilmelidir. Na' a bağımlı olmayan Cl değişiklikleri çoğu zaman sindirim sistemi hastalıklarında gözlemlenir. Aşırı terleme, tükrük miktarında artış, metabolik alkaloz, solunumsal asidozun tamponlanmasında, idrar söktürücü ilaçların kullanımı, böbreküstü bezinin eksikliklerinde, ketoasidoz, laktik asidoz, volvulus, torsiyon, bağırsak tıkanması, nazogastrik sondalama gibi durumlarda sodyuma bağlı olmadan klor düzeylerinde azalmalar oluşmaktadır. (22) Aşırı terleme, diyare, hemoraji, sıvı drenajı, üçüncü bölgeye sıvı kayıpları, uzun süreli diürez, hipoaldosteronizm, hipoadrenokortisizm gibi durumlarda da sodyumla beraber klor düzeyleri azalmalar olmaktadır. Buzağı, kuzu ve oğlaklarda Na ve Cl eksikliğinin ilk belirtileri arasında allotriofaji, seyrek tüy örtüsü, düşük vücut kazanımı ve düşük yem alımı yer alır. Diğer semptomlar arasında anormal yalama davranışı, dışkı yeme, kendi veya diğer hayvanların idrarını içme yer alır. Ruminantlarda elektrolit eksikliği, ishali bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle daha da kötüleşebilir. Ayrıca cilt gerginliğinin azalması, göz yuvalarının derinleşmesi, taşikardi ve diürez azalması gibi dehidrasyon belirtileri de gözlenmektedir. Su ve elektrolit eksikliği tedavileri genellikle hayvanların sağlık durumunu iyileştirir ve klinik semptomları ortadan kaldırır. (22,24)

Klor serum konsantrasyonunun normal düzeylerin üzerine çıkması *hiperkloremi*; ve 130 mmol/L üzeri düzeylerde şiddetli hiperkloremi olarak tanımlanır. Hiperkloreminin en önemli nedeni dehidrasyon ve metabolik asidozistir. Hiperkloremik metabolik asidozise; renal tübüler asidozis, respiratorik alkalozisin kompenzasyonunda ve amonyum klorid tedavisinde sıklıkla karşılaşılır. (1)

2.4. Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum; vücutta en çok bulunan element olup yaklaşık %99'u kemik ve diş yapısında bulunur. %1'lik kısmı ise dokularda ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Kalsiyum, kanın pıhtılaşmasında, kalp ritmi kontrolü, kasların kontraksiyonunda, hücreler arası iletişimde, hücre zarı geçirgenliğinde, hormonların salınımında; enzimlerin stabilizasyonu ve aktivasyonu gibi canlı için kritik birçok fizyolojik mekanizmada önemli görevleri yerine getirir. Kalsiyum kan konsantrasyonu; kalsiyotropik hormonlar tarafından hassas şekilde ayarlanır. Hayvanların süt veriminin ve büyüme performansının sürekli artması sonucunda ruminantların kalsiyum ihtiyacı artmaktadır. Buna bağlı olarak kalsiyum dengesinin korunması çok daha önemli olmaktadır. (24,30)

Özellikle yüksek verimli, süt ineklerinin kalsiyum dengesi, laktasyonun başlangıcında kalsiyum sekresyonunun ani artışı sonucu sıklıkla bozulur. Rasyonla vücuda alınan ve emilen kalsiyum, bu kaybın karşılamak için anlık olarak yetersizdir. Böylece *hipokalsemi* (Süt Humması) gelişir ve inekler, kemik rezervlerinden mobilizasyonu, renal tübüllerden geri emilimi ve bağırsaklardan emilimi artırarak serum Ca konsantrasyonunu artırmaya çalışırlar. Hipokalseminin klinik semptomları arasında iştahsızlık, idrara çıkma ve defekasyon inhibisyonu, parezi, yan yatma, koma ve vakaların yaklaşık %60-70'inde ölüm yer alır. Hipokalsemi sonucu üretim kaybı ve sekonder hastalıklara predispozisyon artmaktadır. Doğum sonrası subklinik hipokalsemi sonucu, güç doğum, retensiyon sekondaryum, abomazumun deplasmanı, uterus prolapsusu, metritis ve mastitis gibi birçok periparturient hastalığın insidansını arttırmaktadır. Rasyondaki Ca, P ve Mg miktarının klinik olarak ortaya çıkan hipokalsemi insidansında göz ardı edilemez bir rolü ortaya konmuştur. (25) Çeşitli kadmiyum tuzlarıyla oluşturulan kalsiyum solüsyonlarının veya D vitamininin hayvanlara fazlaca miktarda uygulanması toksikasyon oluşturabilir. Sığırlarda kalsiyum toksisitesi nadir ortaya çıkan bir problemdir. Bunun nedeni süt ineklerinde çok miktarda kalsiyumun defekasyon ve ürinasyonla atılımı sağlanır. Ergin süt ineklerine uzun süre kalsiyum yönünden fakir yemlerle beslenmesi Ca-P kaynaklarının azalmasına sebep olmakta ve bunun sonucunda kemikler kolay kırılabilir duruma gelmektedir. Rasyonlarda Ca veya P yetersizliğinde genç hayvanlarda raşitizm, yaşlılarda ise osteomalazi görülür. Kalsiyumun biyoyararlanımı etki eden başka öğelerse D vitamini, fosfor (P) ve toplam yemdeki yağ oranıdır. İnce bağırsaklarda kalsiyumun emilebilmesi için D vitaminine gereksinim duyulmaktadır. Yemde fosfor yetersizliğinde kalsiyumun yeteri miktarda emilimi gerçekleşemez. (10,12)

2.5. Fosfor (P)

Fosfor (P), hayvanlarda en çok bulunan ikinci mineraldir ve bu elementin %80'i kemik ve dişlerde bulunur. Kalan %20'si yumuşak doku ve kanda bulunmaktadır Fosfor, kemikleşme sürecinde kalsiyum ile birlikte görev alır. Fosfor enerji açısından zengin bileşiklerin ve nükleik asitlerin bir bileşenidir. Vücuttaki kalsiyum ve fosfor seviyeleri Vitamin D, paratiroid ve kalsitonin hormonları tarafından düzenlenir. (24) Fosfor canlı vücudunda hayatın, gelişimin ve verimin devamlılığın sürdürülmesinde değerli bir iz elementtir. Fosfor eksikliği olan bölge veya rasyonlar nedeniyle; yavru veriminin düşük olduğu, düzensiz kızgınlık, doğum sonrası anöstrus süresinde uzama ve

sessiz kızgınlık gibi bozukluklar meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda döl tutmayan ineklerde kalsiyum ve fosfor serum konsantrasyonunun kısır ineklere göre daha az seviyede bulunduğu bildirilmiştir. (31) Fosfor aynı zamanda fosfoproteinlerin ve fosfolipitlerin önemli bir yapı taşıdır. Fosfor elementinin, organik ve inorganik formlarının %70'i duedonumdan hızlı bir şekilde emilmektedir. Fosfor yönünden kaba yemler fakir iken protein kaynağı yemler ise oldukça zengindir. Rasyondaki bitki kaynaklı fosfor elementi, fitat formundadır; civcivler, köpekler ve diğer tek mideli hayvanlar oldukça düşük miktarda yararlanabilmektedir. Ancak ruminantlar; rumen bakterilerinin ürettiği fitaz enzimi sayesinde yararlanabilmektedir. Vitamin D eksikliği, rasyonda Ca:P oranının uyumsuzluğu, berilyum, kalsiyum, magnezyum, potasyum, demir, alüminyum ve manganze benzer elementlerin ve yağların fazla yoğunlukta olması fosfor elementinin emilimini azaltan faktörler olarak sayılabilir. (10)

Vücuttaki kalsiyum ve fosfor seviyeleri Vitamin D, paratiroid ve kalsitonin hormonları tarafından düzenlenir. Tübüllerden fosforun yeniden emilimini kontrol eder ve yemde fosfor eksikliği olması durumunda kemiklerden mobilizasyonu sağlarlar. Ancak kemik dokudan fosforun mobilize olması kalsiyumdan daha yavaş gelişmektedir; bundan dolayı fosfor yetersizliğinin semptomları daha hızlı ortaya çıkmaktadır. (10,24) Fosfor eksikliği semptomları; gelişme ve süt veriminin pik yaptığı laktasyonda ortaya çıkmaktadır. Eksiklik fosfor yönünden fakir toprak ve meraların olduğu bölgelerde daha çok görülmektedir. Fosfor noksanlığında hayvanlar; *pika* olarak adlandırılan iştah bozukluğu, kemik, odun ve kumaşa benzer besin değeri taşımayan nesnelere tüketmeye çalışırlar. Hastalıkta sürecin uzamasıyla kaşeksi şekillenir. Kaşeksi ve sekonder enfeksiyonlar nedeniyle vakalar ölümle sonuçlanabilmektedir. Fosfor noksanlığında kemiklerde ortaya çıkan demineralizasyon sonucu, gençlerde raşitizm, erginlerde *osteomalasi* şekillenir. Fosfor yetersizliği nedeniyle oluşan raşitizm hastalığında; puberta dönemi gecikir, kızgınlık döngüsü ve enerji metabolizması aksar. (10)

Yetersiz D vitamini ile şiddetlenebilen fosfor eksikliği; birçok zaman D vitamini eksikliği, yetersiz güneş ışığı ve yetersiz beslenmeden kaynaklanır. Fosfor noksanlığına sığırlar koyunlardan daha duyarlıdır. Kıkırdak hücrelerinin nekrozu ve osteoblast penetrasyonu ile kusurlu kemik mineralizasyonu sonucunda kemiklerde elastikiyet kaybı ve deformasyona neden olmaktadır. Fosfor eksikliği, kıkırdak dokunun tamamlayıcı proliferasyonunu ve kemik uzamasını inhibe etmektedir. *Florozis* de raşitizm vakalarının oluşumuna katkı sağlayabilir. Florür kemik oluşumunu uyarır, kalsiyum ihtiyacını artırır ve D

vitamini noksanlığını şiddetlendirir. Hastalığa özgün, epifizlerde ve kostal kırıkdağlar boyunca raşitik tespah olarak adlandırılan boncuk benzeri çıkıntı dizileri de oluşabilmektedir. Raşitizm hayvanlarda, bacaklarda eğrilik, hareket kabiliyetinde azalma, topallık, sırt üstü yatma eğilimi ve kolay kırılabilen kemikler meydana gelmektedir. Dişlerin gelişimi durur ve diş minesinde kayıplar da gözlemlenebilir. (24)

Rasyonlarda baklagil oranı fazla olduğunda fosfor eklenmeli, tahıl oranı fazla olduğunda ise kalsiyuma eklenmelidir. Fosfor miktarı yetersiz rasyonlar A vitamininin biyoyararlanımını da azaltmaktadır. Rasyondaki Ca/P oranı çok önemlidir. Kalsiyum ve fosfor ihtiyacı ve aralarındaki oran; hayvanların yaş, cinsiyet ve buldukları fizyolojik döneme göre değişiklik göstermektedir. (12) Canlı vücudunda Ca/P orantısının tahmini 2/1'dir. Bundan dolayı rasyonlarında aynı orana uyarlanmasına neden olur. Bu oranda minerallerin biyoyararlanımı daha fazladır. Yeteri kadar fosfor ve D vitamini ile beslenen genç hayvan ve ineklerde Ca/P orantısının 1/1 ile 8/1 aralığında bulunmasının negatif bir sonucu ortaya konamamıştır. Sığır türü hayvanlarda Ca, P ve vitamin D' nin rasyonda yeteri kadar bulunması Ca/P oranından daha fazla önem taşımaktadır. Ayrıca fosfor fazlalığı, plazma fosfor yoğunluğunun yükselmesine ve idrar taşları oluşumuna neden olmaktadır. (10)

2.6. Magnezyum (Mg)

Magnezyum; potasyum elementinden sonra memelilerde en fazla bulunan hücre içi katyondur. Kemikler ve kaslar canlı vücudunda esas magnezyum deposudur. Magnezyum, hemen hemen tüm fizyolojik olaylarda çok önemli görevleri yerine getirmekte ve birden çok hücresele metabolizmaya katılmaktadır. Magnezyum; karbonhidratların, proteinlerin metabolizmasına katılır ve yaklaşık 30 kadar enzimi aktive eder. Magnezyum, vücutta enerji kullanımı için gereklidir. Magnezyum, DNA yapısının devamlılığını, RNA'nın transkripsiyonu ve ribozom alt birimlerinin oluşumunu sağlamaktadır. ATP'nin olduğu tüm olaylarda Mg^{+2} iyonlarının varlığı gereklidir. Vücutta magnezyum ve kalsiyum düzeyleri arasında etkin bir denge vardır. Magnezyumun kalsiyumdan daha fazla alınması kemiklerin gelişimine engel olabilmektedir. Magnezyum kalp kası hücrelerini ve nöronları; serbest radikallerin ve toksik maddelerin zararlarından korur. Klasik ve alternatif komplement sistemini aktivasyonunu sağlar. (12,24)

Magnezyum; kalsiyum ve fosfor ile kemik dokunun oluşumunda görev almaktadır. ATPaz, dekarboksilaz, kinaz, arginaz gibi organizmada çok sayıda enzim fonksiyonunda rol oynamaktadır. Sinir sistemi ve kas dokusunun

işlevlerinin devamlılığı amacıyla da yaşamsal önem arz etmektedir. Magnezyum hücre zarlarındaki iyon değişiminde görev alır. Plazma membranlarından kalsiyum ve potasyumun geçişlerini sağlar. Magnezyum Ca kanal blokörüdür. D vitamini metabolizmasında, glikoz metabolizmasında ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Magnezyumun kas gevşetici etkisi, kadınlarda prematüre doğum riskini azaltma ve uterus aktivitesini inhibe etmek için kullanılmaktadır. Magnezyum ve kalsiyumun birlikte rasyonlara ilave edilmesi döl tutmayı arttırmaktadır. Magnezyum; klorofilinin esas yapı taşı olduğu için koyu yeşil renkli birçok bitkide yeterince bulunmaktadır. (10,13)

Magnezyum, kaba ve tane yemlerin birçoğunda yeteri kadar bulunur. Rasyondaki magnezyumun yaklaşık %30-50'si ince bağırsaktan emilmektedir. Sığır türü hayvanlarda yaşla beraber emilim azalmaktadır. Rasyonda kalsiyum, fosfat, oksalik asit, fitik asit ve uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin fazla olması Mg emilimini negatif yönde etkilemektedir. Proteinler, laktoz, vitamin D, büyüme hormonu ve antibiyotikler ise magnezyumun emilimini arttırmaktadırlar. Magnezyumun plazma seviyesinin kontrolünde böbrek üstü bezi, tiroid bezi ve paratiroid bezi etkilidir. Vücutta insülin ve epinefrin salgısı arttıkça magnezyum eksikliği şekillenmektedir. Tiroid bezi aktivitesi arttıkça plazma magnezyum yoğunluğu azalmaktadır. Plazma magnezyum yoğunluğunun azalması paratiroid hormon salınımını uyarır ve bunun tam tersi de olabilmektedir. Hipertroidi, stres faktörleri ve gebelik magnezyum ihtiyacının artmasına neden olmaktadır. (10)

Magnezyum noksanlığı klinik hastalık olarak sadece sığır ve koyun türü hayvanlarda gözlenmektedir. Özellikle yeşil olgunlaşmamış çayır ve mera yemleri ile beslenen yetişkin sığırlarda çok az bir magnezyum yetersizliği bile sinir ve kas uyarımına neden olabilirken, yüksek dereceli azalmalar konvülsiyonlar, kas seğirmesi, şaşırı yürüyüş ve düşme ile karakterize bir hastalık olan hipomagnezemik (çayır) tetaniye neden olmaktadır. Rasyon kaynaklı magnezyum yetersizliği; yetişkin sığırlarda kas ve iskelet sisteminden magnezyum mobilizasyonunun azalmasına ve tetani ile ölümlere neden olmaktadır. Hastalık; buzağı ve besi sığırlarında yavaş, sütçü inekler ve koyun türü hayvanlarda hızlı gelişmektedir. Yalnızca süt veya magnezyum yönünden fakir süt ikame yemleri beslenen genç ve yavru ruminantlarda hipomagnezemi oluşmaktadır. Ruminantlarda çok önemli magnezyum emilim yeri olan omasum ve retikulumunda emilimin şiddetli derecede azalması; akut hipomagnezeminin etiolojisinde esas nedenlerden kabul edilmektedir. (10,12,24)

Düşük dış ortam sıcaklığı, egzersizler, iştah azalması, açlık ve diyare gibi magnezyum ihtiyacını artıran ve biyoyararlanımını azaltan etkenler hipomagnezemik tetani riskini artırır. Buzağılar, hızlı büyüdükleri 1,5-4 aylık

yaşta iken etkilenirler, fakat bağırsak yangısı olanlarda hastalık 2-3 haftalık yaşta ortaya çıkabilmektedir. Sinir ve kas uyarımlarının ilk belirtileri; magnezyum yetersizliğinden birkaç gün veya hafta sonra gözlemlenir. Hasta hayvanlarda kaygı, kulak seğirmesi, şişkin gözler, ani baş hareketleri, karnı tekmeleme, sert ve dengesiz bir yürüyüş içermektedir. Hastalığın bir sonraki döneminde ya da bazen ilk belirti olarak hayvanın sert bir şekilde gerilmiş bacakları ile yattığı, kürek çekme benzeri hareketler yaptığı, ağzından çok fazla miktarda salya aktığı, boş çiğneme hareketleri yaptığı ve dişlerini gıcırdattığı görülen 5-20 dakika süren kasılma nöbetleri oluşmaktadır. Baş ve boyun geriye doğru atılır (opistotonus), kalp ve solunum hızı önemli ölçüde çok yükselir. Tedavi edilmeyen hayvanlar kaşeksi, titreme ve polifaji semptomları gözlemlenir. Kasılmalar 1-2 gün arayla tekrarlar ve vakalar ölümle sonuçlanmaktadır. (24)

2.7. *Kükürt (S)*

Vücutta proteinler ile bir takım vitamin ve hormonların yapısına katılan Kükürt elementinin; protein, yağ, karbonhidrat metabolizmasında, kanın pıhtılaşmasında ve vücut sıvılarının asiditesinin korunmasında önemli görevleri vardır. Bitkiler; insanlar ve tek mideli hayvanlardan farklı olarak inorganik kükürdü kullanmakta ve metionin, sistein gibi kükürt içeren amino asitleri sentezleyebilmektedir. Bundan dolayı bitkiler; birçok hayvan türü için önemli kükürt kaynaklarıdır. Kükürt elementinin dünyanın birçok yerinde topraktaki konsantrasyonu oldukça düşüktür, bu nedenle insan ve hayvanların tükettiği bitkisel ürünlerin kükürt miktarı yetersiz olabilmektedir. Rasyondaki yem maddeleri genelde ruminantlar için yeteri miktarda kükürt içermektedir. Ancak yüksek miktarlarda tahıl bulunan rasyonlarda ve üre gibi protein yapıda olmayan azot kaynakları kullanımında rasyona kükürt eklenmelidir. (12,16)

Kükürt, canlı organizmada amino asitlerden metionin, sistein ve taurinin yapı taşı olarak bulunur. Sisteinin yapısındaki kükürt atomları, protein yapılarında kovalent bağlarda görev almaktadır. İki sistein molekülü arasında meydana gelen disülfid köprüsü, protein yapılarının konformasyonunun stabil kalması için önemlidir. Güçlü ve şekil sertliği gerektiren saç ve tırnaklarda yüksek oranlarda sistein yer alır. Solunum zincirinin; koenzim Q-sitokrom c redüktaz kompleksi demir-kükürt proteinlerinden oluşmaktadır. Süksinat dehidrojenaz gibi demir içeren flavoenzim yapılarında da kükürt atomları önemlidir. Sülfhidril gruplarının önemli bir parçası olan kükürt, asetat gibi moleküllerin aktivasyonu tiyoester bağlarını yapımını sağlar. Yükseltgenme indirgenme reaksiyonlarında disülfid ve sülfhidril grupları arasındaki karşılıklı dönüşümler, hücre yıkımına

neden olmadan önce Hidrojen peroksitein (H_2O_2) hücreden uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Sülfür mukopolisakkaritlerin ve sülfolipidlerin bir parçası olarak yapısal bir fonksiyona sahiptir. Kükürt elementi, glikozaminoglikanlar, kondroitin sülfat, dermatan sülfat ve hyaluronik asidin ana bileşenidir. Hücreler arası zemin maddeleri, özellikle kıkırdak ve deri gibi bağ doku açısından zengin bölgelerde çokça bulunur. Kükürt ve kükürt bileşikleri, insan ve hayvanların tedavisinde rol almıştır. Kükürt elementinin cilt ile temas ettiğinde üretilen kükürt dioksitin uyuz öldürücü etkisinden dolayı kükürt, uyuz ilacı olarak uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. (16)

Kükürt, biotin, koenzim A, fibrinojen, glutatyon, heparin, lipoik asit, münisler ve tiamin dahil olmak üzere birçok temel molekülün yapısına katılır. Tiamin ve biotin dışında vücuttaki tüm kükürtlü bileşikler metiyoninden sentezlenebilir. Bundan dolayı tiamin, biyotin ve metionin, tek mideli hayvanların rasyonunda temel besinlerdir, ancak geviş getirenlerde rumen mikroorganizmaları bu bileşikleri rasyondaki inorganik sülfattan sentezleyebilir. Örneğin; kediler metioninden taurini sentezleyemezler. Bundan dolayı taurin kediler için rasyonla alınması gereken esansiyel bir besin maddesi durumundadır. Selenyum ve kükürt benzer fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir ve bir dizi çalışma diyetdeki kükürdün artırılmasının selenyumun biyoyararlılığını azalttığını göstermektedir. Selenyum içeriği düşük olan gebe koyun diyetlerine sülfat eklenmesi kuzularda beyaz kas hastalığı görülme sıklığını artırdı. (14,26)

Monogastrik hayvanlar, doğrudan ve dolaylı olarak toksik fazlaca kükürt alınmasında ruminantlara göre çok daha az etkilenirler. İhtiyaç fazlası alınan kükürt; tavukların büyüme oranlarını ve yumurta üretimi azaltmıştır. Diğer temel minerallerle etkileşimlere bağlı olarak aşırı sülfürün dolaylı toksik etkileri, rumendeki sülfür dönüşümüne bağlı olduğundan, monogastrik hayvanlarda bu etkiler gözlenmez. Akut oral sülfür zehirlenmesinin klinik ve patolojik belirtileri türler arasında benzerdir. Karın ağrısı, kolik, rumen stazı, diyare, dehidratasyon, metabolik asidoz, solunum sayısında artış, yerde yatma ve hidrojen sülfür kokusu muhtemel klinik semptomlardır. Gastrointestinal sistem ve solunum yollarında tahriş, ödem ve kanama da ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca renal tübüler nekroz görülebilir. Toksik dozlardaki sülfat/sülfür sindirimi, polioensefalomalaziye (PEM) neden olur. Makroskobik ve histolojik lezyonlar esas olarak beyinde yer alır, ancak ruminal değişiklikler de gözlemlenebilir. Makroskobik lezyonlarda, çökemiş sülfid tuzlarından dolayı rumen içeriğinin koyulaştığı, serebral hemisferlerin şişkin ve yumuşak olduğu, kortikal gri maddenin sarı bir renk aldığı gözlemlenir. Histolojik lezyonlar, kortikal gri maddenin nekrozunu, bazen talamus veya orta beyinde nekroz alanlarını içermektedir. (14)

3. Mikro Elementler

Mikro elementler, vücutta birbirinden çok önemli birçok olayda yapısal, katalitik ve enzimatik reaksiyonlara katılan, su ve besinlerle alınmak zorunluluğu olan inorganik maddelerdir. Mikro elementler, organizmaya girdikleri andan itibaren farklı serum proteinlerine bağlanır ve tüm dokulara taşınırlar. İz element miktarı beslenme, yaş, hastalıklar, ekolojik çevre gibi birbirinden farklı değişkenlerle bağlantılıdır. (28) İz elementler; canlılarda ihtiyaç duyulan gereksinimlerinden az alındığında yetmezlik tabloları, fazla alındığında toksikasyonları sıklıkla ortaya çıkar ve çok önemli hastalıklara neden olabilmektedirler. (10) İz elementler çeşitli organizmalarda kütlelerinin 1/10.000'inden daha düşük seviyelerde bulunmasına rağmen hayvanların hayatta kalması ve sağlığı için gereklidir. DNA replikasyonu, transkripsiyon, hücre büyümesi ve çeşitli enzimlerin kofaktörleri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde önemli roller oynarlar. Hayvanlarda demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn) ve selenyum (Se) gibi eser elementler çoğunlukla ticari yemlerden ve fonksiyonel yem katkı maddelerinden alınır. İz elementlerin yetersizliğinde veya fazlalığında rasyona müdahale ederek hayvanların zararlı mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlara karşı direnç göstermelerine yardımcı olabiliriz. (29)

Mikro mineraller vücutta; kan, hormon, vitamin ve enzimlerin yapımında, bağışıklık ve genital sistem mekanizmalarında önemli roller üstlenirler. Mineral madde gereksinimi canlılarda; büyüme-gelişme, gebelik ve laktasyon dönemlerinde canlı ağırlığın kazanımına bağlı olarak artmaktadır. Doğal yem maddeleri ile gerekli miktarda mineral madde alınmadığı veya rasyonlarda hiç eklenmediği ya da yetersiz eklendiğinde üreme bozuklukları ve döl verimi problemleri ortaya çıkmaktadır. İz element eksiklik ve düzensizlikleri İmmün yanıtın oluşmasında yetersizlikler meydana getirebilmektedir. (31)

3.1. Bakır (Cu)

Bakır; canlı vücudunda konnektif (bağ doku) dokuların, kan ve enzim sistemlerinin elemanı olarak rol alan bir iz elementtir. Bakır vücuda rasyonla alınması gereklidir; eksikliği bakırca fakir mera ve topraklarda yetişen yem maddelerine bağlıdır. Bakır; beyin, böbrek, kalp, kıl ve yapağıda yüksek yoğunluklarda bulunmaktadır. Hayvanlarda bakır; 2 mg/kg CA (canlı ağırlık) miktarında, gençlerde daha yüksek düzeydedir. Cu kan seviyesi 32,8-35,2 µg/dl (mikrogram/desilitre) arasındadır. Kandaki bakırın; %90'ı seruloplazmine

bağlıyken %10'u eritrokuprein yapısında alyuvarlardadır, demir elementi ile yakından ilişkilidir ve demirin hemoglobine dönüştürülmesinde, akyuvarların yapımında ve fonksiyonlarında rol almaktadır. Cu idrarda bulunabilmektedir (19) Bakır elementi yaklaşık otuz kadar enzim sisteminin kofaktörü ve aynı zamanda birden fazla enzim sisteminde aktivatör konumundadır. Cu; oksijenli solunumda (sitokromoksidaz), oksijen metabolitlerinin toksik etkilerinin azaltılmasında (süperoksit dismutaz), hücrelerin yapısal bütünlüğünde (lisil ve thiol oksidaz), tirozinaz ve hemoglobin üretimi için demir absorpsiyonu ve transferi (seruloplazmin) gibi birden fazla enzimin yapı taşıdır ve aktivasyonu için gereklidir. Bakır elastin ve kollajenin çapraz bağları ve keratinin yapısındaki disülfid gruplarının üretiminde görev almaktadır. (3)

Sindirim sisteminde bakırın çok yavaş olan emilimi kimyasal formuna, yaşa ve gereksinim miktarına göre değişim gösterir. Rasyonla alınan bakırın ancak %10-30'u bağırsaklardan emilebilir. Bakırın emilimi ruminantlarda, rumenden dolayı tek midelilere göre oldukça düşük düzeydedir. Örnek vermek gerekirse, sütle beslenen rumeni gelişmemiş kuzularda Cu emilimi %70-85 oranında iken süttten kesilen aynı kuzularda %10' un bile altına düşmektedir. Bu oran yetişkin sığırlarda %1-5 seviyelerinde olmaktadır. Vücuttaki Cu emiliminde Mo, S ve Fe interaksiyonları mevcuttur. (12,26) Karaciğer; bakır elementinin organizmada homeostazisi için esas organdır. Gereksinim duyulduğunda mobilize edilen Cu seruloplazmin ile taşınır. Birçok enzim sisteminde kofaktör olarak rol alan bakırın, yetersizliğinde birtakım enzimlerin aktivasyonunda azalmalara bağlı organ ve dokularda bozukluklar meydana getirmektedir. Cu eksikliğinde; genel durum bozukluğu, büyüme geriliği, anemi, hemoglobin düzeyinde azalma, diyare, kıllarda depigmentasyon, yapağı ve kıl kalitesinde bozulma, osteoblastik aktivite düşüklüğü, sinir dokularında ve medulla spinaliste demiyelinizasyonlar meydana gelmektedir. Özellikle sitokrom oksidaz enzim etkinliğinin azalması embriyonal dönemde ve doğum sonrası dönemde merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon gözlemlenir. (4)

Bakır yetersizlikleri koyun ve sığırlarda genelde kış sonu ya da ilkbahar mevsiminde görülür. Bunun nedeni; mera otlarının mineral bileşimi veya mineral miktarının azalması, gebelik durumu ve fötüsün hızlı gelişmesi, hayvanlarda mevsimle beraber besin ihtiyacının artması olarak söylenebilir. Bakır yetmezliklerinde hayvanlarda birçok klinik ve subklinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bakır eksikliğinde; gebelik dönemindeki koyunların kuzularını etkileyen *enzootik ataksi* hastalığı meydana gelmektedir. Bu hastalığın klinik belirtilerinde; spastik paralizi, spesifik olarak arka ayaklarda inkoordinasyon

ve bir kısım hastalarda ise körlük gözlemlenir. Koyunlarda yünlerde renk değişikliği, anemi ve canlı ağırlık kaybı meydana gelir. Yine koyunlarda Cu yetersizlikleri; enfeksiyonlara daha duyarlı durumda olduğu için hayvan kayıplarına, gelişme geriliğine, fertilité oranında azalmaya, yapağı kalitesinde bozulmaya ve en önemlisi de kuzu ölümlerine neden olur. Bakır eksikliğinde sığırlarda; diyare, anemi tabloları, canlı ağırlık artışında azalma, kemiklerde ve dolaşım sisteminde hastalıklara neden olur. (17)

Ruminantların bakır eksikliği olan yemlere duyarlılığı yaşla birlikte azalır çünkü bakır hızla büyüyen buzağular, kuzular ve oğlaklar için özellikle önemlidir. Bakır eksikliği; hayvanlarda *primer* ve *sekonder* olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. Primer bakır eksikliği; esas olarak toprağın bakır içeriğinin düşük olduğu veya bakırın bitkiler tarafından kullanılmadığı bölgelerde görülür. Bu tür mera ve tarlalardan elde edilen ot ve yeşil yem, hayvanların bakır ihtiyacını karşılayamamakta ve genç bireylere sütte yeterli miktarda Cu sağlamamaktadır. Sekonder bakır eksikliği ise; molibden, kükürt, kadmiyum, kurşun, çinko, kalsiyum ve demir gibi bakır antagonistlerinin varlığı, bakırın yemden yararlanılmasını engellediğinde ortaya çıkar. Diyetteki bakırın kullanılabilirliğini engelleyen hastalıklar, özellikle de mide-bağırsak bozuklukları da ikincil Cu eksikliğine katkıda bulunabilir. Bunun yanı sıra vücutta Cu ve Zn seviyeleri arasındaki oran ruminantlar için 1/10 olarak kabul edilir. Bu oranın bakır ya da çinkonun aleyhine değişmesi emilim mekanizmasını bozar ve yetersizlik tabloları meydana gelmektedir. (17,24)

Koyunlar, dünya çapında önemli ekonomik kayıplara neden olan ölümcül bir hastalık olan bakır zehirlenmesine karşı çok hassastır. Bakır toksisitesi, genellikle bakır takviyelerinin kullanılması nedeniyle buzağılarda en yaygın olanıdır. Bakırın kronik veya akut maruziyetine bağlı olarak iki tip bakır zehirlenmesi meydana gelebilir. Kronik toksikoz en sık görülen formdur ve karaciğerde uzun bir sublinik bakır birikimi döneminden sonra gelişir. Karaciğerin bakır depolama kapasitesi aşıldığında bakırın aniden kana karışması, ciddi hemolize ve hayvanların ölümüne neden olur. Kronik toksikozda aşırı maruz kalma birincil nedendir; ancak ikincil neden ise Cu'nun emilimini veya tutulmasını artırarak Cu metabolizmasını değiştiren birçok faktörle ilişkili olabilir. Bu durum, metabolik karaciğer bozukluklarına neden olan ve sonuç olarak karaciğerin Cu depolamaya olan ilgisini artıran toksik alkaloidler içeren bazı bitkilerin (*Heliotropium europaeum* veya *Senecio sp.* gibi) tüketilmesi durumunda geçerlidir. Bu tip toksikoz sadece koyunlarda görülmüştür. Akut bakır zehirlenmesi çok daha az sıklıkta görülür ve toksik miktarlarda bakırın kazara uygulanması veya yutulması sonrasında ortaya

çıkır. Parenteral uygulamadan kısa bir süre sonra çökme ve ölüm meydana gelirken, bakıra akut oral maruziyet şiddetli gastroenterite ve ardından şok ve ölüme neden olur. (7,20)

Kronik bakır zehirlenmesi koyunlarda Cu toksikozunun en yaygın şeklidir. Soluk mukoza zarları, sarılık, depresyon, halsizlik, yatma, anoreksi, aşırı susama, nefes darlığı, böbrek ağrısı nedeniyle sırtın kavisli olmasının yanı sıra hemoglobüri nedeniyle kırmızımsı ila koyu kahverengi idrar ve 24-48 saat sonra ölüm gözlemlenmektedir. Ayrıca taşikardi, düzensiz nabız, taşipne, koordinasyon bozukluğu, pityalizm ve körlük, tetraparezi, demans ve saldırganlık gibi sinirsel belirtiler de kronik bakır zehirlenmesinden muzdarip koyunlarda bulunabilir. Hemolitik krizlerle bağlantılı olarak düşüklerin, ölü doğumların ve çoğu zaman gelişemeyen zayıf kuzuların meydana geldiği bildirilmektedir. Akut bakır zehirlenmesi durumunda, klinik bulgular şiddetli gastroenterit, tükürük salgısı, mukus içeren mavimsi-yeşil ishal ve karın ağrısının ardından dehidrasyon, düşük vücut sıcaklığı ve taşikardi ile şok ve ölümden oluşur. Hayvan daha uzun süre hayatta kalırsa ve hemolitik bir krize maruz kalırsa, buna sarılık da eşlik eder. Akut Cu zehirlenmesi, Cu preparatlarının parenteral uygulanmasıyla ilişkiliyse, anoreksi, dehidrasyon, depresyon, halsizlik ve ölüm gösterilir. (7)

Kronik bakır zehirlenmesi'deki en karakteristik otopsi bulguları, ikterik dokular, şişmiş koyu renkli böbrekleri, idrar kesesinde kırmızımsı kahverengi idrarı ve kahverengi-siyah parankimi ile genişlemiş ve yumuşak dalak dahil olmak üzere hemolitik krizin belirtileridir. Karaciğer genellikle büyük, ruptura yatkın ve sarımsıdır. Safra kesesi yoğun ve koyu safra ile dolu ve şişkindir. Vücut boşluklarında değişken miktarlarda sıvı da rapor edilmiştir. Kronik bakır zehirlenmesinin böbrek kortikal tübül epitel hücreleri vakuoler dejenerasyon ve nekrozludur. Tübül epitel hücrelerinde ve lümeninde hem bileşiği olan hiyalin birikimleri bulunur. Hepatositlerin vakuolar dejenerasyonu ve nekrozu safra kanallarının epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve daha fazla sayıda Kupffer hücresini içerir. Bakır granüllerini gösteren farklı boyutlarda siyah yuvarlak noktalar, hepatik hücrelerin sitoplazmasında dağılmış veya yoğunlaşmış olarak bulunur. Safra kanaliküllerindeki koyu sarı pigmentler gözlemlenebilmektedir. Hemolitik krizin bir sonucu olarak, ciddi böbrek hasarı vardır ve histopatolojik bulgular, vakuoler proksimal tübül epitel hücrelerinde dejenerasyon ve nekrozla birlikte hemoglobüri ile ilişkili akut tübül hasar için tipiktir. Glomerüler bazal lamina ve kılcak kan damarları da hasar görebilir. Hemolitik kriz, sentrilobüler ve orta bölge bölgelerini etkileyen yaygın hepatoselüler nekroza neden olur. (7)

3.2. Çinko (Zn)

Esansiyel iz elementlerden olan Çinko; canlı vücudunda demir ve flordan sonra en fazla bulunan mineraldir. Çinko birden fazla proteinin yapısına katıldığı gibi 300'den çok enzimin aktivasyonunda görev almaktadır. Doğada gerek bitkisel gerekse hayvansal gıdalarda çokça bulunur. Çinko büyüme, üretim ve üremede önemli bir mikro mineraldir. Karbonhidrat metabolizması yoluyla enerji üretimi, büyüme ve üreme için protein sentezi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve bir antioksidan olarak hücre zarının mikroorganizmalara karşı direnci için önemlidir. Ayrıca T4'ü T3'e dönüştüren dehidrasyon reaksiyonları için bir kofaktör görevi görür. Çinko elementi hem enzimlerin hem de insülin hormonunun yapısına katılan önemli bir bileşendir. İmmün sistem mekanizmasında temel görevleri olan çinko, gelişim ve cinsel fonksiyonların yerine getirilmesinde rol oynar. Prostat bezi sıvısında yer alarak spermanın olgunlaşmasına da yardımcı olmaktadır. İhtiyaç duyulan çinko miktarı; hayvanların fizyolojik durumuna, yaşına ve bulunduğu çevresel koşullara bağlı olarak farklılık göstermektedir. (13,15)

Birçok patojene karşı immün yanıt gelişimi kandaki çinko derişimini hızlı bir şekilde düşürür. Zn yetersizliğinde; makrofaj ölümleri ve fagositoz seviyelerinin düşmesi beraber gözlemlenir, bunun yanı sıra kandaki lenfosit sayısı da çinko eksikliğinde hızla azalma gösterir. Çinko; su ve kation dengesini ve A vitaminin plazma düzeylerini korur. A vitaminin karaciğerden mobilize çinkoya bağlıdır. (2) Çinko özellikle Cu ve Mn birlikte enfeksiyon hastalıklarda bağışıklığın sağlanmasında ve tümöral oluşumların engellenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Dermiste nükleik asit ve kollajen üretiminde görevli olan çinko; dermis bütünlüğünün korunmasında ve yaralanmalarda hızlı bir şekilde iyileşmesini sağlar. (2,28)

Diğer mikro element eksikliklerine benzer şekilde, Zn eksikliğinin birincil nedeni hem süt hem de rasyonda yeterli miktarda bulunmamasıdır. Yetersizliğinin ikincil nedeni ise rasyonda yeterli düzeyde çinko içermektedir ancak Zn antagonistleri (Bakır, magnezyum, kalsiyum, fosfatlar, iki değerlikli demir bileşikleri) nedeniyle biyoyararlanımı azaltılmaktadır. Çoğunlukla Holstein-Friesian, Aberdeen-Angus, Simmental ve Shorthorn ırkları olmak üzere sığırlarda çinko emiliminin bozulması otozomal resesif konjenital bir kusur olabilir. (24) Çinko eksikliği; tiroid atrofisine, T3 ve T4 konsantrasyonlarının azalmasına ve sistemik etkilere neden olur. Yemdeki çinko, bağırsaklardaki enzimler tarafından neredeyse hiç hidrolize edilmez, bu nedenle rasyona Zn takviyesi yeteri kadar yapılmadığında koyunlarda Zn eksikliği meydana gelir.

Çinko eksikliğine hematokrit artışı, progesteron değişiklikleri, bağışıklık rekabetinin azalması, anormal trombositler ve kanama ve son olarak fetal büyüme geriliği eşlik eder. (15)

Fizyolojik olarak çinko düzeyleri; buzağılama dönemlerinde artan stresin ve kolostruma çinkonun geçişi nedeniyle azalmaya başlar. Çinko yetersizliğinde; aşırı salivasyon, süt veriminde düşme, deride ve epitelize dokularda kuruyup çatlama (*parakeratozis*), kıllarda ve yapağıda kayıp (*alopesi*), yaraların geç iyileşmesi, enfeksiyonlara duyarlılık, konjenital ve özellikle erkek hayvanlarda infertilite vakaları oluşmaktadır. Çinko yetersizliğinde; timidinkinazın enzim aktivasyonu azalır ve DNA sentezi aksayarak hücrenin bölünme mekanizması engellenir, bunun sonucunda gelişme geriliği oluşmaktadır. (4,13)

Buzağı ve koyunlarda çinko eksikliği kapsamlı olarak araştırılmıştır. Hafif eksikliğe iştahsızlık, yemden yararlanamama ve düşük kilo alımı gibi spesifik olmayan semptomlar eşlik eder. Düşük çinko düzeyine sahip boğa buzağılarında testis gelişiminde gecikme ve oligospermi ve testosteron eksikliğine yol açan hipogonadizm gözlemlendiği bildirilmektedir. Şiddetli Zn eksikliği soyulma, kabuklanma, kaşıntı ve saç dökülmesi gibi cilt değişikliklerine bulunmaktadır. Bu değişiklikler ilk olarak göz çevresinde, dudaklarda, burun deliklerinde, boyunda ve ensede, uzuvlarda (özellikle iç tarafta), meme derisinde, skrotum derisinde, rektum ve vulva bölgesinde görülür. Etkilenen bölgelerde şişkinlik görülebilir. Bu tip çinko eksikliğine aşırı tükürük salgılanmasıyla birlikte ağız ve burun boşluklarında iltihaplanma, diş etlerinde şişme ve diş gıcırdatma da eşlik edebilir. Yukarıdaki değişiklikler, muhtemelen bozulmuş protein sentezi ve karbonhidrat, lipit ve nükleik asit metabolizması için gerekli olan Zn'ye bağımlı enzimlerin aktivasyonunun neden olduğu bir bozukluk olan parakeratozun semptomlarıdır. (24) Çinkonun canlı vücudu tarafından değerlendirilmesini engelleyen azaltan kalsiyum, rasyonda %5'ten fazla bulunmamalıdır. Vücutta aynı yollardan emilen bakır ve çinko emilimin gerçekleştiği safhada rekabet içinde mücadele ederler. Rasyonun içerisinde Cu/Zn oranı 1/2 veya 1/3 gibi hesaplanmalıdır. (2)

3.3. Demir (Fe)

Demir (Fe); insanlık tarihinin ilk dönemlerinden bu yana sağaltım amacıyla yararlanılan değerli iz elementlerden biridir. Demirin esas görevleri oksijenin dokulara taşınması, mitokondriyal solunum, elektron taşınması, kalıtım materyali DNA'nın, nörotransmitter maddenin ve myelin kılıfın sentezlenmesinde, santral sinir sistemi metabolizması, hücre metabolizması,

hücre büyüme ve farklılaşması sürecinde birden fazla proteinin bünyesinde kofaktör olarak bulunması şeklinde sıralanabilir. Demir elementi; hemoglobin ve miyoglobin proteinlerinin yanı sıra ksantin-sitokrom oksidaz, katalaz ve peroksidaz enzimlerinin yapılarına da katılmaktadır. (21) Vücuttaki toplam demirin %70'i hemoglobin yapısında, %9'u myoglobin yapısında, %0,1'i sitokromlarda, %15'i ferritin ve hemosiderin olarak bulunur. Demir elementinin emilimi duodenumun proksimalinde gerçekleşir. Demirin Fe^{+2} (ferröz) formu, Fe^{+3} (ferrik) formuna göre daha kolay emilmektedir. Emilimi gerçekleşen demir; protein yapıda olan apoferritine bağlanarak ferritini oluşturur. Ferritin canlı organizmada demirin intrasellüler depo formudur. Demir; karaciğer, dalak ve bağırsak mukozasında depolanır. (17)

Demirin vücut tarafından emilimine; Vitamin C, B_{12} vitamini, pepsin, kalsiyum, bakır elementi yardım ederken; E vitamini, fosfat ve çinkoysa emilimini azaltır. Mangan elementinin transferrin reseptörüne yüksek affinitesinden dolayı demir ile aralarında kompetitif rekabet vardır. Demirin emilimini azaltan faktörler nedeniyle ortaya çıkan Fe fazlası organizma tarafından Cu ve Zn elementlerinin emilimini azalmaktadır. Buna ek olarak organizmada yüksek miktarda demir birikimi, karaciğer, kalp, pankreas ve diğer organlarda yıkımlara yol açmaktadır. (21) Hemoglobin yapısındaki demir, atmosferik oksijeni gevşek bir biçimde bağlayarak dokulara taşınmasını sağlamaktadır. Kas miyoglobininde bulunan demir, hemoglobinle taşınan oksijeni depolamaktadır. Birtakım koenzimlerin yapısına katılan demir elementi redoks aracı olarak yükseltgeme ve indirgeme özelliğine sahiptir. Normal şartlarda hücre bütünlüğünü kaybeden eritrositlerden açığa çıkan hemoglobinler retikulo endotelial hücreler tarafından demirinden ayrıştırılır ve dolayısıyla canlı vücudunda demir kaybı engellenmiş olur. (2)

Fe noksanlığında anemi tablosu ortaya çıkmaktadır. Anemi sonucunda organizmada büyüme ve gelişim azalır ya da yavaşlar. Genel olarak toprak ve yemler yeteri kadar demir elementi içerir ve rasyona fazladan ilavesine ihtiyaç duyulmaz. Yalnız süt veya mama ile tek yönlü beslenen buzağılar dışında sığır türü hayvanlarda demir yetersizliğine hemen hemen hiç rastlanmaz. (12) Buzağılarda da sütte az miktarda demir elementi bulunması sebebiyle noksanlığı gelişir. Ancak yetişkin sığırlarda kan kaybına sebep olan travma, hastalık ve paraziter enfestasyonlar sonucu demir yetersizliği gelişmektedir. Demir yetersizliğinde aneminin yanı sıra bağışıklık sisteminin baskılanması, buzağılarda anoreksi, canlı ağırlık kaybı, dolaşım yetmezliği ve yorgunluk semptomları görülmektedir. Demir yetersizliğinde buzağı, kuzu ve oğlaklarda gelişim eksikliği, solgun mukozalar (anemi) ve anoreksi ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliğine bağlı mikrositik anemi türü meydana gelir. (2,17)

3.4. Kobalt (Co)

İz elementlerden olan Kobalt, rumende bulunan mikroorganizmalar tarafından enerji metabolizmasında görevli vitamin B₁₂'nin sentezi için gereklidir. Kobalt yetmezliğinin başlangıcında iştahsızlık, sürekli yalama ve verimde azalmalara neden olur. Kobalt eksikliğinde hayvanların çevreye olan ilgisinde azalma, vücut kondisyon skorunda düşüş, kıl ve yapağıda bozulmalar gözlemlenir. Konsepsiyon oranında azalış, uterus involusyon süresinde uzama, düzensiz östrus ve östrus dönemi semptomlarında eksiklikler ortaya çıkmaktadır. Kobalt eksikliğinde embriyonun uterusu implantasyonu olumsuz etkilenmektedir. Eksikliğe bağlı sürüde abort sayısının arttığı ve doğum sonrası yaşama zorluğu olan zayıf yavruların varlığı ortaya çıkar. (19) Kobalt; kandaki eritrosit yapımı için gereken B₁₂ vitamininin bir parçası olarak görev alır. Bundan dolayı yetersiz Co; eritrositlerin yapımını engeller ve “pernisyöz anemi” adı verilen hastaların yorgun düşmesine neden olan ve genel güçsüzlük durumu oluşturan ağır bir anemi durumuna neden olmaktadır. (37)

Ruminantlarda kobalt elementinin emilimi çok düşüktür. Vücuda alınan kobaltın %3'ü vitamin B₁₂'ye dönüşmekte ve bununda %3'ü emilmektedir. Kobalt eksikliği hayvanlarda ya rasyondan yeteri kadar alınamadığından ya da volkanik, granitli, erozyonlu, drenajı iyi olmayan, kıraç ve çorak arazilerin kobalt açısından yetersiz topraklarında yetişen bitkiler de düşük seviyede kobalt içerdiğinden bu alanlarda otlatılmaya bağlı olarak gelişir. Bu bölgelerde yaşayan atlar ve geviş getirmeyen hayvanlar sağlıklı, gelişimleri yeterli ve pek etkilenmez iken; geyik, sığır gibi ruminantlar ve özellikle koyunlar daha fazla olarak kobalt noksanlığına duyarlıdırlar. Koyun türü hayvanlar metilkobalamin eksikliğine yün sentezi için sulfüraminoasitlere olan yüksek miktarlarda ihtiyaç duyduklarından daha duyarlıdırlar. Ayrıca ilkbahar aylarında hızlı gelişen bitkiler daha az miktarda kobalt içerir ve bu bitkilerle beslenen hayvanlarda da kobalt yetersizliği gelişebilmektedir. (17)

Kobalt eksikliğinde klinik belirti olarak hayvanlarda anoreksi, kilo kaybı, kaşeksi, mukozalarda önemli derecede solgunluk, anemi, gençlerde büyümenin yavaşlaması ve süt veriminde azalma görülür. Koyunlarda; bunlara ek olarak yün kalitesinin bozulması, kolay kırılması ve dökülmesi gibi belirtiler de mevcuttur. Ruminantlarda kobalt noksanlığının ilk dönemlerinde başta karaciğer ve diğer tüm organlarda bulunan vitamin B₁₂ depoları tüketilir. Kobalt noksanlığı kuzu ve koyunlarda çok fazla gözlenmektedir. Koyunlarda Co eksikliğinde karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelir. Bunun sonucunda karaciğerin grimsi renk almasından dolayı “beyaz karaciğer” hastalığı ortaya çıkar. Kobalt

yetersizliklerinden dolayı ruminantlarda metilmalonik asidin metabolizmasının bozulması ve idrarda tespit edilmesi ayırıcı tanıda patognomonik bir göstergedir. Kuzularda da idrarda forminoglutamik asit bulunması kobalt hakkında önemli bilgiler verir. Bu iki asit bileşiği de normal şartlarda idrarda bulunmaz ancak Co eksikliklerinde tespit edilir. (13,17)

3.5. *Molibden (Mo)*

Molibden elementi; aldehit oksidaz, sülfat oksidaz ve ksantin oksidaz gibi bazı enzimlerin yapısına katılan önemli bir bileşendir. Ksantin ve aldehit oksidaz enzimleri hücre içerisinde elektron transferinde rol almaktadır. Aldehit oksidazlar; nikotik asit metabolizmasını düzenlemektedir. Sülfat oksidazın görevi; vücuttan sülfatin sülfata oksitlenerek idrar yolu atılmasını sağlamaktır. (3) Canlı organizmada molibden elementinin emilimi kimyasal formuna ve hayvan türüne göre değişmektedir. Hayvanlarda emilim seviyesi türe göre %75-97 arasında değişiklik gösterir. Molibden bileşiklerinin suda çözünen formları daha hızlı emilmektedir. Molibdenin böbrek, karaciğer ve kemik dokuda yüksek yoğunlukta birikim yaptığı bildirilmektedir. Molibden tuzları canlı vücutunda demir elementinin bağırsaklardan emilimini engeller; demirin seruloplazmine ve diğer proteinlere bağlanmasını engellemektedir. (17)

Molibdenin rumende selülozu sindiren mikroorganizmaları aktive edici rolü bulunmaktadır. Vücuda yüksek miktarda molibden alınması, bakır elementinin emilimini engelleyerek biyoyararlanımını azaltır ve bu sayede noksanlığına neden olur. Bakır noksanlığında ise canlı ağırlıkta kaybı ve önemli pıhtılaşma problemleri ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak rasyonda yüksek miktarda kükürt bulunması durumu daha da kötüleştirir. Rumen bakterilerinin kükürtlü amino asitleri yıkımlaması veya sülfatın indirgenmesi sonucu oluşan sülfat molibden ile tiyomolibdat bileşiğini oluşturur. Tiyomolibdat; rumendeki bakteri, protozoa ve sindirime uğramamış yem partikülleri ile bakır elementine bağlanır. Böylece bakır elementinin asit ortamda bile çözünmesine engel olan bir kılıf meydana gelmektedir. Bu nedenle molibden metabolizması tek midelilere göre ruminantlarda farklıdır. (12)

Molibdenin; bakır ve kükürt elementleri ile arasında kompleks bir etkileşim vardır. Molibden ve kükürt, bakırın ana antagonistleridir; bu minerallerin yüksek düzeyde rasyonla alınması, geniş getiren çiftlik hayvanlarında Cu ihtiyacını artırır. Molibden ortamda özellikle de kükürt varsa seruloplazmin sentezini ve bakır elementinin organlardaki yoğunluğunu azaltır. Rasyonda bakır elementi seviyesinin artması, karaciğerde molibden elementinin birikiminin azalmasına

neden olur. Rasyonda kükürt elementi seviyesi arttıkça molibden elementinin idrar ile atılımı artar ve bunun sonucunda dokulardaki konsantrasyonu azalır. (3,8) Hayvanların molibden ihtiyacı çok düşük miktarlarda olduğu için eksikliği pek gözlenmemektedir. Molibdenin; bakır elementi metabolizması ile ilgisi olmayan spesifik bir noksanlık belirtisinin olmadığı bildirilmektedir. Oluşabilecek molibden zehirlenmelerini engellemek amacıyla rasyonlara uygun miktarlarda sülfür eklenmesi gerekmektedir. (3,17)

3.6. *Mangan (Mn)*

Mangan; canlı vücudunda kemik doku ve genital organların gelişimi için ihtiyaç duyulan bir iz elementtir. Mangan; özellikle karbonhidrat, yağ, protein ve nükleik asit metabolizmaları ile ilgili bir kısım enzimlerin yapısına katılır. (4) Mangan; en fazla karaciğerde (mitokondrilerde), miktarı azalarak sırasıyla böbreklerde, kemik dokuda ve saç, kıl, yapağıda bulunmaktadır. Sığırtürü hayvanlarda fertilizasyonun düzenlenmesinde, genç hayvanlarda kemik dokunun organik matrikslerinin gelişim sürecinde, reproduktif faaliyetlerde ve merkezi sinir sistemi fonksiyonları için ihtiyaç duyulan bir elementtir. Çok sayıda enzimin aktivatörü olarak görev yapan mangan; metalloenzimlerin ise yapı taşlarındanır. Plazmada transmanganin olarak adlandırılan beta globulinlere bağlı haldedir. Yağların ve karbonhidratların metabolizmasında, hücre fonksiyonlarında ve hücre membranı sentezine katkı sağlayan manganın; İmmün sistemde de görevleri vardır. (2) Mangan; kartilaj bileşiminde, kartilago yapımın aktivasyonunda görev alan ve kemik doku oluşumu önemli olan mukopolisakkarit kondroitin sülfatın birleşiminde görevli glikosil enzimi için gereklidir. Sindirim sisteminden emilen mangan başlangıçta karaciğer, böbrek ve pankreastaki mitokondriler tarafından tutulurken; vücut toplam mangan miktarının %40'ı kemik iliğinde bulunmaktadır. (17)

Manganez; kolesterin sentezi için gereklidir ve bu sayede steroid hormonların salınım mekanizmasına katılmış olmaktadır. Korpus luteumda bulunan mangan ile bileşik halindeki süperoksitdizmutazların (MnSOD) aktivasyonu ile progesteron yapımı arasında olumlu etkileşim bulunmaktadır. Bu şekilde uterusun hazırlanarak östrojen için duyarlı hale gelmesi sağlanmaktadır. Steroidlerin sentezinde görev yapan enzimler lipit peroksidasyonundaki sitokrom P-450'e bağlıdırlar. Sitokrom P-450 oksidatif stresin etkisiyle steroid hormon üretimini kısıtlamaktadır. Mitokondriler içerisindeki MnSOD oksidatif stresi azaltırlar ve mitokondrileri serbest oksijen radikallerinin yıkımlayıcı zararlarından korumuş olmaktadır. (19) Manganezin geniş getiren hayvanların

diyetlerinden emilimi zayıftır (%1 veya daha az). Manganez biyoyararlanımını etkileyebilecek beslenme faktörleri çok az ilgi görmüştür, bunun nedeni muhtemelen manganez eksikliğinin geviş getiren hayvanlarda önemli bir sorun olarak görülmemesidir. Sınırlı sayıdaki çalışmalar, rasyonda yüksek kalsiyum ve fosforun manganezin biyoyararlanımını azaltabileceğini göstermektedir. (26) Rasyonda pancar posasının ve mısır silajının yüksek oranda bulunması da mangan yetersizliğine neden olmaktadır. Ayrıca manganez rasyonda bulunan bitkilerin yetiştirildiği toprağın pH değerleriyle ilgilidir. Toprağın pH değeri yükseldikçe Mn değerleri azalmaktadır. (19)

Mangan yetersizliği; iskelet sisteminde konjenital anormallikler ve doğum sonrası gelişim geriliği, reproduksiyon mekanizmalarında aksama, ölü yavru doğumları, dermiste kuruma, kıl ve dermis renginin değişimi, yeni doğan yavrularda sinirsel semptomlar gözlenmektedir. Yine mangan noksanlığında; gelişme geriliği ve fertilitede azalma, sığır ve ratlarda testislerde dejenerasyon ve sonunda sterilite, tavuklarda perozis ve domuzlarda ekstremitelerde topallıklar bildirilmektedir. Rasyonda fazla miktarda manganez varlığı kanda bulunan yağ asitleri kompozisyonunu değiştirmekte, karaciğer ve kalbin normal fonksiyonlarını etkilemektedir. Mangan ile demir antagonist etkilidir. Rasyonda mangan miktarının artırılması; hemoglobin seviyelerinin azalmasına, dokularda demir seviyelerinin azalmasına ve karaciğerde bakır seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır. (2)

3.7. Selenyum (Se)

Önemli bir iz element olan Selenyum, hücre membranlarındaki doymamış fosfolipitlerin oksidatif yıkımlanmadan koruyan biyolojik antioksidan Glutatyon Peroksidaz (GPx) enziminin temel yapı taşıdır. Selenyum ve E vitamini serbest oksijen radikalleri zararlarının engellenmesinde sinerjik etkili olduğu bildirilmektedir. Esas kaynağı toprak olduğundan besin ve yemlerde bulunan selenyum miktarı topraktaki ile doğru orantılıdır. Ayrıca Selenyum, glikoz metabolizmasında kofaktör olarak rol almaktadır. Selenyum; A ve E vitamini ile koyun türü hayvanlarda fertilitate ve döl verimi, spermatozoon sayısı, hareketliliği ve yoğunluğunda, bunun yanı sıra beyaz kas hastalığı patogenezinde kritik fonksiyonları bulunmaktadır. Selenyum vücut savunma sisteminde ve kimi toksinlerin detoksifikasyonunda görev alır. (4,13) Selenyum doku bütünlüğünün korunmasında rol alır. Örneğin pankreasın doku bütünlüğünü koruması yağ sindirimini düzenli bir şekilde devamlılığını sağlar. Selenyum kan plazmasında E vitamini tutulumuna yardımcı olur. Selenyum yapısına

katıldığı GPx enzimi sayesinde serbest radikalleri suya dönüştürüp E vitamini kullanımını azaltmaktadır. Patojen etkenlerin yıkımlanması sonucu açığa çıkan oksidanlar gibi toksik ürünlerden, lökositleri koruyarak bağışıklık sistemi için anahtar işlevi görür. Fizyolojik dozları immünolojik cevabı arttıran selenyumun, noksanlığı durumunda ise İmmün yetmezliklere neden olmaktadır. Selenyum eksikliğinde mikrobiyal ve viral enfeksiyonlara karşı duyarlılık artarken, antikor üretiminin, fagositik hücre etkinliğinin ve mitojenlere karşı B ve T lenfosit hücre proliferasyonunun azaldığı bildirilmektedir. (4,13) Selenyumun emilimi geniş getiren hayvanlarda geniş getirmeyenlere göre çok daha düşüktür. Oral olarak uygulanan Se'nin emilimi koyunlarda sadece %34 iken domuzlarda %85 idi. Ruminantlarda selenyumun düşük emiliminin, diyetdeki selenyumun rumen ortamında elementel selenyum veya selenitler gibi çözünmeyen formlara indirgenmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır. (26)

Selenyum elementinin eksikliği de fazlalığı da toksiktir. Rasyonlarda 10 ppm'in üzerinde uzun süre Se bulunması durumunda alkali veya Delibaş hastalığı görülür. Kronik toksisite sonucu hayvanlarda ağırlık kaybı, donukluk, tırnakların sıyırılması ve topallık oluşur. Se eksikliği sonucunda Selenyum eksikliğinde; farklı hayvan türlerinde çizgili kaslarda sinirlere ulaşmayan bir dejenerasyon olan beyaz kas hastalığı ya da nutrisyonel muskuler distrofi ortaya çıkmaktadır. Buzağı, kuzu ve oğlaklarda görülen hastalıkta oluşan lezyonlar muhtemelen selenyum eksikliğinde artan serbest radikallerden kaynaklanır. (12,17)

Beyaz kas hastalığında; patolojik süreçler diyaframa ve kalp kasına yayılarak dispneye, daha yüksek solunum hızına, buzağılarda aritmi, taşikardi, pulmoner üfürüme ve öksürüğe yol açar ve kaslarda tutukluluk gözlemlenir; bazen merada otlayan genç buzağılarda miyoglobini ile karakterize akut miyopatiler şeklinde de ortaya çıkmaktadır. Kalp fonksiyonunu etkileyen Beyaz kas hastalığında; %90'a varan toplu hayvan ölümlerine yol açar ancak yalnızca kaslar etkilendiğinde çok daha az ölümcül olur. Hiposelenozlu genç hayvanlar solunum ve mide enfeksiyonlarına daha duyarlıdır. Daha düşük vücut kazanımları da rapor edilmiştir. (17,24) Diyafram, kalp kası ve dil gibi vücudun çeşitli bölgelerindeki iskelet kaslarının hiyalin dejenerasyonunu içermektedir. Hastalık en sık sağlıklı buzağılarda, kuzularda ve 6 aydan küçük oğlaklarda teşhis edilir. Kuzularda 12 aylık yaşa kadar görülebilmesine rağmen 2-3 aylık dönemde daha fazla görülmektedir. Hastalık görülen kuzularda; semptomların geniş bir alana yayılmasıyla birlikte hareketlilikte azalma (*Stiff Disease*), solunum güçlüğü, kondisyon kaybı, yerde yüz üstü yatma, yanlı duruş, kambur

omurga, dik yürüyüş, yorgunluk ve ilerleyen vakalar ölümle sonuçlanmaktadır. Hastalık çoğunlukla femur ve tibial kasları etkiler. Dil kaslarındaki değişiklikler emmeyi, yutmayı engeller ve sütün burun deliklerinden akmasına neden olur. Selenyum yetersizliği bulunan kuzu ve buzağılarda *Heinz Cisimciği Anemisi* görülebilmektedir. Buna neden olarak eritrositlerdeki düşük glutasyon peroksidaz etkinliği sonucu hemoglobinin oksidatif zedelenmesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Selenyum yetersizliğinde süt ineklerinin mastitis ile ilgili enfeksiyonlara karşı daha az dirençli durumda olduğu, kuzularda gelişim geriliği ve yapağı miktarında azalmalar bildirilmektedir. (17,24)

İz element selenyum; reproduktif olarak fetal ve embriyonik gelişim sürecinde, süt verim miktarında, mastitis, metritis, retensiyon sekondinarum ve ovaryel kistlerde kritik öneme sahiptir. Vitamin-E ve selenyum nötrofil ve lenfosit mekanizmalarında rol alırlar. Kotiledonların çözülmesi; yangı durumu hücre metabolizması ve antioksidatif koruma fonksiyonuyla yakından ilgilidir. Böylece hücre membranlarında oluşabilecek yıkım ya da adezyonlar önlenmiş olmaktadır. Plasental doku; lökositlerin hemen doğumun ardından pozitif kemotaktik etkiyle gelmesini sağlar. Kemotaktik aktivite ile yavru zarlarının atılma zamanı arasında sıkı ilişki olduğu bildirilmektedir. Selenyum noksanlığı olan hayvanlarda lökosit akım aktivite yavaşlaması nedeniyle retensiyon sekondinarum predispozisyonu artar. Selenyum elementi; doğumun başlatılmasından sorumlu fetal hipofiz ve böbrek üstü bezlerin gelişimi için kritik öneme sahiptir. Gebeliğin başlangıcından sonuna kadar selenyum elementinin yavruya aktarımı gelişim yönünden oldukça önem arz etmektedir. Plasentada selenyum geçişi sülfür ile arasındaki anyon değişimi sayesinde meydana gelmektedir. (19)

3.8. İyot (I)

İyot; mineral maddeler içerisinde değerlendirildiğinde fonksiyonel olarak benzersizdir. İyot elementi sayesinde, tiroid hormonları bazal metabolizmayı ve enerji metabolizmasını düzenlemektedir. Bunun yanı sıra seksüel fonksiyonları ve Vitamin A'nın metabolizmasını kontrol eder. İyodun vücuttaki toplam varlığının hemen hemen %80'i tiroid bezinde bulunurken, geriye kalan kısmı da kaslar ve karaciğer gibi yumuşak dokularda depolanır. İyot'un metabolizmadaki bilinen tek rolü, tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) ve öncü iyodotirozinlere katılmasıdır. Her iki hormonun da hücrelerin enerji metabolizmasında, büyümesinde, sinir uyarılarının ileticisi olarak ve beyin gelişiminde önemli bir faktör olarak birçok işlevi vardır. Tüm hücrelerde

protein yapımını ve oksidasyonu kontrol eder. Fetüsün gelişiminde özellikle de beyin, kalp, akciğer ve kıl foliküllerinin gelişiminde tiroid hormonları önemli rol oynar. Ayrıca tiroid hormonları; bağışıklık sisteminde, kasların çalışmasında, üremenin mevsimselliğinde ve siklusunda önemli fonksiyonlara sahiptir. (11,17,24)

İyot eksikliği insanlarda ve hayvanlarda tiroid hormonlarının üretimini azaltarak tiroid bezinde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere ve tiroksin oluşumunun azalmasına neden olur. Bunun sonucunda insan ve hayvanlarda guatr hastalığı ortaya çıkmaktadır. Guatr hastalığı; iyot eksikliği sonucu tiroid bezinin büyüyerek hiperplastik görünüm kazanması olarak tanımlanabilir. Guatr semptomları bulunan hayvanlara iyot eksikliği tanısı konmaktadır. İyot yetersizliğinde; gebe koyunların fetüsünde beyin gelişiminde bozukluklar, kuzularda ölü doğum veya kılsız doğumlar meydana gelebilmektedir. İyot eksikliği aygır, koç ve erkek fillerde; cinsel istekte azalma, sperm hücrelerinde bozukluk, testislerde atrofi ve steriliteye neden olmaktadır. Kıl, tüy ve yünlerde bozulmalar, ödeme bağlı olarak deri tabakasının kalınlaşması iyot eksikliğinde en çok görülen semptomlardır. Koyun yünlerinin kalitatif ve kantitatif azalması iyot eksikliğinde ortaya çıkmaktadır. (11,17) Süt ineklerinde genel olarak iyot yetersizliği pek gözlenmemekle beraber; denizden uzak bölgelerde veya pancar, karaturp, turp, kolza, lahanaya gibi bitkilerin rasyonda fazlaca verildiği bölgelerde ortaya çıkabilmektedir. İyot noksanlığında; süt veriminde azalma, yemden yararlanmada azalma ve gelişme geriliği görülebilmektedir. Bunun yanı sıra reproduktif organlarda gelişememe, sakın veya bölünmüş östrus, düşük gebe kalma oranları, uzamış gebelik süreci, fetal ölümler, abortlar, konjenital bozukluklar, yaşama gücü zayıf veya tüysüz buzağı doğumları gözlemlenebilmektedir. İyot noksanlığına ve tiroid hormonlarının etkilenmesi sonucu sürüde; retensiyo sekundinarum vakalarında artış, uterus involusyon süresinde uzama, folliküler kistler, endometritis ve kalıcı korpus luteum ve benzeri fertilizasyon anormallikleri görülebilmektedir. (19)

3.9. Flor (F)

Flor elementi; canlı vücudunda en fazla dişlerde ve kemiklerde bulunan bir mikro elementtir. Flor elementinin; "florozis" olarak da adlandırılan gereğinden fazla vücuda alınması flor zehirlenmesine neden olur. Halojen bir element olan flor; çok reaktif özelliğe sahiptir, soy gazlar ve oksijen dâhil bütün elementlerle tepkimeye girmektedir. Flor doğada elektronegatifliği çok yüksek olduğu için başka elementler ile birleşik tuz formunda (NaF, CaF₂) bulunmaktadır. Florür

hemen hemen tüm yem ve su kaynaklarında düşük seviyelerde mevcuttur, dolayısıyla hayvanlar yaşamları boyunca florüre maruz kalmaya devam edeceklerdir. Doğal florozis; hayvanlarda hastalıklara neden olurken aynı zamanda verimleri düşürmesi ile de ekonomik kayıplara neden olmaktadır. (5,27) Canlı vücudunda temel element olan flor; öncelikle diş ve kemiklerin gelişimi, dişlerin yüzeyinden mineral kaybının önlenmesi, selüler aktivasyonda ve bakteri kaynaklı enzimlerin aktivasyonunun azaltılması gibi oldukça fonksiyonel görevlerde rol oynamaktadır. Flor elementi; osteoblast hücreleri aktive ederek kemik oluşumunu uyarmaktadır. Bundan dolayıdır ki yeteri kadar flor alınması osteoporozisi önler; ancak fazla alımı da osteoporozaya neden olur. Diş çürüklerinin önlenmesi de florun en önemli görevlerindedir. Bu görevini; diş minesinin remineralizasyon ile direncini artırarak, glikoliz enzimlerini inhibe ederek, karyojenik florayı azaltarak, Streptococcus mutans gibi bakterilerin asit üretimini önleyerek yerine getirmektedir. Buradan hareketle flor kaynaklı diş renklenmesi olan bireylerde, diş çürüğü ve diş eti hastalıkları insidansının daha az olduğu bildirilmiştir. (5)

Canlı vücudunda serbest florun, sindirim sisteminde hızla emilimi gerçekleşirken, bileşiklerinin emilimi oldukça yavaştır. Florun; başlıca emilim yeri gastrointestinal sistemdir. Ağızdan alınan florür tükürük ile ağızda kısmi olarak sindirilip plazmaya geçtikten sonra hem sert hem de yumuşak dokulara kan dolaşımı ile taşınarak kalsifiye dokularda *floroapatit* tuzu formunda depolanmaktadır. Dokulardan da plazmaya florür geçişi de söz konusudur. Flor elementi; göz ardı edilecek kadar az miktarda yumuşak dokularda bulunurken; kalsiyuma yüksek affinitesi nedeniyle % 95'i iskelet sisteminde olmak üzere kemik ve dişlerde bulunmaktadır. Flor kemik dokuda *hidroksiapatit* bileşik oluşturarak *hidroksifloroapatit* formunda depolanmaktadır. Dişlerde az miktarda tutulan florun; süt dişlerine göre kalıcı dişlerde yoğunluğu daha yüksektir. Flor'un gıdalarla birlikte alımı emilimini yavaşlatır. Vücuda alınan florun; plazmadan eliminasyonu ise temel olarak %80' den fazlası böbrek yolu ile olmaktadır. Geriye kalan az bir kısmı da süt sekresyonu, ter ve dışkıyla vücuttan atılır. Ayrıca vücut flor yükünü göstermek için; idrar flor dansitesi yaygın kullanılan bir parametredir. (5,38)

Flor elementi ile temasın protein sentezini engelleyerek proteinlerin transportunu etkilediği bildirilmektedir. Flor tarafından sodyum potasyum ATP'az enziminin inhibisyonu ATP enerjisinin tükenmesine ve hücre membran potansiyelinin bozulmasına neden olmaktadır. Böylelikle flor tarafından hücre sel solunum inhibe edilmiş olur. Flor; düzgün iskelet oluşumu için gereklidir. Fazla

miktarda tüketilirse toksik etkisi bulunur. Fazlalığında anormal kemik gelişimi, dişlerde matlaşma ve dejenerasyon, büyümenin gecikmesi ve döl veriminde azalma görülür. Florür bileşiklerine, akut olarak veya kronik şekilde uzun sürelerde maruz kalma sonucu organizmada birçok sisteme ait semptomlar ortaya çıkmaktadır. Florür bileşikleri başlıca etkilerini solunum, sindirim, hematolojik, kardiyovasküler, renal ve endokrin sistem ile kas iskelet sistemi üzerinde göstermektedir. (12,18,38) Volkanik patlamalar sonrasında flor içeren gazlara maruz kalınması, mera ıslahı için fosfatik kireç taşı kullanımı, super fosfatlı gübrenin yanlışlıkla tüketilmesi, florlu ahşap koruyucu preparatlara çeşitli yollardan maruz kalınması flor toksikasyonlarına neden olmaktadır. Akut florozisde hayvanlarda; solunum güçlüğü, iştahsızlık, vomitasyon, rumende durgunluk, kabızlık ve diyare ortaya çıkar, daha sonrasında halsizlik, kas tremorları, pupillar dilatasyon, aşırı duyarlılık, sürekli çiğneme hareketleri, kas tremorları, şok ve ölüm meydana gelmektedir. (18)

Kronik florozisde ise hayvanların; bazen yalnızca dişlerde bozukluklar gözlenirken bazen de buna ek olarak kemiklerde bozulmalar ve zehirlenme semptomları gözlenmektedir. Florozisin dişlerde gözlenen ilk belirtisi beneklenmedir. Benekler açık sarı yeşil renkten, kahverengi siyah renge kadar değişmektedir. Bu patolojik pigmentasyon kesici, premolar ve molar dişlerde nokta veya yatay bant formunda olup yalnızca süt dişlerinde görülmektedir. Şiddetli diş bozulmaları oluşan hayvanlarda geviş getirmede ve su içmede zorluk, süt veriminde ve canlı ağırlıkta azalma meydana gelir. Kemik deformasyonları gelişen vakalarda topallık da gözlemlenir. İskelet florozisi, kemiklerde florun aşırı ve orantısız birikimi sonucu dayanıklılığının azalması ve daha kırılğan bir hale dönüşmesidir. İskelet florozisinin karakteristik özelliği kemikte kütle ve yoğunluk azalmaktadır. İlk belirtilerde eklemler de sert ve ağırlı bir tablo vardır. Ağır vakalarda vertebral kolon tamamıyla bükülmez bir hale gelir, kemik kırıkları ve ligamentlerde sertlikler meydana gelir. Sıklıkla kifoz veya lordoz da gözlenmektedir. (18,38)

Nekropside; akut florozisde şiddetli gastroenteritis semptomları gözlenir. Kronik florozisde kemikler beyaz renkli ve tebeşir gibi kırılğandır. Kemiklerde diyafizlere doğru lokal ya da diffuz ekzostoz oluşumları görülmektedir. Eklemlerde bazen ekzostoz ve adezyonlar gözlemlenir. Mikroskobik incelemede kemik dokuda kalsifikasyonda düzensizlik ve aktif periostal kemik oluşumu dikkat çekmektedir. Dişlerin mine katmanında hipoplazi, dentin katmanında lezyonlar gözlemlenir. Gelişme çağındaki hayvanlarda kemiklerin büyüme plakları kalınlaşır ve metafizlerinde genişleme meydana gelir. Şiddetli

zehirlenmelerde miyokard, böbrek, karaciğer, böbrek üstü bezleri ile santral sinir sistemi ve kemik iliğinde dejenerasyonlar meydana gelmektedir. (18)

3.10. Krom (Cr)

Çiftlik hayvanlarına krom takviyesi nispeten yeni bir olgudur. Elli yılı aşkın bir süredir laboratuvar hayvanları, çiftlik hayvanları ve insanlar üzerinde araştırma çalışmaları olmasına rağmen, hayvan diyetlerinin gerçek anlamda desteklenmesi yalnızca yaklaşık yirmi yıldır gerçekleşmektedir. (35) Krom elementi, vücutta insülin hormonunun etkisini arttırdığı için karbonhidrat metabolizması için çok önemli bir role sahiptir. Krom bu görevinden dolayı glikoz tolerans faktörü olarak bilinmektedir. Krom, hipoglisemi ve diyabete ile bağlı kan şekeri dalgalanmalarını düzeltmektedir. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda krom yetersizliğinin; lipid metabolizmasının bozulmasına neden olarak serum kolesterol seviyesini yükselttiği bunun sonucunda da arterosklerozis ve iskemik kalp hastalığı geliştiği bildirilmektedir. Bir başka çalışmada ise sağlıklı fertlere göre kardiyovasküler morbidite ve mortaliteli fertlerin önemli derecede düşük krom seviyelerine sahip oldukları bildirilmektedir. Fötusun sağlıklı bir şekilde gelişmesi ve büyümesi için kromun çok önemli rolü bulunmaktadır. Krom noksanlığı olan rasyonların; glisin, serin, metionin ve gamma amino isobutirik asit başta olmak üzere amino asitlerin proteinlerin yapısına katılma oranını azalttığı bildirilmektedir. (17)

Mineral element krom birbirinden çok farklı görüşlerle değerlendiriliyor. Krom her ne kadar; hayvanlar ve insanlar için beslenme açısından gerekli olarak kabul edilse de biyolojik etki mekanizmasının, sağlık ve optimal fonksiyon için gerekli olan Cr miktarının anlaşılması hala zordur. Cr beslenme durumu ve gıdalardaki Cr içeriği ve biyoyararlanımı hakkında uygun biyokimyasal ölçümler yetersiz olduğundan, kromdan kimin ne kadar yararlanacağını açıklayan bilgilerde eksiklikler vardır. Bu faktörler, kromun sağlık ve biyolojik işlevi geliştirmedeki rollerine ve takviyesinin varsayılan faydalarının geçerliliğine olan ilginin devam etmesini sağlamaktadır. (36)

3.11. Bor (B)

Bitkiler için esansiyel olduğu bildirilen Bor'un, çeşitli metabolik, beslenme, hormonal ve fizyolojik durumlardaki biyolojik önemi üzerine yapılan son çalışmalarda insanlar ve hayvanlar için de esansiyel olduğu tespit edilmiştir. Metabolizma üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar devam etmektedir. Bor;

tüketilen yiyecek ve içeceklerdeki miktarına bağlı olarak insanlar ve hayvanlar tarafından günlük olarak yiyeceklerden alınmaktadır. Etki mekanizması belirsiz kalmasına rağmen borun mineral metabolizmasında düzenleyici bir rol oynadığı görülmektedir. (33) Bor elementi; kemik dokudaki kalsiyum, magnezyum ve fosfor varlığının korunmasını ve bunlardan vücutta kemik gelişimi için en yüksek seviyede yararlanılmasını sağlamaktadır. Bor bunların yanında; beyin fonksiyonlarında, enerji metabolizmasında, immünolojik fonksiyonlarda, insülin sekresyonu mekanizmasında, steroid hormon metabolizmasında, lipid metabolizmasında, kan hücrelerinin miktar ve kompozisyonunda da rol almaktadır. Son araştırmalar; üreme sistemi ve embriyo gelişim sürecinde rol aldığını ortaya çıkarmaktadır. Özetle bor elementi; canlı vücudunda proton verici özelliğiyle indirekt olarak hücre membranı yapı ve fonksiyonlarını etkilemektedir. (32)

Araştırmacılar sodyum boratın ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) yağlı karaciğer hastalığına karşı koruyucu rol oynadığını ileri sürmüştür. Sodyum borat uygulanan hayvanlarda serum trigliserit (TG) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) içeriğinde önemli düşüşler tespit edilmiştir. (34) Son yıllarda çalışmalar Bor Elementinin hücreleri zararlılardan ve hastalıklardan koruyan antioksidan özellik gösterdiği bildirilmektedir. Bor mineralinin eksikliğinde; kalsiyum, magnezyum ve fosfor minerallerinin dengesinde ve emiliminde azalmalar olduğu ve plazma konsantrasyonlarında değişimlerin olduğu belirlenmiştir. Bor seviyelerinin düşük olduğu hayvanlarda eklem problemleri, kemiklerde gevreklik ve kolay kırılma; gebe hayvanlarda ise embriyo gelişim sürecinde bozukluklar ortaya çıkmaktadır. (17,32)

3.12. Nikel (Ni)

Nikel elementi omurgalı hayvanlar için; kan yapımı, demir, çinko, gelişim ve üreme metabolizmaları için çok önemli bir mineraldir. Nikel elementi; rasyonla alınan besin öğelerinin ince bağırsaktan emiliminde ve ürünün vücuttan uzaklaştırılmasında görevleri vardır. Nikel biyosentetik reaksiyonlarda; hidrogenaz, karbonmonoksit dehidrogenaz kaynağı önemli bir mineraldir. Noksanlığında yaşam süresinin kısalmasına neden olduğu bildirilmektedir. Nikel eksikliğinde dokusal ve biyokimyasal problemler ortaya çıkmaktadır. Yetersizliğinde anemi çok sık gözlenmekte ve kalsiyum kemiklerde orantısız dağılmaktadır. (6) Ruminantların nikel elementi ihtiyacının bir nedeni de rumende mikrobiyal fermentasyonu gerçekleştiren

mikroorganizmalardır. Ruminantlara rasyon hazırlanırken mikrobiyal nikel ihtiyacı da hesaplanmalıdır. Bu yüzden ruminantların nikel elementi ihtiyacı diğer hayvan türlerine göre daha fazladır. Yapılan çalışmalarda rasyonlara az miktarda nikel eklenmesi ruminantlarda; canlı ağırlıkta ve rumen bakteriyel üreaz enziminde artış sağladığı bildirilmektedir. Yine de hayvanlar çok az miktarda Nikel elementine ihtiyaç duydukları için Nikel yetersizliği hiç gözlenmemektedir. Nikel bakımından fakir rasyonla beslenen keçilerde gelişim geriliği, üreme fonksiyonu bozuklukları, anemi ve birçok enzim etkinliğinde azalma olduğu bildirilmektedir. (17)

4. Sonuç

Makro ve mikro minerallerin noksanlığı; bireylerde ve sürüde metabolik bozukluklara ve klinik değişikliklere neden olur. Elementlerin yetersizliklerinde; bağışıklık sistemi baskılanır ve hastalıklara, özellikle bulaşıcı hastalıklara (sindirim, solunum ve kardiyovasküler bozukluklar) predispozisyon oluşmaktadır.

Mineral eksikliğinin en iyi göstergesi; sağlıkta veya belirli mineral müdahalelerinde performansta bireysel yanıtların varlığı veya yokluğudur. Mineral bozuklukları; genellikle mineralin emilimini ve kullanımını azaltan antagonistler tarafından tetiklendiğinden, antagonizmadan koruma sağlamak bozukluğu hafifletir veya ortadan kalkmasını sağlayacaktır. Kısa vadeli en iyi önleyici tedbir, maksimum yoksunluk riskinin olduğu alanların haritasını çıkarmaktır. En iyi uzun vadeli önleyici tedbir ise mineral dengesizliğine toleransta genetik iyileşme potansiyelinin kullanılması olacaktır. Evcil hayvanlarda rasyonun mineral içeriği; hayvan sağlığını korumak ve hayvanların sağlıklı büyüme ve gelişmesini desteklemek için düzenli takip edilerek gerekli önlemler alınmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Ağaoğlu ZT, Akgül Y. VIII. Bölüm Metabolizma Hastalıkları, In: Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi), Gül Y, 2. Baskı, Malatya, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti. 2006, Syf. 431-32,34.

2. Akın İ, 2008. Süt sığırlarında bazı tırnak hastalıklarının iyileşme sürecinde kan serumu ve tırnak dokusu iz element düzeyleri ile yeni oluşan tırnak dokusunun histolojik kalitesi arasındaki ilişki. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

3. Akın İ. İz elementler ve sığır tırnak hastalıkları. Veteriner Cerrahi Dergisi. 2004; 10 (3-4), 54-61

4. Avcı C, 2012. Enjektabl iz elementlerin geçiş dönemindeki ineklerde metabolik profil üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elâzığ.

5. Aydın N, 2010. Florozosli koyunların bazı dokularında mineral madde profilinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Van.

6. Bengü AŞ, Akkoyun MB, Mersin S, Akkoyun HT, Kırkan E. Examination of serum copper (cu), zinc (zn), nickel (ni) and cobalt (co) levels in romanov sheep synchronized with progesterone application during the season. In International Engineering and Natural Sciences Conference (IENSC 2018) Proceeding Book: p. 14-7, November 2018 Diyarbakır, Turkey.

7. Borobia M, Villanueva-Saz S, Ruiz de Arcaute M ve Ark. Copper poisoning, a deadly hazard for sheep. Animals. 2022; 12(18), 2388, 1-16.

8. Conti, R. M., Silva, T. H., Guimarães ve Ark. Influence of molybdenum and organic sources of copper and sulfur on performance and blood mineral concentration in lambs. Animals. 2023; 13.18: 2945.

9. El-Zahar HI 2015. Laboratory Analysis of Disorders in Sodium and Potassium Homeostasis in Cattle. PhD Thesis, Aus der Klinik für Klauentiere des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität, Berlin.

10. Fidan H, 2006. Sığırların serumlarındaki bazı element düzeyleri üzerine mevsimsel değişimlerin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

11. Flachowsky G. Iodine in animal nutrition and iodine transfer from feed into food of animal origin. Lohmann information. 2007; 42(2), 47-59.

12. Gültepe EE, Uyarlar C, Çetingül İS, Iqbal A, Bayram İ. Ruminantlar için vitamin mineral katkıları ve etkileri. Türkiye Klinikleri J Anim Nutr&Nutr Dis-Special Topics. 2017; 3(3), 218-26.

13. Gürbüz S, 2019. Koyunlarda meydana gelen nonenfeksiyöz abortların önlenmesinde bazı vitamin ve minerallerin etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Elâzığ.

14. Hall JO. "Sulfur." Veterinary toxicology. Academic Press, 2018; 483-7.

15. Kabodi A, Asri-Rezaie S, Jalilzadeh G, Ramin A. Evaluation of serum trace mineral effects on the metabolism of thyroid hormones in lambs. Iranian Veterinary Journal. 2022; 18(3), 41-51.

16. Komarnisky LA, Christopherson, RJ, Basu TK. Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. *Nutrition*. 2003; 19(1), 54-61.

17. Kozat S. Geviş getiren hayvanlarda iz elementlerin önemi, gerekliliği ve noksanlıklarının etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2006; Cilt 9, Sayı 2, 58-67.

18. Kurtdede E, Pekcan M, Karagül H. Türkiye’de Florozis Sorunu ve Florun Biyokimyasal Etkileşimi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2017; 12(3), 320-6.

19. Küçükaşlan İ. İz elementler ve ineklerde reproduktif açıdan önemi. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 2011; 1 (4), 26-35.

20. Miranda M, Alonso ML, Benedito JL. Copper, zinc, iron, and manganese accumulation in cattle from Asturias (northern Spain). *Biological trace element research*. 2006; 109, 135-143.

21. Or ME, 2019. Köpek beslenmesinde kullanılan kuru mamalar ile çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan diyet mamaların element düzeyleri açısından karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne.

22. Özkan C, Arslan S, Akgül Y. Hayvanlarda sodyum, potasyum ve klor yetmezlikleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics*. 2016 2:(2), 32-41

23. Özlü H, 2009. Sığır sakatat ve kaslarında iz element içeriğinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

24. Radwinska, J, Zarczynska, K. Effects of mineral deficiency on the health of young ruminants. *Journal of Elementology*. 2014; 19(3), 915-28.

25. Riond JL. Animal nutrition and acid-base balance. *European Journal of Nutrition*, Vol. 2001; 40, 245–54.

26. Spears, JW. Trace mineral bioavailability in ruminants. *The Journal of nutrition*. 2003; 133.5 1506-9.

27. Thompson LJ. Fluoride. *Veterinary Toxicology Academic Press*. 2018; 429-31.

28. Türel İ, Ertekin A, Oto G, Çelikezen FÇ, Yaşar S. *Urtica dioica* L. (ısırgan otu)’nin metanol ve su ekstraktının 7,12-dimetilbenz(a)antrasen uygulanan tavşan tüylerindeki iz element seviyeleri üzerine etkileri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2009; 15 (4): 511-5.

29. Wan, D., Yin, Y. Trace elements in nutrition and health: a deep dive into essentiality and mechanism of their biological roles. *Sci. China Life Sci*. 2023; 66, 1949–51.

30. Wild KJ, Siegert W, Windisch WM, Südekum KH, Rodehutsord M, Meta-analysis-based estimates of efficiency of calcium utilisation by ruminants. *Animal*. 2021; 15(8), 1-8.
31. Yeşil M, Sarıözkan S. Dişi Üreme Sistemi Açısından Önemli Bazı Vitamin ve Mineraller. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2017; 14 (3), 201-8.
32. Yeşilbağ D. Hayvan Beslemede Bor Elementinin Kullanımı. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.* 2008; 27, 1-2: 61-8.
33. Kabu M, Uyarlar C, Zarczynska K, Milewska W, Sobiech P. The role of boron in animal health. *Journal of Elementology*. 2015; 20(2), 536-41.
34. Basoglu A, Sevinc M, Birdane FM, Boydak M. Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *Journal of veterinary internal medicine*. 2002; 16(6), 732-5.
35. Lindemann MD, Lu N. Use of chromium as an animal feed supplement. In *The nutritional biochemistry of chromium (III)*. 2019; 79-125.
36. Lukaski HC. Chromium as a supplement. *Annual review of nutrition*. 1999; 19(1), 279-302.
37. Yıldız D, 2018. Koroner arter hastalarında cerrahi öncesi ve sonrası antioksidan enzim aktiviteleri, sialik asit, iz element ve mineral düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Van.
38. Oğuz R, 2013. Florun önemi ve analiz metodları. Bitirme Tezi, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı, Kayseri.
39. Suttle, NF. Underwood memorial lecture-minerals in livestock production. *Asian-Aus J Anim Sci*. 2000; 13, 1-9.

BÖLÜM V

HAYVANLARDA SİTOKİNLER VE AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Cytokins and Acute Phase Proteins in Animals

Rabia SALİK¹ & Özgür ÖZDEMİR²

¹ (Vet. Hek.), Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye, E-mail: rabiasalik046@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0364-697X

² (Prof. Dr.), Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye, E-mail: oozdemir@selcuk.edu.tr
ORCID: 0000-0002-1595-0557

1. Giriş

Hayvanlar travmatik, enfektif ve yangısal olaylara karşı bir yanıt reaksiyonu oluşturur. Bu reaksiyon akut faz yanıtı olarak isimlendirilir. Bu reaksiyon sonucu oluşan kan proteinlerine ise akut faz proteinleri denir (1,2). Akut faz proteinleri, pro ve antienflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla, çeşitli doku ve hücrelerden salgılanmaktadır. Hastalık durumlarında bu proteinler, serum konsantrasyonunda en az % 25 oranında bir değişim gösterir (1).

2. Sitokinler

Sitokin, bazı hücreler tarafından üretilen ve hücreler arası iletişimi sağlayan düşük molekül ağırlığına sahip glikoprotein ve peptit yapıdaki maddelerdir. Özellikle yangısal olaylarda hem yangıya katılan lenfosit, makrofaj gibi yangı hücreleri tarafından sentezlenirken hem de epitel, endotel ve konnektif doku hücreleri tarafından üretilirler. Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Genelde anlık üretilirler ve depo edilmezler. Üretim ve salınım uyarıma bağlıdır (3).

2.1. Sitokin Nomenclatürü ve Sınıflandırması

Sitokin genlerindeki nükleotid dizileri arasında benzerlik olması sebebiyle sitokinleri kesin sınırlarla ayırmak ve sınıflandırmak olası değildir. Sitokinlerin birden fazla hücre tipi tarafından salgılanabildiği görülmüş ve ayırım yapmadan genel bir isimlendirme ile “sitokinler” olarak adlandırılmıştır (4-6).

Sitokinler fonksiyonlarına göre gruplara ayrılabilirler; fakat bir sitokin birden fazla fonksiyona sahip olabilir. Ayrıca sitokinler moleküler yapılarına ve reseptörlerine göre de sınıflandırılabilir. Sonuç olarak hangi grupta yer alırsa alsınlar her sitokinin özel bir adı vardır ve bu adlandırma uluslararası bir komite tarafından belirlenmektedir (6).

2.2. Molekül Yapıları

Sitokinlerin düşük molekül ağırlıklı (genellikle 8-25 kDa) protein ve glikoprotein yapıda maddeler olduğu belirlenmiştir. Monomer, dimer, trimer ve heterodimer zincirleri şeklinde bulunabilirler.

Sitokin moleküllerinin dört yapısal grup altında incelendiği belirtilmiştir.

Grup 1 sitokinler (hematopoetinler); 4 adet kümelenmiş alfa helikalinden oluşmuşlardır. İnterleukinlerin büyük bir kısmı, interferonlar ve büyüme faktörleri bu başlık altında toplanır.

Grup 2 sitokinler; uzun zincirli beta kalıbına sahiptirler ve TGF, IL-1 ve TNF gibi sitokinler bu başlık altında toplanmıştır.

Grup 3 sitokinler; hem alfa helikali hem de beta kalıbına sahip küçük proteinlerdir ve kemokinler bu küçük protein grubuna dahil olmaktadır.

Grup 4; farklı motiflerin bir araya geldiği mozaik yapıların oluşturduğu bu grupta IL-12 yer almaktadır (5-7).

2.3. Genel Özellikleri ve Etki Tarzları

Sitokinlerin kendilerine has birçok özelliğe ve etki tarzına sahip oldukları belirtilmiştir. Bunları maddeler halinde sıralamak daha anlaşılır nitelikte olmasını kolaylaştırır (6).

Sitokinler, hücreler tarafından salgılanması ve çok düşük dozlarda dahi kendilerine uygun reseptörleri taşıyan hücreleri etkilemeleri sebebiyle hormonlara benzetilmektedirler. Bir sitokinin bir hücre üzerindeki etkisinin oluşması için mutlaka reseptörüne bağlanmış olması gerekmektedir. Yalnızca sitokin-reseptör bağlanmasından sonra, reseptörün hücreye sinyal iletebildiği

belirtilmiştir. Bu sebeple sitokin reseptörlerinin de en az sitokinler kadar önemli olduğu kaydedilmiştir. Hücre membranındaki sitokin reseptörlerinin sayısının uyarım sonucu arttığı da bildirilmiştir (6).

Sitokinlerin etki tarzları 3 şekilde olmaktadır. Bunlardan ilki, parakrin etki olarak isimlendirilmiştir. Bu etki tarzında, bir hücreden salgılanan sitokin, buna çok yakın veya fiziksel temas halindeki hücreleri etkiler. Parakrin etki genellikle farklı hücre tipleri arasında gerçekleşir. İkinci olarak otokrin etki şekli belirtilmiştir. Bu etki tarzında sitokinler üretildikleri hücre reseptörüne bağlanmakta yani hücre kendi salgıladığı sitokinden etkilenmektedir. Üçüncü ve son etki tarzı ise sitokinlerin salgılandıktan sonra vücutta dağılması ile uzak dokulardaki hücreleri de etkilemesiyle karakterizedir ki, nadir görülen bu etki tarzı endokrin etki olarak bildirilmiştir (6,8).

Sitokinlerin farklı hücre tipleri tarafından sentezlenebildiği belirtilmiştir. Bunlar bağışıklık sistemi hücreleri, fibroblastlar, trombositler, epitel hücreleri, keratinositler, endotel hücreleridir. Belli bir sitokin, farklı hücre grupları tarafından sentezlenebilmektedir (6).

Bir sitokin, uygun reseptörleri taşıyan farklı hücre tiplerine bağlanabilir ve her birinde farklı etkiler oluşturabilmektedir. Bu sebeple sitokinler çok fonksiyonlu, yani pleotropik olarak adlandırılmaktadırlar (6,8).

Bir sitokin, belli bir hücrenin farklı fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Yani bir sitokin, bir hücrenin hem çoğalmasını hem de sitokin sentezlemesini etkileyebilir ki bu etkiler birbirinden bağımsız veya birbirini etkiler düzeyde olabilir (8).

Farklı sitokinler, bir hücrede tipinde aynı etkiyi gösterebilmektedirler. Belli bir hücre tipinin proliferasyonu için gerekli olan sinyallerin birçok farklı sitokin tarafından oluşturulabildiği bildirilmiştir (6).

Bir sitokinin nadiren tek başına çalıştığı saptanmış olup, hücrelerin in vivo ortamda birçok sitokin ve büyüme faktörleri tarafından etkilendiği bildirilmiştir. Bir hücrenin belli bir aktivitesinin art arda çalışan çeşitli sitokinlerin etkisiyle meydana geldiği görülmüştür (6,8).

Sitokinler arasında antagonizma veya sinergizma meydana gelebilir. Antagonizma, genellikle ard arda üretilen sitokinlerden sonuncusunun, ilkinin etkisini veya üremesini engellemesi şeklinde meydana gelmektedir. Bu durum immun sistem için önemli bir kontrol mekanizması olup, genel olarak bir sitokin üretimi kendinden önceki sitokinin etkisiyle başlatılır (6,9).

İn vitro ortamda gerçekleştirilen deneylerde yüksek konsantrasyonlarda sitokinlerin çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği belirtilmiştir. Bu deneyler

sebebiyle sitokinlerin in vivo etkileri hakkında yorum yapmak güçtür ve in vivo etkiler, sitokin genleri çıkarılmış deney hayvanlarında incelenebilir (5,6,8,10).

2.4. Sitokin Reseptörleri

Sitokinler hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterebilen yapıda maddelerdir. Bu suretle sitokinlerin etki mekanizmasını anlamak için sitokin reseptörlerine de sitokinler kadar hâkim olmak gerekmektedir (11).

Çoğu sitokin reseptörlerinin benzer yapıda olduğu ve bir reseptör ailesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Sitokin reseptörleri arasındaki benzerliğin özellikle hücre dışı kısımlar arasında olduğu ve sitokinlerin genetik, yapısal ve fonksiyonel benzerliklerine göre 4 grupta incelendiği görülmektedir. Bunlar; immunglobülin reseptör ailesi, hematopoetin reseptör ailesi, TNF reseptör ailesi ve kemokin reseptör ailesi şeklindedir (3,6).

İmmunglobülin süperailesi grubuna bağlı reseptörlerin, immunglobülin benzeri ilmekler içerdiği bildirilmiştir. IL-1 ve CSF reseptörleri bu gruptandır (6).

Hematopoetin reseptör ailesinin en büyük reseptör grubu olduğu bildirilmiştir. Bu grup aynı zamanda “sitokin/interferon reseptör ailesi” olarak da adlandırılmıştır. G-CSF, GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, interferon reseptörleri bu gruba dahil reseptörlerdendir (6).

TNF reseptör ailesi ise sisteinden zengin ortak bir yapı içermeleriyle birlikte bu gruptaki reseptörlerin sitoplazmik kısımlarının değişken olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple, bu reseptörlere bağlanan sitokinlerin fonksiyonları çok çeşitli olabilmektedir. TNF, CD40L, Fas ve sinir büyüme faktörü reseptörleri bu grupta yer almaktadır (3).

Kemokin reseptör ailesinin hücre membranına yedi kez girip çıkan spesifik bir zincir yapısına sahip olduğu belirtilmiştir. Bu grupta kemokin reseptörleri ve IL-8 yer almaktadır (6).

Bazı insan sitokinlerinin fare hücrelerini ve bazı fare sitokinlerinin de insan hücrelerini etkilediği belirtilmiştir. Bu çapraz etkinin rat, kobay, tavşan, köpek ve domuz gibi çeşitli memeli hayvanlar arasında da görüldüğü bildirilerek bu durumun sitokin veya sitokin reseptörlerinin ortak atadan ayrılmasından sonra çok az değişime uğradığının göstergesi olarak kabul edilmiştir (6,11,12).

Reseptörler, sitokin sinyallerini hücreye çeşitli yollarla iletebilmekle beraber çoğu sitokin reseptörünün hücre yüzeyinde tek bir zincir halinde bulunduğu belirtilmiştir. Sitokin bu zincire düşük bir affiniteyle bağlanır ve

ardından reseptörün sinyal iletimiyle ilgili diğer zinciri, ilk zincire bağlanmış olur. Bu şekilde reseptör-sitokin bağlantısı tamamlanmış ve sağlamlaşmış olur (11).

Bu bağlanmadan sonra sinyal iletilen zincirin intrasitoplazmik bölümü, sinyalleri hücre içine protein kinaz sistemi vasıtasıyla iletmektedir. Farklı sitokinlere has reseptörlerin sinyal iletim zinciri ortak ise, sitokinlerin hücre üzerindeki etkisinin de aynı olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, eğer tek bir sitokine has reseptör farklı sinyal iletim zincirleri taşıyorsa, sitokin hücre üzerindeki etkileri de farklı olabilmektedir (12).

2.5. Sitokinlerin Regülasyonu

Vücutta sitokin faaliyetleri çeşitli yollarla düzenlenmektedir.

Sitokin reseptör antagonistleri: Bu gruptakiler, sitokin bağlanması gereken reseptörüne bağlanarak reseptörü bloke eder ve sitokin etkinliğini önler. Bu prensipten hareketle, IL-1 reseptör antagonistinin, bu sitokinden ileri gelen hastalıkların tedavisinde bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (6).

Sitokin antagonistleri: Bunlar direk olarak serbest haldeki sitokine bağlanarak sitokin reseptörüne bağlanmasını önlediği görülmüştür. Bu inhibitörlerin çoğunun, membranından kopmuş reseptör parçalarından oluştuğu bilinmektedir. Serumda IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IFN-gama ve TNF'ye antagonist etki gösteren eriyebilir reseptörler bulunduğu belirtilmiştir (11).

Reseptör sayısının kontrolü: Hücre üzerindeki reseptör sayısının artırılması veya azaltılması ile sitokin faaliyetlerinin düzenlenebildiği belirtilmiştir. Keza bu etkiyi de yine farklı sitokinler gerçekleştirmektedir (11).

Antagonist sitokinler: Zincirleme reaksiyonlar sırasında bazı sitokinlerin, diğer sitokinlerinin oluşumunu veya etkisini engellemeleriyle karakterizedirler. Sitokinlerin çoğunun böyle bir etkileşim içerisinde olduğunu örneklemek gerekirse IFN-gama TNF-beta'nın, TNF-beta IL-1'in üzerinde antagonist etki yaptığı söylenebilir (6).

2.6. Sitokinlerin Fonksiyonları

Beş önemli başlık altında incelendiği görülmüştür.

Doğal bağışıklığın düzenlenmesi: Doğal bağışıklığı düzenleyen sitokinlerin viral enfeksiyonlara karşı korunma sağladıkları, bakterilere karşı ise korunmayı sağlayan yangısal reaksiyonları başlattıkları bilinmektedir. TNF,

IFN-alfa, IFN-beta, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi kemokinler bu özelliklere sahip olan önemli sitokinlerdendir. Bu sitokinler genellikle makrofajlar tarafından üretilir. Aynı zamanda T lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından da üretildikleri tespit edilmiştir (6).

Doğal bağışıklığın bu sitokinler tarafından çeşitli yollarla düzenlendiği bilinmektedir. Kemokinlerin lökositleri yangı bölgesine çekmesinin ardından, TNF nötrofilleri, IFN NK hücrelerini aktive eder. IFN aynı zamanda virüsleri inhibe etmektedir (13).

TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 sitokinlerinin, hipotalamus üzerinde direk etkileri sayesinde vücut ısısının yükselmesini sağladığı belirtilmiştir. Bu maddeler 'endojen pirojenler' olarak da adlandırılmaktadır. Yüksek ısıda patojenlerin daha güç üremesi ve bağışıklık olaylarının daha iyi yürümesi sebebiyle ateşin, vücut savunmasına yardımcı bir faktör olduğu belirtilmiştir. Bu sitokinlerin ayrıca akut faz yanıtını başlatmalarıyla da doğal bağışıklıkta önemli bir rol oynadıkları bilinmektedir. Bunların, karaciğer hepatositlerine bağlanarak, hücrelerin protein sentezinde değişiklik yaptıkları ve bazı proteinlerin azalmasına sebep olurken, akut faz proteinlerinin ise sentezini arttırdıkları görülmüştür (13).

Lenfosit aktivasyonu, çoğalması ve gelişiminin düzenlenmesi: Sitokinlerin bazıları, lenfositlerin gelişimini ve düzenlenmesini humoral ve hücrel bağışıklık yanıtına destek olmaktadır. IL-2 ve IL-4 bu sitokinlere örnek olarak verilebilir. Bu maddelerin yardımcı T lenfositleri tarafından salgılandığı bilinmektedir. CD4 T hücreler aktive olduklarında çok miktarda IL-4 ürettikleri ve Th2 lenfosit gelişimini yani antikor sentezini arttırdıkları belirtilmiştir (14).

İmmün kökenli yangısal reaksiyonların ve hücrel bağışıklığın düzenlenmesi: Bazı sitokinlerin immün yanıt sırasında çeşitli hücre tiplerinin aktivasyonunu sağladıkları ve bu şekilde hücrel düzeydeki bağışıklık olaylarını düzenledikleri bildirilmiştir. T lenfositleri tarafından üretilen TNF-beta, IFN-gama, MIF, IL-5, IL-10 ve IL-12 bu gruba örnek verilebilir (15).

CD4 T hücrelerinin antijenik uyarım sırasında yangısal T hücresi (Th1) veya yardımcı T hücresine (Th2) dönüşümü immün yanıt için çok önemlidir. Çünkü CD4 T hücreleri, Th1'e dönüştüğünde makrofaj aktivasyonu, Th2'ye dönüştüğünde ise antikor üretimi hızlanacaktır. CD4 hücrelerinin bu iki hücre tipine dönüşümünü IL-12 ve TNF-gama belirlemekte ve bu sitokinler yardımcı T lenfositlerini baskılayarak CD4 hücrelerinin Th1'e dönüşümünü sağladıkları görülmüştür (Th1 hücrelerinin, immün yanıtın erken döneminde virüsler ve hücre içi bakterilere karşı etkili oldukları belirtilmiştir) (15).

IL-4 ve IL-10 varlığında ise CD4'ler yardımcı T hücrelerine dönüşmekte ve diğer sitokinlerin etkisini engelleyerek veya hücre aktivasyonunu azaltarak hücrel bağışıklığın düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (6).

Hematopoez: Lökositlerin tüm gelişim evrelerinde çeşitli fonksiyonlara sahip olan sitokinler, bütün bağışıklık sistemi hücrelerinin kemik iliğindeki oluşum sürecinden hücre hatlarına dönüşmesine kadar olan evrelerde uyarıcı etki yapmaktadırlar. Sitokinler sayesinde lenfositlerin, lenfoid köken hücrelerinden olgun T ve B lenfositlerine dönüşmeleri bu duruma örnek olarak verilebilir. Lenfositlerin, olgunlaşmadan sonra vücut içindeki yerleşimleri de lokal üretilen sitokinler sayesinde belirlenmektedir. Efektör hücrelere dönüşüm ve hatta normal ölümleri dahi sitokinlerin etkisiyle olmaktadır (16).

GM-CSF, c-Kit ligand, IL-3, IL-7, IL-9 ve IL-11 gibi birçok sitokin çeşitli hematopoetik hücre hatlarının gelişimini sağlamaktadırlar. Hücrelerin değişime uğramasından sonra ise görevi spesifik sitokinler üstlenir (6). (Eritrositler için eritropoetin, makrofajlar için M-CSF, granülositler için G-CSF)

İmmun sistem dışındaki hücrelerin yenilenmesi: IL-1, IL-2, IL-4 ve IFN-gama gibi immunomodülatör sitokinler sinir ve endokrin sistem üzerinde etkiye sahip oldukları belirtilmiştir. IL-1'in, nöronlar ve glial hücreler tarafından da salındığı, merkezi sinir sistemi hücreleri ile direkt ilişki kurduğu ve ateş, iştah ve uyku gibi fizyolojik olaylara etkilediği bildirilmiştir. Önemli endokrin bezlerindeki hücrelerin IL-1 reseptörüne sahip olduğu ve IL-1'in bu bezlerden hormon sekresyonunu düzenlediği görülmüştür. Balık gibi alt vertebralılardan tahrip olmuş sinirler, rutin olarak yenilenmektedir. Erişkin memelilerde oligodentrositlerin akson üremesini engellemesinden dolayı sinir hücre rejenerasyonu olmadığı görülmüştür. Oligodentrositler için toksik olan balık IL-2'sinin rejenere olan balık optik sinirleri tarafından salındığı bildirilmiştir. IL-4 ve IFN-gama da sinir sistemi ile ilişkili olan sitokinlerden olup, bu sitokinlerin reseptörleri merkezi sinir sistemi makrofajlarında bulunmaktadır. Sinir hücrelerinin değişiminde ve hemopoitik kökenli hücrelerin büyümesinde görev almaktadır. TNF-beta, kalp kası hücrelerinin ritmik kasılmasında görev almakta ve bazı sitokinlerin de tahrip olmuş dokuların yenilenmesinde ve memeli embriogenezi sırasında mezoderm oluşumunda katkısı bulunmaktadır (6).

2.7. Önemli Sitokinler

2.7.1. İnterleukin-1 (IL-1)

Aralarında B lenfositler, monosit, makrofajlar, mezenkimal hücreler, keratinositler ve endotelial hücrelerin de yer aldığı birçok hücre tipi tarafından oluşturduğu bildirilmiştir (14).

IL-1, neredeyse tüm immün sistem hücreleri üzerinde etkilidir fakat immün yanıt mekanizmasını etkilediği en önemli hücre Th2 yardımcı T lenfositlerdir. Bir hücre üzerinde birkaç IL-1 reseptörünün bulunması bu sitokinin etkisinin görülmesinde yeterli olduğundan bu sitokin için çok kuvvetli etkileri mevcuttur denilebilir. IL-1'in yangısal reaksiyonları düzenlemesi; daha fazla IL-1, IL-6 ve kemokin sentezini sağlamasıyla mümkün olmaktadır. Bu olayın sonucunda nötrofillerin yangı bölgesine göçü ve endotele bağlanarak yangılı dokuya geçmesi sağlanmaktadır (6). Daha yüksek dozlarda lökopeni, hipotansiyon ve kardiyak debi de artışa yol açtığı bildirilmiştir (16,17).

IL-1; IL-1 alfa ve IL-1 beta olmak üzere iki ana izoformu bulunmaktadır. IL-1 alfa'nın IL-1 beta'dan 50 kat daha fazla sentezlendiği ve proinflamatuvar özelliklerinin daha güçlü olduğu belirtilmiştir (18).

2.7.2. İnterleukin-2 (IL-2)

İnterleukin-2, yardımcı T lenfositlerin aktive edilmesi sonucu üretilen bir sitokindir. Kanser tedavisinde ilk olarak 1983 yılında kullanıldığı bildirilmiştir (19). Doğal IL-2, melanomlu iki hastanın lenfositlerinde üretilmiş ve yapılan çalışmalarla birlikte tedavi onayı alınmıştır. Genel olarak interleukinlerin terapötik etkileri hastanın bağışıklık sistemiyle doğrudan alakalıdır ki IL-2'nin de lenfositleri ve makrofajları aktive ettiği, lenfokin salınımını uyardığı bunu doğrular niteliktedir (20-22).

Metastatik melanoma ve metastatik renal hücreli karsinom gibi tümöral hastalıkların tedavisinde yüksek dozda intravenöz olarak kullanımı onaylanmış olup, hala günümüzde IL-2'nin çeşitli sitokinlerle olan sinerjizmalarının keşfedilmesi adına çalışmalar devam etmektedir. Hayvanlardaki pre-klinik etkiler, IL-2'nin IFN-alfa ile bir sinerji oluşturarak immünolojik etkiyi oluşturmada büyük katkısının olduğunu göstermiştir (20-22).

2.7.3. İnterleukin-3 (IL-3)

Başlıca T hücreleri tarafından (daha az olarak mast hücreleri ve epitel hücreleri) üretilen bir sitokin türüdür. Kemik iliğinde kök hücrelerinin erken

dönemde büyümesini ve gelişmesini sağladıkları belirtilmiştir. Buna bağlı olarak tüm granülosit ve makrofaj serisi hücrelerinin ve mast hücrelerinin gelişimini destekledikleri ve bu nedenle multi-CSF olarak da adlandırıldıkları görülmüştür (6).

2.7.4. *İnterleukin-4 (IL-4)*

T lenfosit kaynaklı ve B lenfosit stimüle edici faktör olarak tanımlanmıştır. İnterleukin-4 genel olarak Th2 hücrelerinden salınmakla birlikte endotel hücreleri, monositler, makrofajlar, bazofiller, fibroblast ve mast hücrelerinden de salgılandıkları belirtilmiştir (23,24).

İmmunoinflamatuar yanıtın düzenlenmesinde aktif görev alan IL-4'ün, Th-1 hücrelerini inhibe ettiği ve Th-2 tip immun cevabın stimüle ettiği bildirilmiştir. Ayrıca IL-4'ün prostaglandinler gibi diğer proinflamatuar mediatörlerin üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (25-28).

IL-4 seviyelerinin periodontitis olgularında düştüğü tespit edilmiş ve tedavi sonrası tekrar IL-4 seviyesinin yükseldiği belirtilmiştir. Buna dayanarak IL-4'ün peridontal enflamasyonlarda etkili ve hastalığın prognozuyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (27,29).

2.7.5. *İnterleukin-5 (IL-5)*

Th2 hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından üretilmektedir. Eozinofil granülositlerin gelişmesi, farklılaşması ve olgun eozinofil granülositlerin aktivasyonunda rol olan bu sitokin ayrıca B lenfosit büyüme faktörü olarak görev yapmaktadır. IL-5 salınımının artmasıyla birlikte IgA sentezi ve eozinofil aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir (30).

Fareler üzerinde yapılan in vivo bir çalışmada soya sütü kefirinin IgA üretimini arttırdığı ve sarkomların gelişimini yavaşlattığı gözlemlenmiştir (30,31). *Lactobacillus casei* içeren hint yoğurdunun verildiği farelerin bağırsak salgılarında IgA üretiminin arttığı saptanmıştır (32). Bu verilere dayanarak yapılan farklı bir çalışmada ise insanların *Lactobacillus GG* tüketimi sonrasında elde edilen polimorfonükleer hücre kültürüne bakıldığında IL-5 salınımının arttığı tespit edilmiştir (30,33).

2.7.6. *İnterleukin-6 (IL-6)*

Sitokinlerin, inflammatuar yanıtta ve tümörün patogenezinde önemli bir görev almasının en iyi örneklerinden bir tanesi olarak IL-6 kabul edilmiştir

(34). IL-6, karaciğerde sentezlenir ve yağ depolanmasını, lipoprotein lipaz aktivitesini ve yağ asitlerinin sentezini azaltır (35). Başlıca makrofajlar, T, B ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmektedir.

Multi-poitetik bir sitokin olan IL-6, tümör hücrelerinin diferansiyasyonunu ve büyümesini sağlamakla birlikte diğer sitokinlerin üretimine katkıda bulunur (36). Bu sitokin görevini JAK adı verilen reseptörleri aracılığıyla yapmaktadır. Günümüzde yapılan çeşitli çalışmalar, JAK reseptörünün hipermetilasyonu ile birçok tümör tipinin gelişiminin engellenebileceği ispatlanmış durumdadır (37-39).

IL-6 düzeylerinin önemli bir kanser markeri olduğu vurgulanmış ve bazı kanser hastalarında bu sitokin düzeyinde artış olduğu görülmüştür. Fakat kolon kanserli hastalarda IL-6 düzeyleri hala tartışılmakta olan bir konu olarak devam etmektedir (40,41).

Metastazda rol alan en önemli hücrel mekanizmalarından biri IL-6'dır. Bunu hücrel otokrin ve parakrin yolla yapmaktadır. Otokrin yol, IL-6 reseptörü ile tümör hücreleri tarafından IL-6 'nın üretiminin aktivasyonudur. Parakrin yol ise, vasküler endotelyal growth faktör adı verilen bazı moleküllerin ve adezyon moleküllerinin tümör büyümesinin sekresyonunu stimüle etmesidir (34,42,43).

IL-6 birçok durumda artabilir. Otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ve alerjik reaksiyonlar bunlardan birkaçıdır. Fakat bu hastalıklarda IL-6 seviyesi en fazla 86 pg/ml olarak ölçülmüştür. Ancak bu değer karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda 186 pg/ml, kolon kanserli hastalarda ise 121 pg/ml olarak ölçülmüştür. Özetle IL-6, kolon kanserli hastalarda önemli bir malignite kriteri olarak değerlendirilebilir (34).

Hemen hemen tüm immün hücrelerde IL-6 reseptörlerinin bulunduğu, IL-6'nın immün hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasında baş rolü oynadığı belirtilmiştir (44). COVID-19 hastalığında, hastalığın şiddeti arttıkça IL-6 düzeylerinin de arttığı belirtilmiştir. Bu artışın SARS-cov-2 veya diğer bağışıklık hücrelerinin stimülasyonu ile olabileceği düşünülmektedir. IL-6 blokörleri ise SARS-cov-2 gelişen zararlı immün yanıtı potansiyel olarak azaltmakta olduğu bildirilmiştir (45). Ancak henüz bu tedavi yöntemini kesin olarak önerebilmek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (46).

Günümüzde tocilizumab olarak adlandırılan IL-6 antagonisti tedavi algoritmalarına dahil edilmiş olup 4-8 mg/kg IV olarak verilmektedir ve tedaviye verilen yanıt ile enfeksiyonun şiddeti değerlendirilerek bu doz yinelenmektedir (45-47).

2.7.7. *İnterleukin-7 (IL-7)*

Büyüme faktörü olan bu sitokin, kemik iliği, timüs stroma hücreleri ve bağırsak epitel hücreleri tarafından üretilir. Proinflamatuvar olan IL-7, T ve B lenfositlerin farklılaşmasını ve büyümesini sağladığı bildirilmiştir (48). IL-7, aynı zamanda makrofajlar ile monositlerden IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarmaktadır (49).

Obezite ve diyabet prevalansının artışıyla birlikte metabolik sendrom prevalansının artışı gözlemlenmiş, hipertansiyon, bozuk glikoz toleransı ve dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenlerinin sistemik yangı ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (50).

Metabolik sendrom olayıyla ilgili olarak adipoz dokuda IL-7 düzeylerinin obez bireylerde arttığı belirtilmiştir (51). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde IL-7'nin yağ doku kitlesini düzenlediği belirtilmiştir. Ayrıca makrofajlar ve monositlerin endotele göçünü uyararak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (52). Köpeklerde kilo kaybıyla alakalı olarak plazmada IL-7 konsantrasyonunun düştüğü bildirilmiştir (53). IL-7 reseptörü eksik farelere yüksek yağlı diyet uygulandığında sağlıklı farelere kıyasla insülin duyarlılığının bozulmadığı ve IL-7 reseptörünün farelerde yağlı diyetle indüklenmiş adipogenez ve insülin direncinin uyarılmasında temel bir role sahip olduğu belirtilmiştir (54).

2.7.8. *İnterleukin-8 (IL-8)*

Bu sitokin grubu, periferel kanda fibroblastlar, endotelial hücreler, mononükleer hücreler ile keratinositler tarafından sentezlenmektedir (55). İmmun yanıtta, yangı bölgesinde, nötrofil granülosit kemotaksisine neden olan en önemli mediatör olduğu bildirilmiştir (56).

İnfertiliteyle ilgili yapılan çalışmalarda, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin infertilite gözlenen hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle de IL-8'in enfeksiyon ve inflamasyon sonucu meydana gelen infertilitenin önemli bir belirteci olabileceği ve etiyojisinde rolü olduğu bildirilmiştir (55).

2.7.9. *İnterleukin-9 (IL-9)*

IL-9 sadece Th2 hücreleri tarafından üretildiği belirtilmiştir. Bazı T hücre klonlarının, megakaryositlerin ve mast hücrelerinin gelişimini uyardığı, mast hücre aktivitesini, T hücrelerinin yaşam gücünü ve IL-4 ile birlikte IgG ve IgE sentezini arttırdığı belirlenmiştir (6).

2.7.10. İnterleukin-10 (IL-10)

Son yıllarda belirlenen antienflamatuvar bir sitokin olan IL-10, makrofajlar, monositler, keratinositler, yardımcı Th2 lenfositler ve B lenfositler tarafından sentezlendiği belirtilmiştir (57,58). İn vitro olarak birçok etkisi belirlenmiş olup, TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-8 sentezini inhibe ettiği belirtilmiştir (59-61).

Menenjitli çocuklarda IL-10'un hem BOS'da hem de kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (62).

IL-10'un enfeksiyona karşı savunma mekanizmasında yararlı veya zararlı olup olmadığı henüz saptanamamıştır. IL-10 immunsupresif ve antienflamatuvar özellikleri olan bir sitokin olup, dolaylı olarak antijene spesifik T lenfosit artışını önlediği bildirilmiştir (63). Bu özellikleri meningitis gibi, proinflamatuvar sitokinlerin yüksek konsantrasyonlarının kötü prognozla ilişkili olduğu hastalıklarda yararlı olabileceği düşünülmektedir (64). Yapılan çalışmalarda IL-10'un, proinflamatuvar sitokinlerin nötrofiller granüositler ile monositlerden salınımını engellediği ve monosit-makrofaj fonksiyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (65). IL-10, BOS içine verildiğinde lipopolisakkarit ve *Listeria monocytogenes* inokülasyonu ile indüklenmiş TNF-alfa ve laktat konsantrasyonunu belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir (66). Sepsis ve peritonitis oluşturulan hayvan modellerinde, IL-10'un yaşam süresini uzattığı, TNF salınımını azalttığı; anti IL-10'un verilmesiyle de bu etkilerin önlediği bildirilmiştir (67). Bu verilerin aksine Klebsiella pnömonisinde anti IL-10 verilmesinin yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (68). Deneysel pnömokok menenjitinde de intravenöz verilen IL-10; serebral kan akımını, kafa içi basıncını ve IL-6 konsantrasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. İntrakraniyal verilmesi de enfekte olmayanlarda meningeal inflamasyonu arttırdığı görülmüştür (69). IL-10'un CD8+T hücrelerinde kemotaktik etkisi olduğu da gösterilmiştir (70). IL-10'un sadece bir inhibitör sitokin olmayıp, immun sistemde birçok etkisinin olduğunu gösteren çalışmaların da mevcut olduğu bildirilmiştir (71).

2.7.11. İnterleukin-11 (IL-11)

Kemik iliği stroma hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilen IL-11'in bir büyüme faktörü olarak işlev gördüğü bildirilmiştir. Miyeloid ve lenfoid seri hücrelerinin oluşumunu, trombosit gelişimini sağladığı ve B hücrelerini arttırarak antikör sentezini arttırdığı belirtilmiştir (6).

2.7.12. İnterleukin-12 (IL-12)

En önemli kaynağı makrofajlar olan bu sitokin, NK hücrelerini en etkili şekilde uyararak bir faktör olduğundan kanser immunoterapilerinde tedavi edici özelliğiyle günümüzde yerini almıştır. Öte yandan tedavi protokollerinin geliştirilmesi amacıyla in vivo ve in vitro ortamlarda yapılan çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir (72).

Hastalardan elde edilen kolon kanseri hücrelerinin primer kültürleri üzerinde gerçekleştirilmiş çalışmalarda, IL-12' nin özellikle kolon kanserleri için kullanılan immunoterapi tedavi yöntemlerindeki önemli rolü olduğu belirtilmiştir (72).

Tümörlü hastalardan elde edilen IL-12 ve IL-15 sitokinleri yine hastalardan elde edilen NK hücreleri ile 18 saat boyunca muamele edilmiş, IL-12 ve IL-15'in kombinasyonunun Doğal Katil (NK) hücrelerini apoptoza duyarlı hale getirdiği görülmüştür (72,73). Buna karşın IL-12 ve IL-15'nin in vitro koşullarda kısa süreli uyarımının NK efektör fonksiyonlarını aktive ettiği ve apoptozda önemli düzeyde düşmeye neden olduğu bildirilmiştir (72,74). Bu durum kanser immunoterapisinde tedavi için mucizevi gibi görünse de farklı kaygılar yarattığı da bildirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan farklı bir çalışma da IL-12 ve IL-15'in intraperitoneal olarak uygulanmasının ardından Doğal katil (NK) hücrelerine bağlı geniş çaplı yangı ve şok oluşumuna yol açabildiği görülmüştür (75). Ayrıca kronik enflamasyonun tümör gelişimini ve yayılımını arttırmakla kalmayıp, hücrel immun yanıtı da baskılayabileceği bu tedavi yöntemiyle alakalı kaygıların başında gelmektedir (72,76).

2.7.13. İnterleukin-13 (IL-13)

Makrofajlar ve nötrofiller üzerine etkiyerek, yangısal sitokinlerin sentezini engellemesiyle IL-4'e benzetilen bu sitokin aynı zamanda B hücre proliferasyonunu uyarır ve IgE ve bazı IgG izotiplerinin üretimini artırır (6,77).

2.7.14. İnterleukin-14 (IL-14)

T hücreleri tarafından üretildikleri, sadece aktive olmuş B hücrelerinin değişimini ve proliferasyonunu sağladıkları bildirilmiştir. Antikor üretimini kısıtladıkları belirtilmiştir (6).

2.7.15. İnterleukin-15 (IL-15)

IL-12'den sonra en fazla tümör lizisine yol açan sitokin olduğu belirlenmiştir. T ve NK hücrelerini uyaran bir büyüme faktörü olarak işlev gördüğü bildirilmiştir. IL-15 ve IL-12'nin kombinasyonunun NK hücreleriyle kısa süreli muamelesi kolon kanseri için immunterapik bir tedavi yöntemi olarak düşünülmekte ve bu yönde olan çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Makrofajlar, epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından üretildikleri bildirilmiştir (72).

2.7.16. İnterleukin-16 (IL-16)

CD8 T hücrelerinde üretilir. IL-16'nın aktivitesinin hücre yüzeyinde CD4 bulunmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (78). Birçok değişik fonksiyona sahip olan IL-16, CD4 T hücreleri için güçlü bir kemotaktik faktördür ve CD4 T hücrelerinin proliferasyonunu arttıran büyüme faktörü olarak belirlenmiştir. Bu cevabın IL-16 mAb tarafından inhibe edilebileceği bildirilmiştir (6).

IL-16, CD4 T hücre düzeyinin artmasıyla seyreden; astım, sarkoidoz, romatoid artrit ve graves hastalığı gibi pek çok hastalığın patogenezinde ve tedavisinde klinik önem arz edebilmektedir (78).

IL-16 aynı zamanda sinir ve solunum yolu epitel hücreleri tarafından da salgılanabildiği bildirilmiştir. TNF-alfa, TGF-beta, IL-4, IL-9, IL-13 ve histamin IL-16 salınımını arttırmaktadır. Kemotaksise ek olarak IL-16'nın, IL-2 reseptörünü (CD25) arttırdığı da belirtilmiştir. IL-16'nın T lenfositleri üzerinden (Th2 sitokin yapımı dahil) anti-enflamatuar etkinin de olduğu belirtilmiştir. IL-16 granülatöz yangılarda ve solunum yolu alerjilerinde önemli bir rol oynamaktadır (6,78).

Endometriozis, adenomyozis tanısı konmuş hastalardan yapılan incelemelerde periton sıvısından IL-16 seviyelerinin önemli oranda arttığı bildirilmiştir (78).

2.7.17. İnterleukin-17 (IL-17)

IL-17, CD4 T lenfositleri tarafından üretilen, proinflamatuvar bir sitokindir (79).

IL-17'nin inflamasyonun bölgesine ve tipine göre belirli farklılıklar ile proinflamatuvar tepkilere etki gösterdiği belirtilmiştir. IL-17 sitokin ailesinin Th17 hücreleri ve diğer yardımcı T lenfositler tarafından üretildiği konak

savunmasında ve inflamatuvar hastalıklarda düzenleyici görevi gördüğü bildirilmiştir (80). Fibroblastları, sinovyal, endotel ve epitelial hücrelerini baskılayarak IL-6, IL-8, PGE₂ ve granülosit-makrofaj-CSF'nin salınımına yardımcı olduğu belirtilmiştir (81).

Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobakter rodentium* gibi akciğer, kolon ve cilde bulaşan bakterilere karşı savunma mekanizmasında işlev gördüğü bildirilmiştir (82,83). *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria Monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* gibi hücre içi bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda IL-17 ve onu üreten hücre grubunun varlığı tespit edilmiştir (84,85).

Anti-IL-17 uygulamasının romatoid artritte kırıkta erozyonunu önlediği, kinik belirtilerin şiddetini arttırdığı, sedef hastalığı ve üveid tedavisinde olumlu yönde etki ettiği belirtilmiştir (86,87).

Demir dikenli bitkisi, cinsel iktidarsızlığı önlemek ve sporcuların kas fonksiyonlarını geliştirmek için gıda takviyelerine eklediğinde IL-17'nin salınımını azalttığı belirtilmiştir (88).

2.7.18. İnterferonlar (IFN)

İnterferonların başta antiviral etkileri ile tanımlanmış olmalarına rağmen günümüzde bağışıklık sistemi üzerinde farklı birçok etki tarzlarına sahip oldukları belirlenmiştir. Kaynaklandıkları hücre, yapıları ve fonksiyonları bakımından farklı birçok tipte interferon bulunmaktadır (14).

IFN-alfa lökositler tarafından, IFN-beta fibroblastlar tarafından ve diğer çekirdekli hücreler tarafından üretilmekte ve birbirlerine çok benzeyen bu iki interferona tip 1 interferonlar denmektedir. Bu interferonların fonksiyonları da ortak olmakla birlikte virüsle enfekte veya mikroorganizmalar tarafından uyarılan hücrelerden salgılanmaktadırlar. Diğer hücreleri virüs, bakteri ve protozoon invazyonuna karşı korumakla görevlidirler. Makrofajları, NK hücrelerini ve sitotoksik T lenfositlerini aktive ettikleri bildirilmiştir. B hücrelerini uyararak antikor sentezini arttırdıkları bildirilmiştir. IFN-gama ve IL-12 üretimini baskıladıkları belirtilmiştir (89).

IFN-gama ise tip 2 interferon olarak adlandırılmıştır. Birçok hücre tarafından üretilse de başlıca kaynakların Th1, CD8 T ve NK hücreleri olduğu belirtilmiştir. IFN-gama diğer tip interferonlar gibi direkt antiviral etkiye sahip değildir, fakat hücrel immun yanıt sırasında önemli regülatör fonksiyonlarının olduğu belirtilmiştir. Makrofajları ve nötrofilleri aktive etmesinin yanı sıra

öldürme güçlerini direkt arttırdıkları bildirilmiştir. NK hücrelerinin litik kapasitelerini artırır. Birçok hücrede MHC sınıf I moleküllerinin miktarını ve yardımcı T lenfositlerinde sınıf II moleküllerinin miktarını ve yardımcı T lenfositlerinde sınıf II moleküllerinin yoğunluğunu artırarak antijen sunulmasına katkıda bulunur. CD4 T hücrelerinin Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlarken, Th2 hücre çoğalmasını baskılar. Sitotoksik T lenfositlerinin gelişimini uyarır. B hücrelerinin proliferasyonunu ve izotip değişimini engeller. Bu etkilerinin sonucunda, IFN-gama'nın immunolojik yangı olayında ve hücrenel bağışıklıkta anahtar sitokinlerden biridir (6).

İnterferonlar genellikle antiviral, immun-modülatör ve antiproliferatif etki gösteren sitokin grubu olarak tanımlanmıştır. Kronik hepatit B ve C tedavisinin en önemli ilaçlarından biri rekombinant teknoloji ile hazırlanan interferon preparatları olarak bildirilmiştir. Ayrıca interferonların bazı maligniteler ile immun ilişkili hastalıkların tedavisinde de kullanıldığı belirtilmiştir (89,90).

Nöropsikiyatrik yan etkiler; başlangıçta yüksek doz uygulamasına bağlı deliryum, daha sonraki süreç için tedaviye bağlı olarak gelişen depresyon, ajitasyon, aşırı sinirlilik hali ve bazen de öfori ile karakterize seyreden manidir (91). Deliryum; tek başına bir hastalık değildir, başka hastalıkların tetiklediği akut beyin yetmezliği olarak bildirilmiştir (92,93). Hepatit durumlarında interferon tedavisi başarılı sonuçlar vermekle birlikte tedavinin nöropsikiyatrik yan etkisinin göz önünde bulundurulması gerektiği atlanmamalıdır (92).

2.7.19. Tümör Nekrozis Faktörü (TNF)

TNF ve LT-beta birbirleriyle yakın ilişkili sitokin grupları olup etki spektrumları da birbirine benzemektedir. TNF-alfa kaşektin ve TNF-beta lenfotoksin olarak bilinmektedir. LT-beta ise benzer etki spektrumuna ve benzer yapıya sahip olan sitokin grubudur. Bu sebeple genelde aynı çatı altında tanımlanmışlardır. TNF-alfa genellikle aktif makrofajlardan, TNF-beta ve LT-beta ise çoğunlukla T hücrelerinden salgılanmaktadır. İçlerinden en aktif kullanım alanı olan sitokin grubu ise TNF-alfa'dır (94).

TNF-alfa sitokin gruplarının, iç organlardaki travmatik ve cerrahi yaralanmalar, inflamatuvar mediatörlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin üretimi gibi homeostatik yanıtların meydana gelmesinde belirgin etkiye sahip oldukları belirtilmiştir. Akut travmaya bağlı olarak şekillenen TNF-alfa salınımı kısa ve hızlı etkili olduğu bildirilmiştir (5).

Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösteren TNF-alfa'nın obezite ve Tip 2 diyabet gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir (94).

Gram negatif bakterilerin sebep olduğu sepsis durumlarında yüksek düzeyde TNF-alfa üretildiği ve plazmadaki yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir. Bu yoğunluk yaygın damar içi pıhtılaşmaya ve dolaşım da kollapsa sebep olmakla birlikte septik şok ve endotoksik şokun önemli bir mediatörü olarak tanımlanmıştır. Yüksek düzeyde infüzyonunun öldürücü olduğu belirtilmiştir (95).

İn vitro çalışmalar TNF-alfa'nın bazı malign karakterli hücre gruplarında artışa sebep olabileceğini destekler niteliktedir (96).

3. Hayvanlarda Akut Faz Reaksiyonları ve Akut Faz Proteinleri

Hastalık durumlarında çeşitli doku ve hücrelerden salgılanan pro veya antienflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla akut faz proteinleri serum konsantrasyonunda en az % 25 oranında bir değişim gösterir (1). Bu değişim akut faz reaksiyonları olarak tanımlanır. Akut faz yanıt, vücudun içinde bulunduğu durumu gösteren bir alarm sistemi olarak da tanımlanmaktadır. (97-101).

Organizma sürekli olarak endojen ve eksojen etkenlerin etkisi altındadır. Bu etkenlerin gücü ve süresi belli bir seviyeyi aştığında dokularda hasar meydana gelir. Yangı ise hasarlı dokuları onarma amacı güden bir çeşit koruma reaksiyonudur. Yangının pek çok sebebi olabilir ki bunların başlıcaları; fiziksel ve kimyasal maddeler, otoimmün hastalıklar ve tümörlerdir. Dokuların hasarlanması hayvanın hastalanmasına sebebiyet verir. (9,97,99,102).

Akut faz yanıtın asıl amacı organ zedelenmesini önlemek, yangı etkeninin etkisini sınırlandırmak veya yok etmek, organda veya organizmada meydana gelen hasarı tamir etmektir (2). Sistemik sitokin salınımıyla hepatositlerden akut faz proteinleri (AFP) olarak bilinen bazı plazma proteinlerinin açığa çıktığı ve dolaşımında yoğunluklarının arttığı görülmektedir (2,99,102).

Akut faz proteinlerinin; hemostatik, mikrobisidal, fagositik, antitrombotik, antiproteolitik olarak etkili oldukları saptanmıştır (9). Akut faz proteinlerinin en genel sınıflandırma biçimi 'pozitif' ve 'negatif' akut faz proteinleri şeklindedir (1,103,104).

3.1. Akut Faz Proteinleri

Enfeksiyon veya yangı sırasında lökositler ve makrofajlar tarafından salgılanan mediyatörlere cevap olarak meydana gelen akut faz proteinleri, hepatic üretimi artan bir grup glikoproteinlerdir. Kandaki konsantrasyonları hem üretimlerine hem de katabolizmalarına bağlı olarak değişmektedir. Pozitif akut

faz proteinleri akut yangının başlamasını takiben birkaç saat içinde yükselmeye başlarken negatif akut faz proteinlerinin aynı saatler içinde konsantrasyonlarının düşmeye başladığı belirtilmiştir (105).

Pek çok AFP'nin referans değerleri önemsiz seviyede veya düşük bazal değerlerde ve dar sınırlar içindedir. Bu değerler hayvanın yaş, cinsiyet ve genetik yapısına bağlı olarak değişim göstermez. Buna karşılık yangısal durumlarda AFP konsantrasyonu hızla yükselir. Artış miktarı, hasara uğrayan doku miktarıyla paralellik göstermekle birlikte tedavi edildiğinde bu artış hızlı bir şekilde düşer. Ancak iyileşme olmazsa değerler düşmeyebilir. Sekonder enfeksiyonlar ve hastalığın tekrar nüks etmesi AFP'lerin plazma konsantrasyonlarına arttırırken, yangısal olmayan bozukluklar, beslenme, egzersiz ve stres AFP değerlerini etkilememektedir (105).

Enfeksiyöz durumlar sırasında AFP'lerin ölçümü tedaviye cevabın takibi ve tedavinin durdurulmasına karar vermek için özellikle de derin apsedasyonlarda faydalıdır. AFP düzeylerinin ölçülmesi neonatal enfeksiyonlarda; özellikle taylarda septisemi ve eklem hastalıklarının erken teşhisinde son derece önemlidir (105).

Akut faz proteinlerinin "Pozitif Akut Faz Proteinleri" ve "Negatif Akut Faz Proteinleri" olmak üzere temelde iki ana başlık altında incelendiğini görmekteyiz. Temelde, sitokin stimülasyonundan sonra hepatositler tarafından salınan ve serum düzeyleri artan proteinler oldukları belirtilmiştir (100).

3.1.1. Pozitif Akut Faz proteinleri

3.1.1.1. Serum Amiloid A (SAA)

Dokularda yangısal hücreleri uyardığı, lökositlerin oksidasyonu sonucu yapı kaybetmesini engellediği ve immun yanıtı yönettiği bildirilmiştir (106).

Generalize tüberkülozdan dolayı ölen bir domuzda birçok organ ve dokuda amiloid birikimi saptanmış ve kronikleşmiş hastalık tablosunun SAA'nın dokularda birikim yapmasına neden olduğu ortaya konulmuştur (107).

İshalli buzağlarda yapılan serum proteini ölçümlerinde SAA değerinde ciddi değişimler gözlemlenmiştir. Kastrasyon işlemi sonrası SAA seviyesi gözlemi hasta takibi açısından hospitalizasyon sırasında önemlidir (108).

3.1.1.2. Haptoglobin (Hp)

Ruminantlarda en büyük AFP olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Bu proteinin sağlıklı sığır serumunda bulunmadığı belirtilmiştir. Ruminantlarda mastitis, apsedasyon, çeşitli abdominal enfeksiyonlarda belirteç olarak kullanılmaktadır. Süt humması ve ketozis gibi enfeksiyöz olmayan hastalıklar

haptoglobin plazma değerini yükseltmemiştir. Haptoglobin kedilerde enfeksiyöz peritonitisin bir indikatörü olarak belirtilmiştir. Atlarda ise, derin apsedasyonlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve *Strongylus vulgaris*'in göç dönemi sırasında artması sebebiyle faydalı bir indikatör olduğu belirtilmiştir. Köpeklerde bakteriyel artrit veya postoperatif dönemde haptoglobin konsantrasyonu artış gösterdiği bildirilmiştir. Gebe koyunlarda kronik hastalığın mevcudiyeti ve yaygınlığını ortaya koymaktadır (105). Birçok yönden işlevsel bir proteindir fakat en mühim görevi kandaki demir kaybını önlemektir. Bu şekilde bakterilerin çoğalabilmesi için gerekli olan demirin, kullanılabilirliğini sınırlayarak bakteristatik etki gösterdiği belirtilmiştir (106,109,110).

Sığırlarda yağ metabolizmasının düzenlenmesi ve immunmodülasyon ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Antienflamatuvar özellikleri mevcuttur (110).

Bu proteinin serum konsantrasyonu akut faz yanıt mekanizmasından bağımsız bir şekilde yükselebilmektedir. Köpeklerde yapılan birçok çalışmada da haptoglobinin yapısal bir serum proteini olduğu saptanmıştır (99,110,111).

Hp/SAA oranı akut ve kronik hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılan belirteçlerdendir. Abomazum deplasmanlı ineklerde, sağa deplasman olgularında SAA değerlerinin sola göre daha yüksek seyrettiği görülmüştür (112).

3.1.1.3. *Seruloplazmin (Cp)*

Kandaki toksik demir iyonlarını toksik olmayan demir iyonuna oksitleyen bir ferroksohidraz olarak tanımlanmış olan bir proteindir türüdür. Dokuları demir içeren serbest radikallerin vereceği harabiyetten korumaları, antioksidan ve hücre koruyucu aktivite göstermeleri bilinen görevlerindedir. Birincil olarak karaciğerde sentezlendikleri bilinmektedir, fakat ekstrahepatik alanda da salgılanabildikleri bildirilmiştir (100,103,110).

Benzer yapıda olan bir diğer protein olan a1-asit glikoproteininin ise lenfosit transformasyonu, antibakteriyel ve hücre koruyucu özelliklerinin olduğu belirtilmiştir (113).

Obez ve normal ağırlıktaki tavşanlarla yapılan bir çalışmada *S.aeurus* enfeksiyonlarında Cp ölçümünün hastalık takip ve şiddetinin belirlenmesi için mühim bir faktör olduğu açıklanmıştır (114).

3.1.1.4. *Fibrinojen*

Hayvanlarda en yaygın ölçülen AFP'dir (105). Homeostazis, fibrin oluşumu için substrat sağlayıcı, yangı bölgesine yangısal kökenli hücrelerin göçü için ara yüzey sağlayan dokuyu onarıcı, pıhtı oluşturu gibi görevlerinin

olduğu bildirilmiştir. Fagositoz, antikor kökenli hücrel toksisite ve apoptozisin gecikmesini tetiklediği belirtilmiştir (100,103). Kuşlarda, doğal enfeksiyonlarda kanda plazma fibrinojen miktarının arttığı tespit edilmiştir (115).

3.1.1.5. C-Reaktif Protein (CRP)

Köpek, fare, tavşan ve insanlar için önemli bir akut faz proteinidir. Sığır ve at kanında mevcut olduğu belirtilmiştir (105).

Komplement artışı ve opsonizasyon bildirilen görevleri arasındadır. Sığır CRP'sinin artışı ve sürüde doğal yollarla bulaştırılan hastalıklar arasında bir ilişkinin var olduğu bildirilmiş fakat sığırlarda CRP akut faz proteini olarak kabul edilmemiştir. Bazı çalışmalar neticesinde CRP'nin bakteriyal-viral ya da akut-kronik hastalık tablosunun ayırımında kullanılabileceğini destekler niteliktedir (111,113).

3.1.2. Negatif Akut Faz Proteinleri

3.1.2.1. Albümin

Plazma ozmotik basıncın %75'inden sorumlu olduğu ve gerekli hallerde hayvan vücudunun kullanabileceği ana aminoasit kaynağı olarak belirtilmiştir (106). Bu proteinin sadece karaciğerden sentezlenmesinden dolayı kan konsantrasyonunun düşmesinin karaciğer yetmezliğine işaret ettiği bilinmektedir (116). Karaciğer hastalıkları, açlık durumları, böbrek ve bağırsak hastalıkları gibi durumlarda plazma konsantrasyonunun düştüğü bildirilmiştir (117).

3.1.2.2. Transferrin

Dolaşımda demirin taşınmasını sağlayan plazma glikoproteini olarak bilinmektedir (106). Asıl üretim yeri karaciğer olmakla birlikte retiküloendotelial sistem hücrelerinden de üretildiği bildirilmiştir (117).

Yapılan çalışmalarda akut enfeksiyonlu ineklerde plazma konsantrasyonunun düştüğü ve özellikle de kanatlı hastalıkları bakımından önemli bir protein olduğu saptanmıştır (118,119).

3.1.2.3. Transtretin

Plazmada yarılanma ömrü 2 gündür ki bu albüminin yarılanma ömründen oldukça kısadır. Bu sebeple transtretin protein enerji durumundaki değişimlere

karşı oldukça hassastır. Dikkatli değerlendirme ve takip gerektiren risk altındaki hastaları belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilmekte ve besinsel desteğe ihtiyaç duyan hastalarda da takip amaçlı kullanılabilir (120,121).

3.1.2.4. Retinol Bağlayıcı Protein

A vitamininin kanda taşınması, karaciğerdeki A vitamininin çevre dokulara taşınması ve antienflamatuvar görev yapmasıyla bilinmektedir (122,123).

4. Sonuç

Sitokinlerin akut faz proteinlerini uyarmasıyla bu proteinlerin kandaki konsantrasyonlarının değişmesi durumu yangıyı başlatan mekanizma olarak tanımlanabilir. Teşhis ve tedavi süresince gerek akut faz proteinlerinin gerekse sitokin düzeylerinin ölçümü vasıtasıyla yapılan tedavinin etkinliği gözlemlenebilir. Aynı zamanda bazı sitokinler, belirli hastalıklar için erken teşhisi kolaylaştıran bir belirteç niteliğindedir. Bu sebeple sitokinlerin etki mekanizmasının iyi bilinmesi, belli hastalık durumlarına özgü sitokin düzeylerinin takip edilmesi teşhis ve tedaviye mühim katkılar sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Eckersall P, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The veterinary journal*. 2010;185(1):23-27.
2. Pyörälä S. *Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle*. University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of ...; 2000.
3. Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R. Inflammation: basic principles and clinical correlates. (*No Title*). 1992;
4. Allen PM. Approachable Immunology: Cellular and Molecular Immunology. Abul K. Abbas, Andrew R. Lichtman, and Jordan S. Pober. Saunders, Philadelphia, PA, 1991, xii, 417 pp., illus. Paper, 26.95. Supplementary slideset, 250. *Science*. 1991;253(5021):806-806.
5. Türkmen CY. *Lipopolisakkarit kaynağı (E. Coli Type 0111: B4) uygulanan tavşanlarda plazma nitrik oksit (NO) ve tümör nekrozis faktör-? (TNF-?) düzeylerinin araştırılması*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.
6. Diker KS. Sitokinler. In: Diker KS, ed. *İmmunoloji*. MEDİSAN; 1998:85-94:chap 9.

7. Bakanlığı Ts, Hastanesi Őeeva. Kronik Bbbrek Yetersizlikli Hastalarda Tnf-A'nin İnsülin Direncine Etkisi.

8. Gündüz A, Er H. Sitokinler ve oftalmolojideki yerleri. *T Klin Oftalmoloji*. 2000;9:53-58.

9. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 1997;181(3):257-266.

10. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Annals of internal medicine*. 1994;120(3):227-237.

11. Över U, Söyletir G. Kemokinler Ve Kemokin Reseptörleri.

12. Erten G. 1. İmmünoglobülin (Ig) süper aile reseptörleri (IL-1) 2. Tip I sitokin reseptörleri (hematopoietin ailesi): heterodimerler 3. Tip II sitokin reseptörleri (interferon ailesi): heterodimerler 4. TNF reseptör ailesi 5. Kemokin reseptörleri (yedi zargeçişli reseptörler). *Bağışıklık Sistemi Ve Yetersizlikleri*.55.

13. Janeway C, Travers P, Hunt S, Walport M. Immunobiology: the immune system in health and disease. 3rd. *Garland New York*. 1997;

14. Suzuki N. Kansas G Engleman EG: Lymphocytes. *Arthritis and allied conditions McCarty DJ, Koopman WJ (Eds) Lea and Febiger pp*. 1993:377-387.

15. Beck G, Habicht GS. Immunity and the invertebrates. *Scientific American*. 1996;275(5):60-66.

16. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;3(1):36-45.

17. McCarty D. Clinical picture of rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions*. 1989;

18. Çetinkaya B. Romatoid artrit ve kronik periodontitis hastalarında proenflamatuar (TNF-?, IL-1β) ve antienflamatuar (IL-10, IL-4) sitokin düzeylerinin incelenmesi. 2009.

19. Bindon C, Czerniecki M, Ruell P, et al. Clearance rates and systemic effects of intravenously administered interleukin 2 (IL-2) containing preparations in human subjects. *British journal of cancer*. 1983;47(1):123-133.

20. Kapucu S. Kanser Hastalarında İnterlökin-2 Kullanımı ve Hemşirelik Yönetimi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2015;2(3):49-59.

21. Yarbro CH, Wujcik D, Gobel BH. *Cancer nursing: Principles and practice: Principles and practice*. Jones & Bartlett Publishers; 2010.

22. Widmaier E, Raff H, Strang K. Vander's Human Physiology The Mechanisms of Body Function Çeviren: Özgünen T. *Vander İnsan Fizyolojisi Vücut Fonksiyon Mekanizmaları*. 2013;13:533-571.

23. Ohara J, Coligan J, Zoon K, Maloy W, Paul W. High-efficiency purification and chemical characterization of B cell stimulatory factor-1/interleukin 4. *The Journal of Immunology*. 1987;139(4):1127-1134.
24. Fujihashi K, Kono Y, Beagley K, et al. Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *Journal of periodontology*. 1993;64(5 Suppl):400-406.
25. Shapira L, Van Dyke T, Hart T. A localized absence of interleukin-4 triggers periodontal disease activity: a novel hypothesis. *Medical hypotheses*. 1992;39(4):319-322.
26. Bogdan C, Vodovotz Y, Paik J, Xie Qw, Nathan C. Mechanism of suppression of nitric oxide synthase expression by interleukin-4 in primary mouse macrophages. *Journal of leukocyte biology*. 1994;55(2):227-233.
27. Pradeep A, Roopa Y, Swati P. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 2008;43(6):712-716.
28. Bastos M, Lima J, Vieira P, Mestnik M, Faveri M, Duarte P. TNF- α and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral diseases*. 2009;15(1):82-87.
29. Gonzales J, Kobayashi T, Michel J, Mann M, Yoshie H, Meyle J. Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and Caucasian patients with aggressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(5):384-389.
30. Adilođlu AK, Gönülateş N, İşler M, Şenol A. Kefir tüketiminin insan bağışıklık sistemi üzerine etkileri: Bir sitokin çalışması. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(2):273-281.
31. Liu J-R, Wang S-Y, Lin Y-Y, Lin C-W. Antitumor activity of milk kefir and soy milk kefir in tumor-bearing mice. *Nutrition and cancer*. 2002;44(2):183-187.
32. Jain S, Yadav H, Sinha P. Probiotic dahi containing *Lactobacillus casei* protects against *Salmonella enteritidis* infection and modulates immune response in mice. *Journal of medicinal food*. 2009;12(3):576-583.
33. Kawase M, He F, Kubota A, et al. Effect of fermented milk prepared with two probiotic strains on Japanese cedar pollinosis in a double-blind placebo-controlled clinical study. *International journal of food microbiology*. 2009;128(3):429-434.
34. Kemik Ö, Kemik AS, Dülger AC, et al. Karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda interlökin-6 düzeyleri. *Iİb*. 2010;3:10.7.

35. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer research*. 1992;52(15):4113-4116.

36. Martín F, Santolaria F, Batista N, et al. Cytokine levels (IL-6 and IFN- γ), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine*. 1999;11(1):80-86.

37. Watanabe S, Mu W, Kahn A, et al. Role of JAK/STAT pathway in IL-6-induced activation of vascular smooth muscle cells. *American journal of nephrology*. 2004;24(4):387-392.

38. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *Journal of cell science*. 2004;117(8):1281-1283.

39. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical journal*. 2003;374(1):1-20.

40. Oka M, Yamamoto K, Takahashi M, et al. Relationship between serum levels of interleukin 6, various disease parameters, and malnutrition in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer research*. 1996;56(12):2776-2780.

41. Hatada T, Miki C. Nutritional status and postoperative cytokine response in colorectal cancer patients. *Cytokine*. 2000;12(9):1331-1336.

42. Ashizawa T, Okada R, Suzuki Y, et al. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor. *Gastric Cancer*. 2005;8(2):124-131.

43. İlhan N, İlhan N, İlhan Y, Akbulut H, Küçük M. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(8):1115.

44. Uciechowski P, Dempke WC. Interleukin-6: a masterplayer in the cytokine network. *Oncology*. 2020;98(3):131-137.

45. Atalay S, Ersan G. COVID-19 Tedavisi. *Tepecik Eğit ve Araşt Hast Dergisi*. 2020;30:126-134.

46. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(20):10970-10975.

47. Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38(2):175-180.

48. Henney CS. Interleukin 7: effects on early events in lymphopoiesis. *Immunology today*. 1989;10(5):170-173.

49. Alderson MR, Tough TW, Ziegler SF, Grabstein KH. Interleukin 7 induces cytokine secretion and tumoricidal activity by human peripheral blood monocytes. *The Journal of experimental medicine*. 1991;173(4):923-930.

50. Yarım GF, Kazak F. Metabolik Sendrom ve Bileşenlerinde Sitokin Yanıtı. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 5(1):90-99.

51. Maury E, Ehala-Aleksejev K, Guiot Y, Detry R, Vandenhoofft A, Brichard SM. Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(3):E656-E665.

52. Li R, Paul A, Ko KW, et al. Interleukin-7 induces recruitment of monocytes/macrophages to endothelium. *European heart journal*. 2012;33(24):3114-3123.

53. Bastien BC, Patil A, Satyaraj E. The impact of weight loss on circulating cytokines in Beagle dogs. *Veterinary immunology and immunopathology*. 2015;163(3-4):174-182.

54. Lee M, Song SJ, Choi M-S, Yu R, Park T. IL-7 receptor deletion ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Diabetologia*. 2015;58(10):2361-2370.

55. Orhan İ, Onur R, Şenol F, Semerciöz A. İnfertil Hastalarda Seminal Plazma IL-1BETA, IL-6 ve IL-8 Düzeyleri.

56. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler. *T Klin Med Sci*. 1998;18:77-81.

57. MacNeil IA, Suda T, Moore K, Mosmann T, Zlotnik A. IL-10, a novel growth cofactor for mature and immature T cells. *The Journal of Immunology*. 1990;145(12):4167-4173.

58. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann T. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *Journal of Experimental Medicine*. 1989;170(6):2081-2095.

59. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *The Journal of immunology*. 1991;147(11):3815-3822.

60. De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, De Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *Journal of experimental medicine*. 1991;174(5):1209-1220.

61. Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *The Journal of experimental medicine*. 1993;178(6):2207-2211.

62. Tülek N, Uysal G, Özhan B, Güven MA. Akut bakteriyel ve viral menenjitte serum ve BOS IL-10 düzeyleri. *Flora*. 1999;4(3):181-186.

63. Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M, et al. Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy. *The Journal of Immunology*. 1993;150(12):5501-5510.

64. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *The Journal of experimental medicine*. 1990;171(2):439-448.

65. De Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10. *Annals of medicine*. 1995;27(5):537-541.

66. Paris MM, Hickey SM, Trujillo M, Ahmed A, Olsen K, McCracken Jr GH. The effect of interleukin-10 on meningeal inflammation in experimental bacterial meningitis. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;176(5):1239-1246.

67. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, Menon S. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. *The Journal of experimental medicine*. 1993;177(4):1205-1208.

68. Greenberger MJ, Strieter RM, Kunkel SL, Danforth JM, Goodman RE, Standiford TJ. Neutralization of IL-10 increases survival in a murine model of Klebsiella pneumonia. *The Journal of Immunology*. 1995;155(2):722-729.

69. Koedel U, Bernatowicz A, Frei K, Fontana A, Pfister H-W. Systemically (but not intrathecally) administered IL-10 attenuates pathophysiologic alterations in experimental pneumococcal meningitis. *The Journal of Immunology*. 1996;157(11):5185-5191.

70. Jinquan T, Larsen CG, Gesser B, Matsushima K, Thestrup-Pedersen K. Human IL-10 is a chemoattractant for CD8+ T lymphocytes and an inhibitor of IL-8-induced CD4+ T lymphocyte migration. *The Journal of Immunology*. 1993;151(9):4545-4551.

71. Cohen S, Katsikis P, Feldmann M, Londei M. IL-10 enhances expression of the IL-2 receptor alpha chain on T cells. *Immunology*. 1994;83(3):329.

72. Deniz DG, Dalı İA, Örnek O. IL-12 ve IL-15 İle Uyarılmış İnsan Nk Hücrelerinin.

73. Ross ME, Caligiuri MA. Cytokine-induced apoptosis of human natural killer cells identifies a novel mechanism to regulate the innate immune response. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(3):910-918.

74. Sotiriadou NN, Perez SA, Gritzapis AD, et al. Beneficial effect of short-term exposure of human NK cells to IL15/IL12 and IL15/IL18 on cell apoptosis and function. *Cellular immunology*. 2005;234(1):67-75.

75. Biber JL, Jabbour S, Parihar R, et al. Administration of two macrophage-derived interferon- γ -inducing factors (IL-12 and IL-15) induces a lethal systemic inflammatory response in mice that is dependent on natural killer cells but does not require interferon- γ . *Cellular immunology*. 2002;216(1-2):31-42.

76. Ben-Baruch A. Inflammation-associated immune suppression in cancer: the roles played by cytokines, chemokines and additional mediators. Elsevier; 2006:38-52.

77. Spadaro A, Rinaldi T, Riccieri V, Taccari E, Valesini G. Interleukin-13 in autoimmune rheumatic diseases: relationship with the autoantibody profile. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(2):213-216.

78. Özçelik K. Serum, endometrial doku ve periton sıvısındaki sitokin seviyelerinin endometriozis ve adenomyozis tanısındaki yeri. 2010;

79. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *Journal of leukocyte biology*. 2002;71(1):1-8.

80. Geddes K, Rubino SJ, Magalhaes JG, et al. Identification of an innate T helper type 17 response to intestinal bacterial pathogens. *Nature medicine*. 2011;17(7):837-844.

81. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *The Journal of Immunology*. 1999;162(3):1246-1251.

82. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nature medicine*. 2008;14(3):275-281.

83. Cho JS, Pietras EM, Garcia NC, et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(5):1762-1773.

84. Hamada S, Umemura M, Shiono T, et al. IL-17A produced by $\gamma\delta$ T cells plays a critical role in innate immunity against *Listeria monocytogenes* infection in the liver. *The Journal of Immunology*. 2008;181(5):3456-3463.

85. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *The Journal of Immunology*. 2003;171(11):6173-6177.

86. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Science translational medicine*. 2010;2(52):52ra72-52ra72.

87. Genovese M, Van den Bosch F, Roberson S, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(4):929-939.

88. Şen F. *Demir diken (tribulus terrestris) uygulamasının fare karaciğer dokusunda IL-17 (interlökin 17) salınımı üzerine etkisinin immünohistokimyasal olarak belirlenmesi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.

89. Aktaş F. Antiviral ilaçlar. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*. 2008:399-424.

90. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, et al. Interferon alpha (IFN α) and psychiatric syndromes: a review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002;26(4):731-746.

91. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α . *CNS drugs*. 2005;19(2):105-123.

92. Üstün C. Pegile İnterferon alfa-2b İlişkili Deliryum. *Konuralp Medical Journal*. 2012;4(3):59-61.

93. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları,(9. Baskı). *Ankara: Feryal Matbaası*. 2002;436

94. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(5):2111-2119.

95. Güner I, Ozmen D B. Sitokinler, T Klin J Med Sci. 1997.

96. Wu S, Boyer C, Whitaker R, et al. Tumor necrosis factor α as an autocrine and paracrine growth factor for ovarian cancer: monokine induction of tumor cell proliferation and tumor necrosis factor α expression. *Cancer research*. 1993;53(8):1939-1944.

97. Ceciliani F, Ceron J, Eckersall P, Sauerwein H. Acute phase proteins in ruminants. *Journal of proteomics*. 2012;75(14):4207-4231.

98. Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: a review. *Comparative medicine*. 2009;59(6):517-526.

99. Eckersall P. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de medecine veterinaire*. 2000;151(7):577-584.

100. Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2005;6(11):1045.

101. Schijns VE, Horzinek MC. Cytokines in veterinary medicine. 1997.

102. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;389(1):39-48.

103. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*. 2004;168(1):28-40.

104. Cray C. Evaluation of the acute phase response to inflammation in mammals. *Proceedings Georgia on My Mind, Georgia, USA*. 2008:89-92.

105. Turgut K. Akut Faz Proteinleri In: Turgut K, Ed. *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*. Uğurer Tarım Kitapları; 2000:435-436.

106. Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*. 2005;34(2):85-99.

107. Heinonen M, Orro T, Kokkonen T, Munsterhjelm C, Peltoniemi O, Valros A. Tail biting induces a strong acute phase response and tail-end inflammation in finishing pigs. *The Veterinary Journal*. 2010;184(3):303-307.

108. Jacobsen S, Jensen J, Frei S, Jensen AL, Thoenfer M. Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. *Equine veterinary journal*. 2005;37(6):552-556.

109. Kato GJ. Haptoglobin halts hemoglobin's havoc. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(8):2140-2142.

110. Ametaj BN, Hosseini A, Odhiambo JF, et al. *Application of acute phase proteins for monitoring inflammatory states in cattle*. Citeseer; 2011.

111. Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary research*. 2004;35(2):163-187.

112. Maden M, Ozturk A, Bulbul A, Avci G, Yazar E. Acute-phase proteins, oxidative stress and enzyme activities of blood serum and peritoneal fluid in

cattle with abomasal displacement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2012;26(6):1470-1475.

113. Eckersall P, Conner J. Bovine and canine acute phase proteins. *Veterinary research communications*. 1988;12(2-3):169-178.

114. Georgieva T, Vlaykova T, Dishlianova E, Petrov V, Georgiev IP. The behaviour of ceruloplasmin as an acute phase protein in obese and infected rabbits. *Farm animal proteomics*. Springer; 2012:67-70.

115. Hawkey C, Hart M. An analysis of the incidence of hyperfibrinogenaemia in birds with bacterial infections. *Avian Pathology*. 1988;17(2):427-432.

116. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık. Ankara, 711s. 2002;

117. Gökçe Hİ, Bozukluhan K. Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2009;(1):1-14.

118. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic press; 2008.

119. McNair J, Elliott C, Bryson D, Mackie D. Bovine serum transferrin concentration during acute infection with *Haemophilus somnus*. *The Veterinary Journal*. 1998;155(3):251-255.

120. Devoto G, Gallo F, Marchello C, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clinical chemistry*. 2006;52(12):2281-2285.

121. Shenkin A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? : Oxford University Press; 2006. p. 2177-2179.

122. Schaefer H, Kohn B, Schweigert F, Raila J. Quantitative and qualitative urine protein excretion in dogs with severe inflammatory response syndrome. *Journal of veterinary internal medicine*. 2011;25(6):1292-1297.

123. Van Hoek I, Meyer E, Duchateau L, Peremans K, Smets P, Daminet S. Retinol-binding protein in serum and urine of hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine. *Journal of veterinary internal medicine*. 2009;23(5):1031-1037.

BÖLÜM VI

KEDİ VE KÖPEKLERDE BAKTERİYEL PNÖMONİLER

Bacterial Pneumonia in Cats and Dogs

Ayşenur TURAL¹ & Nevin TUZCU²

¹(Doktora öğrencisi), Selçuk Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Patoloji Anabilim dalı
E-mail; aetural24@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1585-3359

²(Dr. Öğr. Üyesi), Selçuk Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Ana bilim dalı
E-mail: ntuzcu@selcuk.edu.tr
ORCID: 0000-0001-5899-3955

1.Giriş

Kedi ve köpeklerin burun mukozası, nazofarinks, tracheanın üst kısımları ve zaman zaman alt solunum yolunda, normal flora üyesi olarak bakteriler (*Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococci*, *Staphylococci*, *Pseudomonas* ve koliform bakteriler dahil) bulunur. Köpeklerde distemper, parainfluenza virüs veya canine tip 2 adenovirus, kedilerde rhinotracheitis virus veya calicivirus enfeksiyonları ile ya da diğer sebeplerle birlikte (duman, zararlı gazların solunması, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner neoplazi gibi hastalıklar) fırsatçı bakteriler enfeksiyon oluşturmaktadır (1).

Vücutta çok fazla damar ağına sahip olan akciğerler özellikle hematojen kaynaklı mikroorganizma ve toksinlere karşı oldukça duyarlıdır. Akciğer yangıları, genel olarak pnömoni olarak adlandırılmaktadır. Pnömoniler; başta bakteriler olmak üzere mantarlar, viruslar, parazitler, iritan gazlar ve yabancı maddelerin aspire edilmesine bağlı olarak oluşabilmektedir (2,3).

Terminal bronşioler 0,5-3.0 μ çapındaki partiküllerin başlıca biriktiği bölgelerdir ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı oldukça savunmasızdır. Hayvanlarda bakteriyel pnömoni daha çok akciğerin kranioventral bölümünde hastalık oluşturmaktadır. Bunun nedeninin ise yerçekimi etkisiyle olduğu düşünülmektedir. Solunan partiküller ve aspire edilen sekresyonlar bu bölgede birikerek bronkopnömoni oluşturmaktadır (3,4).

Bakteriyel pnömoniler bazı viral enfeksiyonlarla birlikte mix enfeksiyon şeklinde görülebilirken, immünosupresyona veya nötropeniye neden olan ilaçlara, üremi, hiperadrenokortisizm, diyabet, parvoviral enterit, sistemik mikozlara, immün yanıtı veya nötrofil fonksiyonunu bozan hastalık koşullarına, siliyer diskinezi ve strese bağlı olarak da oluşabilmektedir (4).

Bakteriyel pnömonilerin klinik belirtileri hastalık etkenine, şiddetine ve seyrine bağlı olarak değişmektedir. (4). Akut veya kronik solunum yolu hastalığı olan bakteriyel pnömoni köpeklerde en yaygın klinik tanılardan biri olmaya devam etmektedir. Araştırmalar sonucunda, köpeklerde viral solunum yolu hastalıkları, çevresel faktörler ile bakteriyel solunum yolu enfeksiyonunun gelişimi arasında karmaşık bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. Köpeklerde bulaşıcı solunum sistemi hastalığı kompleksine (CIRDC) geniş bir etiyolojik ajanın neden olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon özellikle hayvan barınakları, yatılı tesisler gibi çok sayıda köpeğin bir arada barındırıldığı durumlarda özellikle de uzun kalış sürelerinde endişe verici olmaktadır. Özellikle Parainfluenza virus (CPIV), canine adenovirus tip 2 (CAV-2) ve *Bordetella bronchioseptica* CIRDC'a neden olmaktadır. Kedilerde bakteriyel pnömoniler köpeklere kıyasla daha az tanı almaktadır. Kedilerde üst solunum yolu enfeksiyonunun başlıca nedenleri; feline rhinotracheitis virüsü (FRV) olarak da bilinen feline herpesvirüs-1 (FHV-1), feline calicivirus (FCV) ve *Chlamydia psittaci* 'dir. Bu enfeksiyonlar etkenlerin tek başına veya birlikte bulunması ile oluşur (5).

Sağlıklı köpeklerin alt solunum yolunda *Acinetobacter* spp. *Corynebacterium* spp. *Enterobacter aerogenes* *Klebsiella pneumoniae* *Moraxella* spp. *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus* (koagülaz pozitif ve negatif), *Streptococcus* (*alfa* ve *nonhemolitik*) izole edilmiştir (3,6,7). Aynı şekilde sağlıklı kedilerin alt solunum yolunda *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Bordetella*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Pasteurella multocida*, *Enterbacter*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Flavobacterium*, *Streptococcus* izole edilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlar sıklıkla mukozal hasar sonrası sekonder etken olarak ortaya çıkmaktadır (8,9).

2. Pnömoni Oluşturan Bakteriyel Etkenler

2.1. *Staphylococcus*

Staphylococcaceae familyasında yer alan Stafilocoklar; gram pozitif, kok şeklinde, hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerob, katalaz pozitif, zincir halinde, tek halde, sıklıkla da üzüm salkımı görünümünde bakterilerdir. Veteriner klinik örneklerinden en çok izole edilen mikrokoklardandır (10). Stafilocok cinsi mikroorganizmaların 11 grup içerisinde yaklaşık 50 türü tanımlanmıştır. Biyokimyasal olarak Stafilocoklar koagülaz pozitif ve koagülaz negatif olarak iki alt guruba ayrılmaktadır. Koagülaz pozitif olan türler içerisinde hem hayvan hem de insanlarda enfeksiyon oluşturan *Staphylococcus aureus* yer almaktadır (11).

S. aureus, insanların yaklaşık %20-30'unun üst solunum, gastrointestinal ve ürogenital yollarını kolonize eden ve uzun süreli taşıyıcı olarak görev yapan ve her yerde bulunan bir bakteridir. *S. aureus*, meme başı derisi ve meme başı kanalı da dahil olmak üzere hayvanların derisinde kolonize olur. Altın Stafilocok olarak da bilinen *S. aureus* kanlı agarda sıklıkla hemolizli, büyük, yuvarlak, altın sarısı renkte koloniler oluşturur. Stafilocok türleri çok geniş konak aralığında kolonize olabildiği için türler arasında da kolaylıkla aktarılabilmektedir. Stafilocok enfeksiyonları zoonoz karakterlidir. Hayvanlardan insanlara taşıyıcı hayvanlardan veya deri enfeksiyonu olan hayvanlardan deri lezyonu olan insanlara temas veya ısırık, tırmalama yoluyla bulaşabilmektedir (12).

Hyalüronidaz, proteaz, lipaz, nükleaz, koagülaz, Clumping faktör (Clf A); fibrinojen bağlayan protein (Fnbp A); Protein A, Panton-Valentine lökositidin (PVL), Stafilocokkal enterotoksin, eksofoliyatif toksin (A ve B); toksik şok sendromu toksin-1 (TSST-1); alfa ve beta hemolizinler gibi virulans faktörleri nedeniyle küçük cilt enfeksiyonlarından yaşamı tehdit eden durumlara kadar çok çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (13).

S. aureus tüm türlerde suppuratif enfeksiyonlara ve septisemiye neden olmaktadır (10). *S. aureus* dokuları enfekte ederek apse, toksini ile enfeksiyon oluşturmaktadır (14). Evcil hayvanların normal florasında Stafilocokların bulunması Stafilocok enfeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır. Çoğu enfeksiyon deri ya da mukoz membranların çeşitli nedenlere bağlı olarak bütünlüğünün bozulması sonucu oluşmaktadır (10). Kan dolaşımında bakteri bulunması, internal apse oluşumlarına ve böbrek, kalp, iskelet kası, akciğerler ve meninkslerde enfeksiyon oluşmasına neden olabilmektedir (14). Ayrıca *S. aureus* nekrotik pnömoni etkenidir (14).

Stafilokoklar akciğer apsesi, suppuratif bronkopnömoni ve piyotoraksa neden olmaktadır (3,15). Genellikle kataral-irinli bronkopnömoni meydana getirmektedir. Akciğerin kesit yüzünde, bronşlardan kıvamlı, bulanık ve bazen irinle karışık eksudat sızmaktadır. Pnömoni odakları arasında ve çevresinde yer yer koyu renkli çökük atelektazik veya açık renkli amfizemli alanlar bulunmakta ve akciğer dama tahtası görünümü alabilmektedir. Mikroskopik olarak; hiperemi, alveollerde seröz eksudasyonlu bir yangı görülmektedir ve zamanla irinleşebilmektedir. Alveollerde nötrofil lökosit infiltrasyonları, dökülmüş alveol epitelleri ve ödem sıvısı göze çarpmaktadır. Bronş ve bronşiol epitellerinde bol miktarda nötrofil, dökülmüş epitel ve mukustan oluşan bir eksudat bulunmaktadır. Ayrıca Stafilokoklar embolik- metastatik pnömoniye neden olabilmektedir. Bu durumda makroskopik olarak akciğerde irili ufaklı apseler, koyu renkli dissemine lezyonlar oluşmaktadır. Mikroskopik olarak ise akciğerde bazısı fibröz kapsülle çevrili olan apseler; bronş ve bronşiolde nötrofil lökosit infiltrasyonları görülmektedir (2).

Etken genel veya %5-7 koyun veya at kanlı besiyeri gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde kolaylıkla üreyebilmektedir. *S. aureus* identifikasyonu klasik bakteriyolojik metotlarla yapılabildiği gibi Pulse Field Jel Elektforez (PFGE), Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), Multilocus Sequence Typing (MLST), Multilocus variable number tandem repeat analizi (MLVA), bakteriyofaj tiplendirme, Staphylococcal Protein A (*spa*) locus tiplendirme ve Staphylococcal Clonal Complex *mec* (SCC*mec*) tiplendirme gibi moleküler yöntemlerle yapılmakta; identifikasyon ve suşlar arasındaki genetik ilişki araştırılmaktadır (7).

Tedavide ilk seçenek olarak beta laktam gurubu antibiyotikler tercih edilmektedir. Vankomisin'in doku penetrasyon yeteneğinin ve etkinliğinin zayıf olması, quinupristin-dalfopristin, tigesiklin, daptomisin ve linezolid'in maliyetli olması ve rifampin'in toksitesi tedavide kullanılan bu ilaçların dezavantajlarındandır (8).

Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi global bir sorundur. *bla* geni beta laktam grubu antibiyotiklere (penisilin ve türevlerine), *mecA* geni. metisilin ve diğer beta laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençten sorumludur. Boderline Oksasilin Dirençli *S. aureus* (BORSA) olarak adlandırılan suşlar β -laktamaz hiperüreticileridir ve *mecA* veya *mecC* yokluğunda Oksasilin'e direnç gösterirler. *aacA-aphD* genleri aminoglikozid direncinden sorumlu genlerdir. Tetrasiklin direncinden sorumlu ve aktif eflusu kontrol eden *tetK* ve *tetL* genleri plazmit üzerinde bulunmaktadır. *tetM* ve *tetO* genleri ise kromozom ve transpozon

üzerinde yer alır. *vraSR* operonu ve *graS* geni vankomisin azalmış duyarlılıktan, *vanA* geni vankomisin direncinden sorumludur. Makrolid grubu antibiyotiklere karşı indüklenebilir direnç genellikle plazmid üzerinde bulunan *ermC* geninden kaynaklanmaktadır. *ermA* geninin aracılık ettiği direnç, kromozomal mutasyonlara bağlı olabilir. Yapısal dirence plazmid üzerindeki *ermB* geni aracılık eder. *msrA*, *msrB*, *mphC*, *lnuA* genleri bu antibiyotiğe dirençle daha az sıklıkla ilişkilidir. Bildirilen bu direnç genleri moleküler yöntemlerle kolaylıkla belirlenebilmektedir (16-18).

2.2. *Streptococcus*

Streptokoklar gram pozitif, katalaz negatif bakterilerdir. Streptokokların çoğu aerob veya fakültatif anaeroblardır. Ancak bir kısmı (*Peptostreptococcus*) zorunlu anaerob özelliktedirler. Yuvarlak şekilli, sporsuz, tek tek, ikiye ikiye, bir arada veya kısa-uzun zincir şeklinde bulunan mikroorganizmalardır. Ağız, boğaz, burun, deri, sindirim ve genital sistemin normal florasında bulunurlar. Hastalık etkeni konumundaki streptokoklar normal florada bulunanlara göre daha uzun zincirler oluşturmaktadır (10).

Streptokoklar köpeklerde toksik şoka neden olmaktadır. Toksik şokta, akut ya da perakut suppuratif pnömoni geçiren köpeklerde etken, enfeksiyonun birincil kaynağı olarak kabul edilmektedir (10). Genel olarak α -hemolitik ve γ -hemolitik streptokoklar normal flora üyesi olarak bulunurken, β -hemolitik Streptokok türlerinin bulunması patojenik olarak kabul edilmektedir (19,20). Köpeklerde *Streptococcus* enfeksiyonu, abort, pnömoni, septisemi, endokardit, alt idrar yolu enfeksiyonları, artrit ve meningoensefalitis ile ilişkilendirilmiştir (21-26).

Beta hemolitik Lancefield Grup C'de yer alan *Streptococcus equi* spp. *zooepidemicus* köpeklerde akut ve şiddetli bronkopnömoni, ölümcül hemorajik plöropnömoni ve hemorajik plevral efüzyona neden olmaktadır (3). Nadiren klinik bulguya rastlanmayan köpeklerde de etken izole edilmiştir. Etken atların üst solunum yollarında kommensal olarak bulunur, ancak aynı zamanda apse ve endometrit gibi fırsatçı enfeksiyonlara da neden olarak abortusa neden olmaktadır. Köpeklerde başlangıçta öksürük ve burun akıntısı gibi hafif klinik belirtiler görülür. Ancak klinik belirtiler başladıktan 24-48 saat sonra klinik tablo hızla ilerleyebilir ve şiddetli akut fibrinosuppuratif, nekrotizan ve hemorajik bronkopnömoni gelişebilir. Etken genellikle kataral-irini bronkopnömoniye neden olmaktadır ve akciğerin kesit yüzünde bulunan bronşlardan kıvamlı,

bulanık ve bazen irinle karışık eksudat sızmaktadır. Pnömoni odakları arasında ve çevresinde yer yer koyu renkli çökük atelektazik veya açık renkli amfizemli alanlar bulunmakta ve akciğer dama tahtası görünümü alabilmektedir (2,22,29). Ölüm, genellikle şiddetli sepsis ve septik şok veya akciğerlerde, karaciğerde, beyinde, lenf düğümlerinde emboliye neden olan β -hemolitik streptokok bakteriyemisinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (28). Streptokoklar pnömoni ve piyotoraksa neden olmaktadır (3). Gram pozitif koklar histolojik olarak görülebilmekte, tromboz ve fibrin eksudasyonu oluşabilmektedir. Nötrofiller, muhtemelen hastalığın ilerleme hızına bağlı olarak az veya çok sayıda görülmektedir. Dalak ve renal glomerüllerde de bakteri kümeleri gözlenmektedir (3). Streptokoklar ayrıca embolik- metastatik pnömoni oluşturabilmektedir. Bu durumda makroskobik olarak akciğerde irili ufaklı apseler, koyu renkli dissemine lezyonlar oluşmaktadır. Mikroskobik olarak ise akciğerde bazısı fibröz kapsülle çevrili apseler, bronş ve bronşiollerde nötrofil lökosit infiltrasyonları bulunmaktadır (2).

Tanı gram boyama yapılan preparatların mikroskobik olarak incelemesi ile konulabilmektedir (10). Kültürü amacıyla %5-7 koyun kanlı agar kullanılmaktadır. Kanlı agarda α -hemolitik streptokoklar hemoglobini kimyasal değişime uğrattıkları için yeşil renkli bir zon, β - hemolitik streptokoklar eritrositleri tam hemolize uğrattıkları için şeffaf bir zon oluştururken, γ - hemolitik streptokoklar ise hiçbir kimyasal değişim oluşturmadıkları için herhangi bir renk değişimi oluşturmamaktadırlar (14). *Streptococcus zooepidemicus* PCR ile 16S rRNA genlerinin analizi sonucu teşhis edilebilmektedir (29).

Tedavide penisilin G ve vankomisin önerilmektedir (14).

2.3. *Klebsiella*

Enterobacteriaceae ailesinde yer alan *Klebsiella* etkenleri hareketsiz, kapsüllü, katı besiyerinde mukoid koloni oluşturan, metil kırmızısı ve Voges-Proskauer testi pozitif, H_2S reaksiyonu negatif olan mikroorganizmalardır. *Klebsiella* türleri su yüzeylerinde, lağımda, toprakta ve bitkilerin üzerinde olmak üzere doğada yaygın olarak bulunmaktadır. *E. coli* gibi bağırsakta kolonize olurlar, ancak nadiren bağırsakta enfeksiyon oluşturur (10).

Klebsiella pneumoniae birçok köpek enfeksiyonundan izole edilmiştir. Etken piyometra, sistit, prostatit, pnömoni, meningoensefalit, enterit, mastit, yeni doğan septisemisi, hepatik apseler ve otitis eksternaya neden olmaktadır. *Klebsiella* enfeksiyonlarında eklem, akciğerler, göbek deliği ya da böbreklerde

irin odaklarına rastlanmaktadır ve hastalık omfalit, septik artrit, pnömoni ve piyelonefrit ile sonuçlanan sepsisemi tablosu ile sonuçlanmaktadır (10).

Klebsiella pneumoniae lobar pnömoni oluşturabilmekte, etkilenen akciğer lobun kesit yüzeyi mukoid bir görünüme sahip olabilmektedir. Akciğerin kranial loblarının neredeyse tamamında konsolidasyon görülmektedir (15). *Klebsiella* türleri piyotoraks ve bronkopnömoniye neden olmaktadır (3).

Klebsiella etkenleri, kanlı agarda mukoid, viskoz koloni oluşturduğu için kanlı agar bakteriyolojik tanıda önemli bir rol oynamaktadır (10). *Klebsiella pneumoniae*, PCR ile *KpI*, *KpII-A/KpII-B*, *KpIII*, *rmpA* ve *wcaG* gen bölgelerinin belirlenmesi ile teşhis edilebilmektedir (30,31).

Korunmada, hayvanların talaşlarla hazırlanan altlıklara yatırılması tavsiye edilmektedir. Tedavi için duyarlılıkları değişmekle birlikte aminoglikozitler, florokinolonlar ve tetrasiklinler kullanılabilir (10).

2.4. *Citrobacter*

Enterobacteriaceae ailesinde yer alan *Citrobacter*ler gram negatif, basil şeklinde ve hareketli bakterilerdir. Mac Conkey ve diğer ayırt edici ve seçici besiyerlerinde üretilmesi kolaydır. Toprak, lağım, su ve yiyeceklerden izole edilebilmektedir. Etkenler hem soğukkanlı hem de sıcakkanlı hayvanların bağırsak florasında bulunabilmektedir (10).

Citrobacter türleri intestinal sistem enfeksiyonları dışında, birçok hayvanda mastitis, yara enfeksiyonları, sepsisemi ve pnömoni gibi enfeksiyonların etkenidir (10).

Tanı mikroorganizmanın enfekte hayvanlara ait klinik örneklerden izolasyonu ile konulmaktadır. Moleküler yöntemler tanıda önemli rol oynamaktadır (10). *Citrobacter*'e ait *cfa* gen bölgesinin PCR ile belirlenmesiyle teşhis edilebilmektedir (32).

Tedavide klinik bulguları azaltmak için neomisin, tetrasiklin veya sülfametazin kullanılması önerilmektedir (10).

2.5. *Yersinia*

Enterobacteriaceae ailesinde yer alan *Yersinia*'lar gram negatif, küçük, çomak şeklinde, oksidaz negatif, fakültatif anaerob, katalaz pozitif, fakültatif hücre içi özelliğe sahip bakterilerdir (10,14).

Yersinia pestis veba etkenidir. Pnömonik veba; infeksiyöz havanın solunması ile meydana gelir. Hastalık zoonoz özellikte olup, enfekte kemirici

ısırlığı ile bulaşarak 2-6 günlük inkübasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Isırık yerinde çoğalan mikroorganizmalar buradan lenf düğümlerine taşınmakta ve burada hızla çoğalmaktadır. Yangı, nekroz ve lenf düğümlerinin şişmesi sonucu bubonik veba lezyonu meydana gelmektedir. İnvazyonla dolaşım sistemine girerek septisemi oluşmaktadır. Ayrıca enfeksiyon odakları karaciğer, dalak ve akciğerlerde de oluşmaktadır. Solunum yoluyla bulaşan etkenlerle pnömonik veba oluşmaktadır. Köpeklere ve kedilere hastalık enfekte pire ısırlığı ve enfekte kemirici veya tavşanla temas sonucu bulaşmaktadır (10).

Yersinia pestis, kedilerde yaygın interstisyel pnömoni ve nekrotik bölgelerin birleşmesi sonucu oluşan akciğer deformasyonu gibi pulmoner lezyonlara neden olmaktadır (2). Lenf düğümlerinde belirgin genişlemeler ve apse oluşumları meydana gelmektedir. Histopatolojik olarak ise lenf düğümlerinde kanama, ödem, eozinofil infiltrasyonları ve karyorektik, dejenere nötrofiller gözlenmektedir (33).

Yersinia pestis'in kesin tanısı apse içeriğinden yapılan gram boyama ile gram negatif, bipolar kokobasil görülmesi ve Mac Conkey agar veya CIN agar gibi besiyerlerinde kültür sonrası konvansiyonel yöntemlerle konulabilmektedir. *Y. pestis* antijeninin belirlenmesi tanıda önemlidir. Kan kültürü ve PCR analizleri de tanıda faydalı olabilmektedir (10). *glpD* gen bölgesinin varlığına göre gliserol pozitif veya negatif olarak değerlendirilen *Yersinia pestis* genomunda bulunan IS100 lokusunun bulunduğu yer değişikliğine bağlı olarak farklı coğrafyalara ait suşlar karakterize edilebilmektedir (23).

Tedavi amacıyla şiddetli olgularda gentamisin daha hafif olgularda ise doksisisiklin önerilmektedir. Tedavide ayrıca tetrasiklin, kloramfenikol ve sülfonamidler faydalı olabilmektedir (10).

2.6. *Bordetella*

Bordetella, gram negatif, aerob, kapsüllü ve küçük kokobasil şeklinde bir bakteridir (14). *Bordetella bronchiseptica* özellikle köpeklerde olmak üzere kedi, sıçan, at, domuz, deniz memelileri, koala ve insanlarda solunum yolu hastalıklarına sebep olmaktadır (10). Etkenin farklı suşlarının konak ve hastalık oluşturma yeteneği konusunda etkin rol oynadığı düşünülmektedir.

B. bronchiseptica'nın bulaşması solunum yoluyla olur ve etken oldukça bulaşıcı özelliكتedir. Etkenler alındıktan sonra adezyon molekülleri ile (fimbria, filamentli hemaglutinin, pertaktin ve lipopolisakkaridler) solunum yolu silialarına yapışır. Etkenler, kapsül, O antijeni, bakteriyel kolonizasyonu sağlayan tip III

sekresyon sistemleri, anti-inflamatuar ve immün kaçış özelliğe sahip adenilat siklaz toksini, epitelyal hücrelerin nekrozuna neden olan ekzotoksinler gibi virülans faktörleri sayesinde konak savunmasından kendilerini koruyarak kolonize olmaya başlarlar. Solunum sistemine ait epitel hücre fonksiyonunun değişmesiyle, aşırı mukus salgılanır ve lokal doğal immünitinin daha da bozulmasına yol açarak konakçının fırsatçı sekonder patojenler tarafından enfeksiyona yatkın hale gelmesine neden olur. *B. bronchiseptica*'nın kuluçka süresi 2-10 gün arasında değişmektedir. Klinik belirtiler önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Hafif üst solunum yolu hastalığı, mukopürülan burun akıntısı, hapşırma ve öksürüğe yol açabilir. Alt solunum yollarını etkileyen daha ciddi hastalık vakalarında iştah azalması, ateş ve balgamlı öksürük, halsizlik dahil sistemik hastalık belirtileri mevcut olabilir (34-36).

B. bronchiseptica genç köpeklerde görülen Kennel cough kompleksi veya infeksiyöz tracheobronşitinde rol oynamaktadır (10). *B. bronchiseptica*, distemper virüs enfeksiyonunu takip eden ikincil bir etken olarak bulunur ve ölümcül bronkopnömoniye neden olmaktadır. Akut evrede kuru ve sert bir öksürük göze çarpmaktadır ve öksürük nöbetlerini kusma çabaları takip etmektedir. Öksürük, trachea palpasyonu ile kolayca ortaya çıkmaktadır. Hastalık özellikle barınak veya hastane gibi yerlerde bir arada tutulan hayvanlarda ortaya çıkmaktadır. Yavru köpekler enfeksiyondan 3 ay sonra bile *B. bronchiseptica*'yı çevreye bulaştırmaktadır. Hastalık olumsuz yaşam koşullarında nüksedebilmektedir (10).

Kedilerde ise tracheobronşit ve pnömoni *B. bronchiseptica* ile ilişkilendirilmektedir. Hastalık calicivirus ve kedi herpesvirüsü gibi etkenlerle komplike olmadığı sürece hafif şiddetlidir fakat yavru kedilerde ölümcül bronkopnömonilere neden olabilmektedir (10).

Hastalıkta solunum yolu epitelini kaplayan yoğun fibriler bir tabaka görülmektedir. Bronş lümeninde nötrofiller ile birlikte bronşitis tespit edilmektedir (3). *B. bronchiseptica* kataral bir tracheitis ve bronşitise neden olmaktadır. Genellikle kataral-irinli bronkopnömoni oluşturmakta ve akciğerin kesit yüzünde, bronşlardan kıvamlı, bulanık ve bazen irinle karışık eksudat sızmaktadır. Pnömoni odakları arasında ve çevresinde yer yer koyu renkli çökük atelektazik veya açık renkli amfizemli alanlar bulunmakta ve akciğer dama tahtası görünümü alabilmektedir. Mikroskopik olarak; hiperemi, alveollerde seröz eksudasyonlu bir yangı görülmektedir ve zamanla irinleşebilmektedir. Alveollerde nötrofil lökosit infiltrasyonları, dökülmüş alveol epitelleri ve ödem sıvısı göze çarpmaktadır. Bronş ve bronşiol

epitellerinde bol miktarda nötrofil, dökülmüş epitel ve mukustan oluşan bir eksudat bulunmaktadır (1).

Brown ve Hopps, Warthin-Starry gümüş veya gram boyama ile silialara yapışan bakteriler gözlemlenebilmektedir (3). *B. bronchiseptica* *balc, alc, fim, Fla A* gen bölgeleri PCR ile belirlenerek teşhis edilebilmektedir. (37-39).

Aminoglikozitler, makrolidler, kloramfenikol, florokinolonlar ve tetrasiklinler *Bordetella* kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (10).

2.7. *Francisella*

Francisella gram negatif, küçük, kokobasil şeklinde, kapsüllü ve zorunlu aerob, bipolar boyanan, fakültatif hücre içi bir bakteridir (14). *Francisella tularensis* yüksek infektiviteye sahiptir ve aerosol olarak çabuk yayılmaktadır. Şiddetli solunum sistemi hastalığına neden olduğu bilinen etken biyolojik silah olarak da kullanılmaktadır. *F. tularensis* memelilerden kuşlara, arthropodlara kadar birçok farklı konakta bulunmaktadır. Etken besiyerinde güçlükle ürer ve üremek için genellikle sistein içeren zenginleştirilmiş besiyerine ihtiyaç duyarlar. (10).

Birincil pnömonik tularemi; *F. tularensis*'in solunum yolu ile alınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Ender görülmekle birlikte hastalığın en şiddetli ve en tehlikeli formudur. Radyografide hafif pnömoni lezyonları görülmektedir ve intersitisyel infiltratlar gözlenebilmektedir. Ayrıca kuru öksürük, hilar lenf nodülünde büyüme, plevra boşluğunda sıvı birikimi ve retrosternal yangı meydana gelebilmektedir. Ixodid keneler hastalığın hem rezervuarı hem de vektörleridir. Kan emen arthropodlar ise enfeksiyonun portörleridir. Köpekler *Francisella tularensis* için rezervuar ya da kene vektörleri için konak olabilmektedirler. Fakat klinik olarak hastalık kedilerde daha yaygın görülmektedir. *Francisella tularensis* ile enfekte kedilerde iştahsızlık, dehidrasyon, halsizlik, dilde ve ağızda ülser oluşumları, hepatomegali, pnömoni, lenfadenopati, sarılık gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır (10).

Kedilerde karaciğer, dalak, akciğer, mandibula, servikal, mezenterik ve hilar lenf nodüllerinde küçük nekrotik odaklar gibi makroskobik lezyonlar görülmektedir. Kortikal lenf nodülü folikülleri ve dalaktaki beyaz pulpanın nekrozuna ek olarak bağırsaklarda submukozal lenf foliküllerinde ve Peyer plaklarında ülserele rastlanmaktadır (10).

Mikroskobik olarak; hastalığın aşamasına göre değişen miktarlarda nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler tarafından çevrelenen fokal ya da yaygın

kazeöz nekroz alanları oluşmaktadır. Fakat bu mikroskopik ve makroskopik bulgular patognomik değildir (10).

Kan emici arthropodların evcil karnivorlar tarafından yenilmeleri hastalığa karşı risk oluşturmaktadır. Köpeklerdeki enfeksiyonun kaynağı yabani tavşanların yenmesidir. Enfeksiyon iştahsızlık, lenfadenopati, ateş ve nekrotize tonsilit ile karakterizedir. Köpeklerde yaygın serokonversiyon, enfeksiyonun eşit ölçüde yaygın olduğunu göstermektedir. Hastalık genellikle destekleyici tedavi ile iyileşebilmektedir (10).

Enfekte kedi ile direkt temas, ısırma, tırmalama veya subklinik hasta kediler vasıtasıyla hastalık bulaştırılabilmektedir. Köpekler bakteriyi ağızlarıyla ya da tüyleri üzerindeki kontamine suyu silkeleyerek çevreye bulaştırabilmektedir. *Francisella tularensis* sindirim, solunum ya da enjeksiyon ile konağa girmekte ve girdiği yerde çoğaldıktan sonra damar endotelinde çoğalarak bakteriyemi oluşturmakta ya da lenfatik yol ile yayılarak lenfadenit oluşturmaktadır (10).

Francisella tularensis, içerisinde sikloheksimid, penisilin bulunan kan, dekstroz ve sisteinle zenginleştirilmiş katı besiyerinde 3-5 gün içerisinde üremektedir. Besiyeri olarak glukoz sistein kanlı agar, tiyoglikolat buyon, çikolata agar, modifiye Thayer- Martin agar ya da tamponlanmış kömürlü maya agar gibi sistein katkılı besi yerleri kullanılmaktadır. Kedilerde beyaz hücre sayıları tanı için yararlıdır. Tüp aglütinasyon, mikroaglütinasyon, hemaglütinasyon ya da ELISA ile belirli aralıklarla belirlenen antikor seviyesinin en az dört kat artması tanıyı sağlamaktadır (10). *F. tularensis* PCR ile 16S rRNA genini ve 17-kDa lipoprotein, IS *Ftu2*, 23kDa ve *tul4* genlerinin analizleri sonucu teşhis edilebilmektedir (40,41).

Tedavide tetrasiklinler, kloramfenikol, streptomisin, gentamisin, florokinolonlar, enroflaksasin etkili olmaktadır (10).

2.8. CDC Grup EF-4A

Gram negatif, hareketsiz, kokoid, kısa, fakültatif anaerob çomakların bir grubu, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından ögonik fermenter (EF-4A) olarak belirlenen bir gruba bağlıdır. EF-4A grubu bakteriler; kedi, köpek ve kemiricilerin ağız ve burun boşluğunun normal florasında bulunmaktadır. Etken, insan ve hayvanların ısırık yaraları ve çiziklerinden de izole edilmiştir. Ayrıca hastalığa yakalanmış kedigillerde akut pnömoni görülmektedir. Mevcut pulmoner lezyonlar, multifokal, granülomatöz karakterdedir ve akciğerin bütün loblarını sarmaktadır (10).

Tanı, hastalıktan etkilenen dokulardan yapılan bakteriyolojik ekim sonrası konvansiyonel yöntemlerle konulabilmektedir. CDC grup EF-4A PCR ile 16S rRNA sekans analizi ile teşhis edilebilmektedir (42).

Tedavide bu organizmaların in vitro koşullarda ampisilin, aminoglikozitler ve tetrasiklinlere duyarlı olduğu bildirilmiştir (10).

2.9. *Chromobacterium*

Chromobacterium hayvan ve insanlarda ölümcül septisemilere neden olmaktadır. Hareketli, fakültatif anaerob, gram negatif bir bakteri olan *Chromobacterium violaceum* toprak ve suda yaşayan saprofitir ve virülansı oldukça yüksektir (10). Domuz, köpek, bufalo, panda ve Barbary koyunlarında enfeksiyonlar; nekrotizan plöropnömoni, septisemi ve deri, akciğer, dalak ve karaciğer apseleri şeklinde görülmektedir (10).

Tanı etkenin klasik bakteriyolojik yöntemlerle izolasyonu ve identifikasyonu ile konulur. *C. Violaceum*; *prgI*, *spaO*, *invG* ve *sipB* genlerinin PCR ile belirlenmesiyle teşhis edilebilmektedir (43). *C. violaceum* florokinolonlar ve tetrasiklinlere duyarlıdır (10).

2.10. *Mycoplasma*

Mycoplasma türlerinin çoğu, solunum yollarının mukozalarında kolonize olan kommensal organizmalardır. Mycoplasmalar, türe özel konak-organizma ilişkisine sahiptirler. *M. pneumoniae* dışında fakültatif anaerobik mikroorganizmalardır. *Mycoplasma* etkenleri hücre duvarı olmayan ve kendi kedinde çoğalabilen en küçük prokaryotik hücrelerdir. Sağlıklı yetişkin köpeklerin yaklaşık %25'inin akciğerlerinden veya tracheasından izole edilebilmektedir (14).

Köpek ve kedilerde mikoplazmaların birincil patojen ya da fırsatçı patojen olup olmadığı tam olarak belirlenememiştir. Ancak *M. cynos*'un köpeklerde, *M. felis*'in ise kedilerde fibrinli pnömoni yaptığı bilinmektedir. Akciğerde makroskobik olarak hepatize alanlar vardır ve akciğer alacalı mermer görünümündedir (2,10). *M. cynos* köpeklerde kronik pulmoner mikoplazmoza yol açmaktadır. Ancak etkenin solunum yolu hastalığı olan veya olmayan köpeklerin akciğerlerinden izole edilmesinden dolayı köpeklerde primer veya sekonder etken olup olmadığı hala belirsizdir. *Mycoplasma* etkenleri pnömoni, bronşitis, sırtık yarası apselerine neden olabilmektedir. *M. felis* genç kedilerde pnömoniye ve konjunktivite neden olmaktadır. Bütün bunlara ek olarak mikoplazmalar köpeklerde infertilite etkeni olarak da bilinmektedir (10).

Köpeklerde endobronşiyal enfeksiyon veya enfekte köpeklere maruz bırakılma yoluyla oluşturulan deneysel enfeksiyon, klinik pnömoninin gelişmesine, solunum silialarının tahribatına ve kaybına, alveollere nötrofil ve makrofajların göçüne neden olmaktadır. Genç köpeklerin *M.cynos* ile enfekte olma olasılığı yaşlı köpeklere göre daha yüksektir. Köpekler, hayvan barınağına girdikten sonraki ilk 2-3 hafta içinde enfekte olurlar. *M.cynos*, enfeksiyondan 3 hafta sonrasına kadar akciğerde kalabilir ve aerosol yolla etkeni bulaştırabilir. *Mycoplasma* türleri konakçının dışında birkaç hafta hayatta kalabilmektedir (44,45).

Mycoplasma lipoproteinleri, monositleri uyarır ve proinflatuar sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. Nötrofil infiltrasyonunu takiben makrofaj ve lenfositler enfeksiyon bölgesine gelir. *Mycoplasma* enfeksiyonları genellikle kronik seyirlidir ve etkenler immün sistemden kolayca kaçabilmektedir (10).

Mikroskopik olarak; hiperemi, alveollerde seröz bir eksudasyonlu yangı görülmektedir ve zamanla irinleşebilmektedir. Alveollerde nötrofil lökosit infiltrasyonları, dökülmüş alveol epitelleri ve ödem sıvısı göze çarpmaktadır. Bronş ve bronşiol epitellerinde bol miktarda nötrofil, dökülmüş epitel ve mukustan oluşan bir eksudat bulunmaktadır (1).

Etken standart bakteriyolojik boyalarla boyanmamaktadır (14). Tanıda kültür önemli bir yöntemdir ancak duyarlılığı yetersiz ve zaman alıcıdır. Kültür besiyerleri steroller, vitaminler, amino asitler ve bir DNA ya da adenin dinükleotid kaynağı içermelidir (10). Özel besiyerinde yağda yumurta görünümünde koloni oluşturmaktadır (14). İmmunohistokimya yöntemi dokudaki *Mycoplasma* antijenlerinin belirlenmesi için kullanılabilir. Serum plate aglütinasyon, hemoaglütinasyon inhibisyon ve ELISA yöntemleri de tanıda kullanılmaktadır. Son zamanlarda gelişen PCR teknikleri tanıyı kolaylaştırmaktadır (10). *M.cynos* ve *M.felis* PCR ile etkene spesifik 16S-23S rRNA genlerinin belirlenmesi ile teşhis edilebilmektedir (32,46).

Aşırı kalabalık, ani yem değişiklikleri, aşırı soğuk ve sıcak, kötü sanitasyon, nakil gibi stres durumları en aza indirilerek hastalıktan koruma sağlanabilmektedir. Koruma için sürüye yeni katılan hayvanların ayrı tutulması önlem olarak uygulanabilmektedir (10).

Köpek ve kedilerde mikoplazmaya yönelik aşı yoktur. Tedavi için makrolidler, tetrasiklinler, kloramfenikol ya da florokinolonlar önerilmektedir. Hastalığa karşı immünite şekillenmediği için hasta hayvan sağlıklı hayvanlardan ayrı tutulmalıdır (10).

2.11. *Chlamydia*

Chlamydia etkenleri; gram negatif, zorunlu hücre içi bakterilerdir. *Chlamydia* etkenlerin hücre duvarları peptidoglikan tabakaya sahip değildir (10). Küçük ve oval şekilli olmalarına karşın üreme dönemlerinde şekillerinde farklılık oluşabilmektedir (14). *Chlamydia*'lar direkt temas ya da aerosoller ile yayılırlar ve ek olarak bir vektöre ihtiyaç duymazlar. Enerji gereksinimleri kontakta üretilen ATP ile sağlanmaktadır (10).

Chlamydia felis tüm dünyada evcil kediler arasında endemiktir ve konjunktivitis, rinitis ve pnömoniye neden olmaktadır (10). Üst solunum yollarında seröz, kataral ve bazen irinli yangı, konjunktivitis ve en önemli lezyonu olan interstisyel pnömoni görülmektedir (2).

Chlamydia'lar sitoloji, seroloji, kültür ve moleküler metotlar ya da immunohistokimyasal yöntemlerle patojenin direkt belirlenmesi ile teşhis edilebilir (10). Etken gram boyama ile boyanmamaktadır (14). *Chlamydia*'lar zorunlu hücre içi patojen olduklarından sentetik besiyerlerinde üretilemezler. Tanı için spesifik metot hücre kültürüdür. Direkt floresan antikor testi ve EIA klinik örneklerden antijen belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerdendir (10). *Chlamydia felis* 16S, 23S rRNA, *ompA*, *omp2* ve *groEL* gen bölgelerinin belirlenmesiyle teşhis edilebilmektedir (47,48).

Chlamydia felis' e karşı oluşan maternal antikorlar genellikle kedi yavrularını 7 haftalık yaşa kadar koruyabilmektedir. Ölü veya modifiye canlı aşılardan bakterilerinin çoğalmasını azaltmakta ve oluşan solunum yolu enfeksiyonunun şiddetini hafifletebilmektedir (10).

Etkilenmiş veya temas etmiş kedilere tetrasiklin uygulaması hastalığın kontrolü için önemlidir (10).

2.12. *Coxiella Burnetti*

Coxiella burnetti; küçük, pleomorfik çomak şeklinde bir bakteridir. Hücre duvarı gram negatif bakterilerin duvar yapısına benzemektedir. Q humması denilen hastalığa neden olmaktadır ve Q humması Yeni Zelanda dışında endemik olarak görülen zoonoz bir hastalıktır. *C. burnetti* doğada yaygındır ve kuşlar, sürüngenler balıklar ve insanlarda dahi tespit edilmiştir (10).

Hastalık, etkenin sindirim veya solunum yolu ile alınması sonucu oluşur. Evcil hayvanlar ve insanlar enfekte hayvanların doğum sıvıları, kurumuş plasenta materyalleri gibi kontamine olmuş aerosollerin solunumu sonucunda hastalığa yakalanırlar (10).

Hastalık şiddetli baş ağrısı, halsizlik, ateş, titreme ve kas ağrısı gibi semptomlarla kendini göstermektedir. Pnömoni, hepatit, perikardit, miyokardit, meningoensefalit, gastroenterit, pankreatit, optik nörit, lenfadenopati gibi komplikasyonlar akciğer, kalp ve karaciğerlerde yangı ve granülomatöz lezyonlarla karakterize mikroskobik bulgular görülebilmektedir. Abort vakalarında ise plasentit, fetal pnömoni ve hepatit yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (10).

Tanı, plasenta dokusu ya da vajina akıntularından hazırlanan sürme preparatların modifiye Ziehl-Nielsen yöntemiyle boyanması sonucu küçük kokobasillerin görülmesiyle konulabilmektedir. Parafinli dokuların immunperoksidaz yöntemiyle boyanması da tanı için faydalıdır. Kesin tanı için serolojik yöntemler kullanılabilir. PCR yöntemi hem klinik örneklerden hem de hücre kültüründen *C. burnetti* spesifik gen bölgesini belirlemek için uygun bir yoldur (10). *C. burnetti* PCR ile etkene spesifik 16S rRNA gen analizi ile teşhis edilebilmektedir (49).

Tedavide florokinolonlar ve tetrasiklinlerin faydalı olduğu bilinmektedir (11).

2.13. *Pasteurella*

Pasteurella türleri gram negatif, hareketsiz, fakültatif anaerob veya aerob bakterilerdir. Kokobasil, çomak şeklinde tekli veya çiftler halinde görülmektedir. Üremek için kan veya seruma ihtiyaç duymaktadırlar. *Pasteurella* türleri evcil ve yabani memelilerde ve kuşlarda bulunan zoonoz bir etkindir (14).

İnsanlarda görülen *Pasteurella* enfeksiyonları enfekte hayvanın ısırması veya kedi tırmalamasıyla oluşmaktadır (14). Akciğerlerde makroskobik olarak hepatize alanlar vardır ve akciğer alacalı mermer görünümündedir. *Pasteurella* türleri fibrinli pnömoni ve piyotoraksa neden olmaktadır. Fibrinli pnömonide yangısal hiperemi, kırmızı hepatizasyon ve gri hepatizasyon dönemleri birlikte bulunmakta ve çeşitli bulgulara neden olmaktadır. Akciğerde oluşturduğu fibrinli bronkopnömoniden kaynaklı genellikle kranial loblarda bazen de akciğerin $\frac{3}{4}$ ' üne varabilen önemli bir bölümünde kahverengi veya gri renkli, kıvamlı hepatize alanlar görülmektedir. Bu bölgelerde bazen irin ve apseler de oluşabilmektedir. Lezyonlu bölgelerin üzerini kaplayan plevrada da yangı oluşarak plöropnömoni şekillenebilmektedir. İnterlobüler septumlarda ödem ve genişlemelere rastlanmaktadır. Mikroskobik olarak; damarlarda hiperemi, alveollerde nötrofil lökosit ve dökülmüş alveol epitelleri, alveoller

içinde fibrin ve ödem sıvısı görülmektedir. İnterlobüler septumda genişleme, intersitisyumdaki lenf damarlarında genişleme ve trombozlar bulunmaktadır. Ayrıca pseudomembranöz tracheitis meydana getirmektedir. Hemotoraks, plöral adezyonlar ve akciğerde yaygın kanamalar oluşabilmektedir. Kataral- irinli bronkopnömoniye neden olabilmekte ve akciğerin kesit yüzünden, bronşlardan kıvamlı, bulanık ve bazen irinle karışık eksudat sızmaktadır. Pnömoni odakları arasında ve çevresinde yer yer koyu renkli çökük atelektazik veya açık renkli amfizem alanları bulunmakta ve akciğer dama tahtası görünümü alabilmektedir. Mikroskobik olarak; hiperemi, alveollerde seröz bir eksudasyonlu bir yangı görülmektedir ve zamanla irinleşebilmektedir. Alveollerde nötrofil lökosit infiltrasyonları, dökülmüş alveol epitelleri ve ödem sıvısı göze çarpmaktadır. Bronş ve bronşiol epitellerinde bol miktarda nötrofil, dökülmüş epitel ve mukustan oluşan bir eksudat bulunmaktadır (1,3).

Pasteurella tanısı çikolata agar ve kanlı agarda etkenin izole edildikten sonra konvansiyonel yöntemlerle konulabilmektedir (10).

Pasteurella PCR ile etkene spesifik 16S rRNA gen analizi sonucu teşhis edilebilmektedir (50).

Kloromfenikol ya da tetrasiklinler hastalığı kontrol altına almak amacıyla kullanılmaktadır (10).

2.14. *Mycobacterium*

Mycobacterium türleri gram pozitif, aerob, aside dayanıklı, sporsuz, hareketsiz mikroorganizmalardır. Çoğunlukla düzensiz boyanmakta ve boncuk dizisi şeklinde görülmektedirler. Mikobakterilerin aside dayanıklı olması yapısındaki peptidoglikan ve glikolipidlerin varlığı ile ilişkilidir. Mikobakterilerin hücre duvarlarındaki kompleks lipidler mikolik asit içermektedir. Mikobakterilerin kompleks lipidlerden zengin hücre duvarı mikroorganizmayı fagolizozom içinde de korumakta ve bakterilerin makrofajlar içinde canlı kalmasına neden olmaktadır (10).

Mycobacterium tuberculosis'in öncelikli olarak insanları enfekte etmesine karşın; köpek, kanarya, domuz ve kuşlar gibi türler de insan tüberkülozuna karşı duyarlıdır. *M. tuberculosis* eklem, akciğer, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem ve beyin de dahil olmak üzere vücudun birçok yerini enfekte edebilmektedir. Bulaşma başta solunum yoluyla olmak üzere etkenin sindirim yoluyla alınması sonucu da şekillenebilmektedir (10).

M. tuberculosis fagositlerde canlı kalmakta ve çoğalmaktadır. Fagozom-lizozom kompleksi şekillenmekte ve mikroorganizmalar fagolizozomlar

içerisinde kolayca çoğalmaktadır. *M. tuberculosis* fagositlerin öldürme gücünü azaltmakta ve fagozomun asidifikasyonunu önlemektedir. *M. tuberculosis'* e karşı immun yanıt T hücrelerine bağımlıdır fakat kazanılmış direncin immun mekanizmaları makrofajların sitokinler tarafından aktivasyonu ve sitolitik aktivitesi ile ilişkilidir. İmmun yanıt yoksa veya gecikirse canlı etkenler bölgesel lenf yumrularına ulaşabilmekte hatta makrofajlar içinde lenfatikler ve kan dolaşımı yolu ile uzak dokulara yayılabilmektedir. Bakterilerin büyük bir kısmı lokal olarak tüberkül adı verilen tüberküloza spesifik bir granülom içerisinde yer almaktadır. Bu özel granülom yapısı çok çekirdekli dev hücrelerini, nekroz alanlarını, makrofajları ve fibrinden oluşan kapsülü içermektedir (10).

M. bovis sığır ve diğer ruminantları enfekte ettiği düşünülse de köpek ve kedi gibi diğer hayvan türlerini de enfekte edebilmektedir. *M. africanum* köpeklerde tüberküloza neden olabilen etkenlerden biridir. *M. fortuitum* köpeklerde granülatöz akciğer ve deri hastalığına neden olmaktadır (10).

Köpeklerdeki primer odak genellikle akciğerin kaudal lobunda 1-3 cm büyüklüğünde sert nodül şeklindedir. Lezyonların kesit yüzü homojen görünümündedir veya oluşan likefaksiyon nekrozu sonucu erimeler göstermektedir. Ayrıca bronşlardaki kitlenin erimesi sonucu kavernler oluşabilmektedir. Lenf düğümleri büyümüştür ve kesit yüzeyinde erimeler bulunmaktadır. Köpeklerde plöritis ve buna bağlı olarak göğüs boşluğunda eksudat birikimlerine rastlanmaktadır. Kedilerde ise homojen, soluk renkli nodüller oluşmakta ve bu lezyonlar lenf düğümlerinde de bulunabilmektedir (2,3).

Mikroskobik olarak lezyonlar eksudatif veya prodüktif tipte olabilmektedir. Prodüktif tip tüberkülozda tamamına tüberkülom adı verilen; ortasında pembe renkte kazeifikasyon nekrozu ve kalsifikasyon, bunun çevresinde histiyosit, epitelioid hücreler, langhans tipi dev hücreleri, lenfositler ve en dışta bunları çevreleyen fibröz kapsül bulunmaktadır. Eksudatif tip tüberkülozda ise fibrin eksudasyonu, nötrofil lökosit ve mononükleer hücre infiltrasyonları oluşmakta ve kazeifikasyon nekrozu şekillenmektedir. Bu tip tüberkülozda dev hücrelerine pek rastlanmamakta ve lezyonun çevresinde fibröz kapsül bulunmamaktadır. Karnivorlarda mikroskobik olarak tipik bir tüberkül yapısı bulunmamaktadır. Daha çok rastgele serpilmiş makrofajlar, epitelioid hücreler ve az sayıda dev hücrelerinin oluşturduğu özel olmayan bir granülasyon dokusu görülmektedir ve daha çok likefaksiyon nekrozu şekillenmektedir (2,3).

Lezyonlar genellikle akciğer, lenf düğümü, karaciğer ve böbreklerde nekrotik, multifokal sert nodüller şeklinde görülmektedir. Diffüz granülatöz plörit ve bol serofibrinöz veya kanlı efüzyonla birlikte perikardit yaygındır.

Mikroskopik olarak granülomlar, çok sayıda makrofajdan oluşmakta ancak çok az bağ dokusu içermektedir (3). Burun mukozasında ülser ve nodüllere neden olabilmektedir. Ayrıca bronşiektaziler oluşabilmektedir (2).

Tanı asit- fast boyalı balgam sürüntülerinin mikroskopik olarak incelenmesi ile konulabilmektedir. Kültür çoğunlukla nem kontrolünü sağlamak için yatık olarak hazırlanan yumurta esaslı besiyerlerinde yapılmaktadır. İntradermal yapılan tüberkülin testi sonucu deride sertleşme ve eriten oluşması ile de teşhis edilebilmektedir (10). *M. tuberculosis* PCR ile *rpoB*, IS6110, *hsp65*; 16S rRNA gen bölgelerinin belirlenmesi ile teşhis edilebilmektedir (51-54).

Tedavide streptomisin, izoniyazid, etambutol, izonikotinik asit hidrazid, rifampin ve florokinolonlar kullanılmaktadır (10).

3. Sonuç

Pnömoniler; başta bakteriler olmak üzere mantarlar, viruslar, parazitler, iritan gazlar ve yabancı maddelerin aspire edilmesine bağlı oluşabilmektedir. Bakteriyel pnömoniler ise; bazı viral enfeksiyonlar, immünosupresyona veya nötropeniye neden olan ilaçlar, üremi, hiperadrenokortisizm, diyabet, parvoviral enterit, sistemik mikozlar veya primer immün yetmezlikler dahil olmak üzere immün yanıtları veya nötrofil fonksiyonunu bozan mevcut hastalık koşulları, siliyer diskinezi; ve strese bağlı meydana gelebilmektedir. Kedi ve köpeklerde bakteriyel pnömonilerde *Bordetella*, *Mycoplasma*, *Pasteurella*, *Mycobacterium*, *Francisella* başta olmak üzere birçok bakteriyel etkenler rol oynamaktadır. Bakteriyel pnömonilere neden olabilen etkenler özellikle pet hayvanlarında önemli risk oluşturmaktadır. Bu nedenle bu bakteriler pet hekimliği başta olmak üzere veteriner hekimlik açısından çok önemlidir ve ayrıntılı olarak bilinmelidir. Bakteriyel pnömonilere neden olan etkenlerin belirtisi, tanısı, korunması, tedavisinin ayrıntılı olarak bilinmesiyle korunma sağlanabilmekte, tanısı hızlı konulabilmekte ve tedavisi yapılabilmektedir ve bu sayede can kayıplarının önüne geçilebilmektedir.

Kaynakça

1) Cohn L. Pulmonary parenchymal disease. Textbook of veterinary internal medicine. 7th ed; 2010; pp. 1239-1266.

2) Çiftçi M, Ortatatlı M, Erer H, Hatipoğlu F, Özdemir Ö. Veteriner sistemik patoloji 1, Solunum Sistemi Patolojisi, 4th ed. Türkiye; Atlas kitabevi; 2015; pp. 85-184.

- 3) Maxie G. Jubb, Kennedy & Palmer's pathology of domestic animals. vol 2. Respiratory System. Elsevier health sciences; 2015; pp. 506-580.
- 4) Dear JD. Bacterial pneumonia in dogs and cats. *Vet Clin Am Small Anim Pract.* 2014;44(1):143-159.
- 5) Reagan KL, Sykes JE. Canine infectious respiratory disease. *Vet Clin Am Small Anim Pract.* 2020;50(2):405-418.
- 6) Lindsey JO, Pierce AK. An examination of the microbiologic flora of normal lung of the dog. *Am Rev Respirat Dis.* 1978;117(3):501-505.
- 7) McKiernan B, Smith A, Kissil M. Bacterial isolates from the lower trachea of clinically healthy dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 1984;20(1):139-142.
- 8) Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, et al. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med.* 1996;10(6):385-400.
- 9) Padrid P, Feldman B, Funk K, Samitz E, Reil D, Cross C. Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am J Vet Res.* 1991;52(8):1300-1307.
- 10) Songer JG, Post KW. *Veterinary microbiology-E-book: bacterial and fungal agents of animal disease.* Elsevier Health Sciences; 2004.
- 11) Doškař J, Pantůček R, Růžičková V, Sedláček I. Molecular diagnostics of *Staphylococcus aureus*. *Springer;* 2010:139-184.
- 12) Romich J. *Bacterial Zoonoses.* Thomson Delmar Learning Understanding Zoonotic Diseases Thomson Delmar Learning, Canada; 2008; pp. 188-191.
- 13) Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med.* 2006;355(7):666-674.
- 14) Cornelissen CN, Harvey RA, Fisher BD. *Microbiology.* vol 3. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- 15) Rose GA. *Atlas of gross pathology: with histologic correlation.* 2008; pp. 90-100.
- 16) Shivakumar A, Dubnau D. Characterization of a plasmid-specified ribosome methylase associated with macrolide resistance. *Nucleic Acids Res.* 1981;9(11):2549-2562.
- 17) Hanaki H, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, Daum R, Labischinski H, Hiramatsu K. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin

resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(2):199-209.

18) Howden BP, Stinear TP, Allen DL, Johnson PD, Ward PB, Davies JK. Genomic analysis reveals a point mutation in the two-component sensor gene *graS* that leads to intermediate vancomycin resistance in clinical *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3755-3762.

19) Lamm C, Ferguson A, Lehenbauer T, Love B. Streptococcal infection in dogs: a retrospective study of 393 cases. *Vet pathol.* 2010;47(3):387-395.

20) Quinn P, Carter, M., Markey, B., & Carter, G. . The streptococci and related cocci. *Clinical veterinary microbiology.* Mosby Edinburgh; Scotland; 1999; pp. 127-136.

21) O'neill E, Day M, Hall E, et al. Bacterial cholangitis/cholangiohepatitis with or without concurrent cholecystitis in four dogs. *J Small Anim Pract.* 2006;47(6):325-335.

22) Pesavento P, Hurley K, Bannasch M, Artiushin S, Timoney J. A clonal outbreak of acute fatal hemorrhagic pneumonia in intensively housed (shelter) dogs caused by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Vet pathol.* 2008;45(1):51-53.

23) Radaelli ST, Platt SR. Bacterial meningoencephalomyelitis in dogs: a retrospective study of 23 cases (1990-1999). *J Vet Intern Med.* 2002;16(2):159-163.

24) Seguin MA, Vaden SL, Altier C, Stone E, Levine JF. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989–1999). *J Vet Intern Med.* 2003;17(5):622-631.

25) Sykes JE, Kittleson MD, Pesavento PA, Byrne BA, MacDonald KA, Chomel BB. Evaluation of the relationship between causative organisms and clinical characteristics of infective endocarditis in dogs: 71 cases (1992–2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228(11):1723-1734.

26) Vaissaire J, Remond M, Dufrêne M, et al. Stérilités, avortements et mortinatalité chez la chienne d'élevage dus à *Streptococcus* spp. du groupe G de Lancefield. *Bull Acad Vét de Fr.* 1991;144(3):345-350.

27) Chalker VJ, Brooks HW, Brownlie J. The association of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* with canine infectious respiratory disease. *Veterinary microbiol.* 2003;95(1-2):149-156.

28) McGavin MD, Zachary JF. Pathologic basis of veterinary disease. Respiratory System, Mediastinum, and Pleurae. Elsevier Health Sciences; 2006:547-553.

29) Båverud V, Johansson S, Aspan A. Real-time PCR for detection and differentiation of *Streptococcus equi* subsp. *equi* and *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Veterinary Microbiol.* 2007;124(3-4):219-229.

30) Fonseca EL, da Veiga Ramos N, Andrade BGN, Morais LL, Marin MFA, Vicente ACP. A one-step multiplex PCR to identify *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae* in the clinical routine. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;87(4):315-317.

31) Turton JF, Perry C, Elgohari S, Hampton CV. PCR characterization and typing of *Klebsiella pneumoniae* using capsular type-specific, variable number tandem repeat and virulence gene targets. *J Med Microbiol.* 2010;59(5):541-547.

32) Chalker VJ, Owen WM, Paterson CJ, Brownlie J. Development of a polymerase chain reaction for the detection of *Mycoplasma felis* in domestic cats. *Vet Microbiol.* 2004;100(1-2):77-82.

33) Watson R, Blanchard T, Mense M, Gasper P. Histopathology of experimental plague in cats. *Vet pathol.* 2001;38(2):165-172.

34) Bemis DA, Greisen HA, Appel MJ. Pathogenesis of canine bordetellosis. *J Infect Dis.* 1977;135(5):753-762.

35) Binns S, Speakman A, Dawson S, Bennett M, Gaskell R, Hart C. The use of pulsed-field gel electrophoresis to examine the epidemiology of *Bordetella bronchiseptica* isolated from cats and other species. *Epidemiology & Infection.* 1998;120(2):201-208.

36) Speakman A, Dawson S, Binns S, Gaskell C, Hart C, Gaskell R. *Bordetella bronchiseptica* infection in the cat. *J Small Anim Pract.* 1999;40(6):252-256.

37) Bhardwaj M. Evaluation of molecular and serological techniques for diagnosis of bordetellosis in dogs. MV Sc. thesis, Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar, India; 2013.

38) Singh PL, Singh B, Bhardwaj M, et al. Detection of *Bordetella bronchiseptica* in serum of apparently healthy and clinically sick pet dogs. *Adv Anim Vet Sci.* 2015;3(2):123-127.

39) Prüller S, Rensch U, Meemken D, et al. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* isolates from swine and companion animals and detection of resistance genes. *PloS one.* 2015;10(8):e0135703.

40) Versage JL, Severin DD, Chu MC, Petersen JM. Development of a multitarget real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. *J Clin Microbiol.* 2003;41(12):5492-5499.

41) Sjöstedt A, Eriksson U, Berglund L, Tärnvik A. Detection of *Francisella tularensis* in ulcers of patients with tularemia by PCR. *J Clin Microbiol.* 1997;35(5):1045-1048.

42) Andersen B, Steigerwalt A, O'Connor S, et al. *Neisseria weaveri* sp. nov., formerly CDC group M-5, a gram-negative bacterium associated with dog bite wounds. *J Clin Microbiol.* 1993;31(9):2456-2466.

43) Scholz HC, Witte A, Tomaso H, Al Dahouk S, Neubauer H. Detection of *Chromobacterium violaceum* by multiplex PCR targeting the *prgI*, *spaO*, *invG*, and *sipB* genes. *Syst Appl microbiol.* 2006;29(1):45-48.

44) Rosendal S, Vinther O. Experimental mycoplasmal pneumonia in dogs: electron microscopy of infected tissue. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1977;85(6):462-465.

45) Hong S, Kim O. Molecular identification of *Mycoplasma cynos* from laboratory beagle dogs with respiratory disease. *Lab Anim Res.* 2012;28(1):61-66.

46) Tallmadge RL, Anderson R, Mitchell PK, et al. Characterization of a novel *Mycoplasma cynos* real-time PCR assay. *J Vet Diagn Invest.* 2020;32(6):793-801.

47) Helps C, Reeves N, Tasker Sv, Harbour D. Use of real-time quantitative PCR to detect *Chlamydomytila felis* infection. *J Clin Microbiol.* 2001;39(7):2675-2676.

48) Di Francesco A, Piva S, Baldelli R. Prevalence of *Chlamydomytila felis* by PCR among healthy pet cats in Italy. *New Microbiol.* 2004;27(2):199-201.

49) Klee SR, Tyczka J, Ellerbrok H, et al. Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*. *BMC Microbiol.* 2006;6:1-8.

50) Kehrenberg C, Schulze-Tanzil G, Martel J-L, Chaslus-Dancla E, Schwarz S. Antimicrobial resistance in *Pasteurella* and *Mannheimia*: epidemiology and genetic basis. *Vet res.* 2001;32(3-4):323-339.

51) Miller LP, Crawford JT, Shinnick TM. The *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemotherapy.* 1994;38(4):805-811.

52) Sankar S, Ramamurthy M, Nandagopal B, Sridharan G. An appraisal of PCR-based technology in the detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Diagn Ther.* 2011;15:1-11.

53) Prabhakar S, Mishra A, Singhal A, et al. Use of the *hupB* gene encoding a histone-like protein of *Mycobacterium tuberculosis* as a target for

detection and differentiation of *M. tuberculosis* and *M. bovis*. *J Clin Microbiol.* 2004;42(6):2724-2732.

54) Young JS, Gormley E, Wellington EM. Molecular detection of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium bovis* BCG (Pasteur) in soil. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(4):1946-1952.

BÖLÜM VII

SIĞIRLARDA BAKTERİYEL ABORTLAR

Bacterial Abortions in Cattle

Ayşenur TURAL¹ & Nevin TUZCU² & Gökhan AKÇAKAVAK³

¹(Doktora öğrencisi), Selçuk Üniversitesi Veteriner

Fakültesi Patoloji Anabilim dalı

E-mail: aetural24@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1585-3359

²(Dr. Öğr. Üyesi), Selçuk Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Ana bilim dalı

E-mail: ntuzcu@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5899-3955

³(Dr. Öğr. Üyesi), Yozgat Bozok Üniversitesi

Veteriner Fakültesi Patoloji Ana bilim dalı

E-mail: gokhan.akcakavak@bozok.edu.tr

ORCID: 0000-0001-5949-4752

1. Giriş

Enfeksiyon etkenlerine bağlı abortlar özellikle sığır ve koyun işletmelerinde ciddi verim kaybına neden olarak ülke ekonomisini zarara uğratmaktadır. Çiftlik hayvanlarında abortus nonenfeksiyöz ve enfeksiyöz nedenlerle meydana gelmektedir. Enfeksiyöz olmayan abortuslar; genetik ve konjenital, fiziksel, hormonal sebepler, beslenme bozuklukları ve toksik maddeler gibi çeşitli nedenlerle oluşmaktadır (1). Enfeksiyöz nedenlerden olan bakteriyel, viral, paraziter etkenler gebe hayvanlarda abortlara, embriyonik ölümlere, erken doğumlara ve infertiliteye sebep olmaktadır. Sığırlarda abortusa neden olan enfeksiyöz etkenlerin başında yer alan yaklaşık 25'ten fazla bakteriyel etken tanımlanmıştır. Bu etkenler abortların yaklaşık %48-58'inden

sorumludur. Sığırlarda sıklıkla görülen *Leptospira spp.*, *Brucella spp.*, *Listeria spp.*, *Chlamydia spp.*, *Salmonella spp.* ve *Camylobacter spp.* gibi bakteriyel etkenlerin potansiyel zoonozlardan olması özellikle abort vakalarına müdahalede bulunan bireylerin çok daha dikkatli olmasını gerektirmektedir (2,3). Hücre içi yerleşimli *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila abortus* ve fakültatif hücre içi yerleşimli *Francisella tularensis* gibi etkenlerin sınırsız laboratuvar ortamında kültürünün mümkün olmaması, dolayısıyla çalışmaların yetersizliği nedeniyle abortlarla ilgili prevelans bilgileri tam olarak bilinmemektedir (4,5).

Gebe ineklerde gelişim dönemine göre yavru ölümleri, embriyonal ve fetal ölümler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İntrauterin ölümler göbek kordonu torsiyonu ve düğümlemesi, korion epitelindeki fonksiyon bozuklukları, travma ve enfeksiyöz-toksik etkenler gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Gebelik süresi tamamlanmadan, tam canlılık kazanmamış ve dış ortamda yaşama şansı bulunmayan fötüsün ölü ya da canlı olarak uterus dışına çıkmasına abortus denilmektedir. Gelişimini tamamlamış ancak uterus dışında yaşamını sürdüremeyecek durumda olan fetüsün uterus dışına çıkmasına abortus immature, gelişmiş ve uterus dışında yaşamını sürdürecektir yetenekte olan fetüsün gebelik süresini tamamlamadan uterus dışına çıkmasına abortus prematüre adı verilmektedir (1).

2. Sığırlarda Abortusa Neden Olan Bakteriyel Etkenler

2.1. *Brusella*

Brusellozis insanların, evcil ve yabani hayvanların önemli bir hastalığıdır (6). Genel olarak *Brucella* cinsi içerisinde bilinen 6 tür bulunmakta idi. *B. abortus* sığırlarda, *B. melitensis* koyun ve keçilerde, *B. ovis* koyunlarda, *B. suis* domuzlarda, *B. canis* köpeklerde, *B. neotomae* orman çöl farelerinde ve son olarak *B. inopinata* insanlarda, *B. pinnipedialis* ve *B. ceti* denizde yaşayan memelilerde, *B. microti* tarla farelerinde izole edilerek tür sayısı 10'a çıkmıştır (7).

Sığır brusellozu, özellikle hayvancılık üretimine dayalı gelişmekte olan ülkelerdeki insan ve hayvan popülasyonları için ekonomik ve halk sağlığı etkileri olan zoonotik bir hastalıktır (8). Dünyada bulunan yaklaşık 1.4 milyar sığır popülasyonunun 300 milyonu *Brusella* ile enfektir (7). Hastalığın etkeni olan *Brusella* oksidaz, katalaz, nitrat redüktaz ve üreaz (*Brucella ovis* dışında) üretir. *Brusella* türleri uygun koşullarda toz ve toprakta 125 güne kadar, dışkıda 1 yıl boyunca canlılıklarını sürdürmektedirler. Ayrıca etkenler %1'lik sodyum

hipoklorit, fenol bileşikleri, %70'lik etanol, formaldehid, gluteraldehit içeren dezenfektanlara karşı oldukça duyarlıdır (2).

Brusella türleri dünyada yaygın zoonoz hastalık etkenlerindedir. Hastalık Akdeniz ülkeleri, Afrika, Orta Doğu, Hindistan, Orta ve Güney Amerika ve Orta Asya'da endemiktir. *Brusella* türleri insanlar, ruminantlar, domuzlar, geyikler, kemiriciler, köpekgiller ve deniz memelilerini konak olarak kullanmaktadır. *Brusella* türleri hayvanlar için hem rezervuar hem de enfeksiyon kaynağı olabilmektedir. Mikroorganizmalar üreme sistemi ve retiküloendotelial sistem içinde bulunmakta ve ömür boyu kronik enfeksiyonlara neden olmaktadır (2).

Brusellozis öncelikle abort, erken doğum, plasentanın atılmaması ve düşük süt verimi ile karakterizedir. *Brusella* cinsindeki etkenler evcil hayvanlarda önemli ekonomik kayıplara neden olduğu gibi enfekte hayvanların süt ve süt ürünleriyle de insanları enfekte ederek, insanlarda dalgalı bir ateş, endokarditis, artrit ve osteomyelitise yol açmaktadır (9). Hastalık etkeni çoğunlukla gebe hayvanların uterus içeriği, fetüs ve fetal membranlarında bulunmaktadır. Enfekte gebe hayvanlar, yavru atarken veya doğum sırasında, özellikle fetüse ait sıvılar, amnion, plasenta, vajina akıntıları ile etkeni çevreye bulaştırırlar. Bulaşma, başlıca sindirim yolu, solunum yolu, sağlam veya özellikle portantrelili deri, konjunktiva, çiftleşme, kirlenmiş mera, yem, semen, idrar, süt, su, normal şekilde doğum yapan taşıyıcı inekler ve sağım sırasında memelerin kontaminasyonu ile meydana gelmektedir (10). İnsanlarda brusellozis enfekte hayvanlarla yakın temas, çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi, taşıyıcı evcil hayvanlarla ilişkili olarak sindirim, solunum ve deri yoluyla bulaşmaktadır (11).

Brucella abortus sığır brusellozis etkenidir. Mikroorganizma öncelikli olarak sığırları enfekte ederken geyik, deve, köpek, at, koyun, keçi ve domuzlara da bulaşabilmektedir. Aynı zamanda sığır brusellozunun *B. abortus*'tan kaynaklandığı bilinmekle birlikte çok düşük düzeyde enfekte koyun ve keçilerle birlikte bulunan sığırlarda *B. melitensis* etiyolojik ajan olarak karşımıza çıkmaktadır (12).

Brusella etkenleri önce vücuda girdikleri yere yakın lenf düğümlerine yerleşerek burada lenfadenitise neden olmaktadır. Akut lenfadenitis döneminde etkenler kan yoluyla tüm vücuda yayılmaktadır. Kan yoluyla yayılma aylarca sürebilmektedir. Bu süre hayvanın duyarlılığına ve direncine bağlıdır. Hastalık kronikleştikçe bakteriyemi kesintili olmaya başlamakta ve bazı hayvanlarda kaybolmaktadır. Bazı hayvanlarda ise bakteriyemi durumu zaman zaman meydana gelmektedir. Doğumda da bakteriyemi nüksetmektedir (10).

Etkenler dişilerde dalak, meme bezleri, meme lenf düğümleri ve gebe uterusunda bulunmakta; erkeklerde ise lenfoid dokular, testis ve eklenti bezlerine yerleşmektedir. Bu yerleşimler ilk bakteriyemi evresinde gerçekleşmektedir. Etkenler böbrek, ovaryum, kemik iliği ve mezenteriyal lenf düğümlerine yerleşmektedir. Etkenler bazen sinovial dokulara yerleşerek purulent tendovajinitis, artrit ve bursitise yol açabilmektedir (10).

Gebe ineklerde tekrarlayan ve aylarca sürebilen bakteriyemilerle uterusu yayılan etkenler korionik trofoblastlarda çoğalarak nekroza, korioallantoik membranda ülserasyona neden olmaktadır. Etken buradan da fetal korionik villusların invazyonu ile fetüse yayılmaktadır. Gebeliğin geç dönemlerinde maternal septumların uç kısımlarında hematoma şekillenmektedir. Placentada oluşan ve derecesi farklılık gösteren lezyonlar karakteristiktir, ancak patognomonik değildir. Genellikle oluşan lezyon hafif olursa buzağı zamanında; canlı veya ölü doğabilmektedir. İntrauterin lezyonlar çok yavaş gelişmektedir. Abortus çoğunlukla gebeliğin son üç ayında genellikle de 7. ve 8. aylarında görülmektedir. Enfeksiyon bir kez gebe uterusu yerleştiğinde orada kalmakta, fetus ve placentada dışarı atılınca kadar aktifliğini korumaktadır (10).

Enfekte inekler istinasız olarak kolostrum yolu ile *Brusella abortus*'u çevreye bulaştırmaktadır. Etkenler laktasyon süresince zaman zaman sütte bulunabilirken kolostrumdan sonra sütte bulunmayabilir. Özellikle çiğ, pastörizasyon işlemi uygulanmayan süttten yapılan kaymak, tereyağı ve beyaz peynir gibi ürünler insan sağlığı açısından brusellozis riski oluşturmaktadır (10).

Enfekte uterusun dış görünümü normaldir. Bazen placentada da normal görünüme sahip olabilmektedir. Tipik olarak, kotiledonlar arasındaki alanlarda endometrium ve korion arasında kokusuz, kirli sarı renkte, az çok yapışkan ve sümük kıvamında bir eksudat toplanmaktadır. Yavru zarları ve göbek kordonu ödemlidir. Yavru zarları 1 cm veya daha kalın olabilmektedir. Kotiledonların bazıları normal oldukları halde diğerleri nekrotik olabilirler. Kotiledonlara yakın olan placentada kısımları mat, sert ve kalınlaşmıştır. Placentanın üstünde pıhtılaşmış eksudat parçaları ve dökülmüş epitel hücreleri toplanmaktadır. Lezyonlu kotiledonların tümünde ya da bir kısmında nekroz şekillenmektedir. Kıvrımları yumuşamakta, sarımsak-gri bir renk almakta ve placentitis meydana gelmektedir. Placentanın villusları arasındaki kısımda şiddetli bir yangı göze çarpmakta, bu kısımla maternal septumlar arasındaki boşlukta eksudat toplanmaktadır. Placentanın maternal kısımları çoğu zaman yangıya katılmamakta, yalnız maternal septumlarda epitel hücreleri dökülmekte ve yüzeysel olarak nekroza uğramaktadır. Maternal septumların terminal kısımlarının yangısal genişlemesi

plasenta ile bağlantısını artırmakta ve çoğu zaman doğumda plasentanın düşmemesine yol açmaktadır. Başlangıçta karunküller arasındaki epitel doku normaldir. Sonradan şiddetli bir endometritis gelişmektedir (10).

Fetüs çoğunlukla ödemlidir ve fetüsün deri altında kanlı bir sıvı toplanmaktadır. Benzeri sıvı karın ve göğüs boşluklarında da görülmektedir. Fetüsün normal abomazum içeriği saydam ve yapışkandır. Bruselloziste içerik çok bulanık, limon sarısı renginde ve pıhtılıdır (10). Atık fetüslerde şekillenen fibrinli bronkopnömoni en sık gözlenen lezyon olup *Brusella* enfeksiyonu için diagnostik olarak kabul edilmektedir. Bu durum gebeliğin ikinci yarısında aborte edilen fetüslerin büyük bir kısmında görülmektedir. Akciğerler makroskopik olarak normal görülebilmekte, ancak histolojik olarak bronşit ve bronkopnömoni odaklarına rastlanmaktadır. Ayrıca fetüste özellikle akciğer damarlarında nekrotik arteritise rastlanmakta; lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve böbreklerde fokal nekroz odakları ile dev hücreleri göze çarpmaktadır. Dalakta beyaz pulpada azalma, germinal merkezlerde çok az mitoz ile hafiften orta dereceye kadar değişen lenfositik hiperplazi ve fokal nekroz odakları görülebilmektedir. Ayrıca timusta kortikal bölgedeki lenfositlerde azalma, lenf düğümlerinde hiperplazi, kortikal nekroz ve çok çekirdekli dev hücrelerinin de şekillendiği kaydedilmektedir (10).

Hastalığın klinik teşhisi mümkün değildir. Kesin teşhis için laboratuvar muayenelerine ihtiyaç vardır. *B. abortus* antijenlerinin tespitine yönelik yöntemlerden biri olan immünohistokimyasal teknikler ile yapılan çalışmalarda yüksek oranda spesifite (%94) ve sensitivite (%82) bildirilmiştir. Ayrıca tanı, klinik örneklerin modifiye asit fast boyalarla incelenmesi, bakteriyolojik kültür, serolojik yöntemler ve PCR yöntemleri ile de konulabilmektedir. Serum aglütinasyon testi (SAT), Rose Bengal Pleyt testi (RBPT), tamponlanmış pleyt aglütinasyon testi (BPAT), floresan polarizasyon deneyi en sık kullanılan serolojik testlerdendir. Ancak aşılınmış hayvanlarda yanlış pozitiflik belirlenmesi, *Yersinia* gibi bazı Gram(-) bakterilerle çapraz reaksiyon vermesi bu testlerin kullanımını sınırlamaktadır (2). Kültür için en iyi örnekler akciğer, dalak ve mide içerikleri gibi atık fetüse ait dokular başta olmak üzere plasenta, lenf düğümü, doğum sonrası uterus, vajina akıntısı, semen, idrar ve kemik iliğidir (2). *Brusella* türleri PCR ile *BCSP31* gen bölgesi veya 16S-23S rRNA operon gen analizi ile teşhis edilebilmektedir (13).

Hayvanlarda brusellozun kontrolü, aşı uygulamalarının aksatılmadan uygulanması ve rutin aralıklarla yapılacak testlerle hasta hayvanların belirlenmesi, sürüden çıkartılması ve kesime gönderilmesi ile yapılmalıdır. Tedavide terapötik

ajanlar çok etkin olmamakla birlikte; tetrasiklin, florokinolon, streptomisin, rifampin ve aminoglikozitler gibi antibiyotikler kullanılabilir (14).

2.2. *Campylobakter*

Campylobacter; gram negatif, ince helikal veya daha uzun spiral oluşturan, nadiren eğik çomak şeklinde, mikroaerofilik, sporsuz, kapsülsüz ve aside dirençli olmayan mikroorganizmalardır. Çoğu oksidaz pozitif, nitratı redükte etmektedir ve bazıları katalaz oluşturmaktadır. Çoğunluğu ise üreaz negatiftir ve bu özelliği ile *Helicobacter* türlerinden ayrılmaktadır (2).

Koyun ve sığırlarda bu mikroorganizmaların yol açtığı hastalıklar daha önceden vibriozis olarak isimlendirilmiştir. *Campylobacterler spp.* ya infertilite, abortus ya da ishal, enteritise neden olmaktadır (15-17).

Sığırlarda infertilitenin önemli nedenlerinden birisi olan *Campylobacterler fetus subsp veneralis*, sığır ve koyunlarda abortuslara yol açmaktadır. *C. fetus subsp fetus* koyun ve sığırların bağırsaklarında yaygın olarak bulunmaktadır. Genellikle sığırlarda *C. fetus subsp fetus* ile oluşan enfeksiyonlar sporadik vakalarla ilişkilendirilmiştir. *Campylobacterler fetus subsp veneralis* ise endemik abort ve infertilite nedeni olarak bilinmektedir. Her iki tür de abortuslara yol açsa da, koyunlarda daha yüksek düzeyde görülmektedir. *Campylobacter jejuni*, *C. coli* ve *C. fetus subsp. fetus* dünyada yaygın olarak bulunmaktadır ve sıklıkla koyunların üreme sistemi hastalıklarına neden olmaktadır (15-17).

Campylobacterler fetus subsp veneralis sığırlara çiftleşme yoluyla bulaşmaktadır. Hastalık etkeni 5-6 yaşındaki boğaların penis mukozasında doğal olarak bulunmaktadır. Etkenler ineklerde vajinanın yüzeyinde herhangi bir lezyon oluşturmada uzun süre kalabilmektedir. Ancak aynı durum uterusu da görülmemektedir. *C.fetus subsp venerealis*, plasentaya değil dişi genital organlara affinite göstermektedir (14).

Etken doğal çiftleşme veya suni tohumlama ile vajinaya bulaştıktan sonra uterusu ve ovidukta geçmektedir. Enfekte ineklerde ilk endometrial lezyonlar; uterus lümenine yakın endometrial bezler, yüzey epiteli ve zona compacta'larda şekillenmektedir. Bu reaksiyonu takiben perivasküler ve periglandüler yerleşimli lenfosit, makrofaj, plazma hücresinden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu şekillenmektedir. Bunun sonucunda oviduktaki silier aktivite kaybı ile embriyonun implante olması engellenmektedir. Bakterilerin buradaki varlığı embriyonun gereksinimi olan oksijeni kısıtlamaktadır. Tüm bu olaylar sonucu embriyo 2-3 hafta içinde ölür. Uterusta ölü embriyo bulunması, korpus

luteumun regresyonunu engellemekte ve inek tekrar gebe kalamamaktadır. Bazen bu olaylar sırasında embriyo ölmez, bakterilerin varlığına karşın yaşamaya devam etmektedir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde görülen abortuslar ise, immünitenin gebelik nedeniyle baskılanması sonucu bakterilerin tekrar çoğalması ve bakteri endotoksinine karşı gelişen anaflaktik şok sonucu oluşmaktadır. Abortusa her devrede rastlanır, ancak çoğunlukla gebeliğin 4. ve 6. ayları arasında meydana gelmektedir (15,16).

Plasenta her zaman retensiyona uğramaz. Aborte plasentalar sık sık otolize uğramış durumdadır. Plasentada şekillenen lezyonlar bruselloziste görülenlere benzerlik gösterse de oluşan lezyonların şiddeti daha azdır. Kotiledonlar arasındaki plasenta ödemli ve sert olabilir. Fetüsdeki lezyonlar nonspesifiktir. Deri altında ve vücut boşluklarında sıvı birikimi görülür. Seröz zarlarda ince fibrin birikimi göze çarpmaktadır. Mide içeriği mukus kıvamında, sarı renkte, bulanık ve lapa görünümde olur (15-17).

Campylobacter subsp. jejuni koyun ve sığırlarda bağırsak kanalında yaygın olarak bulunmaktadır. İnsan ve hayvanlarda enteritise yol açmakta, sığır ve koyunlarda abortusa neden olabilmektedir. *C.fetus subsp.fetus* ve *C.fetus subsp.jejuni* enfeksiyonları başlıca bağırsak enfeksiyonu şeklindedir. Bulaşma oral yolla olmaktadır. *C.fetus subsp.fetus* ve *C.fetus subsp.jejuni* enfeksiyonlarında gebeliğin geç dönemlerinde abortus, prematüre ve zayıf doğumlar şekillenmektedir. *C.fetus subsp.fetus* plasenta ve korionik dokulara affinite göstermektedir. Bu nedenle kanda kısa bir bakteriyemiden sonra plasentaya yerleşmektedir. Etken plasentada ve kotiledonlarda vasküler lezyonlar oluşturmakta ve bütünlüğü bozulan plasentadan geçerek fetüse ulaşmaktadır. Abortus, fetal bakteriyemi veya plasentada oluşan lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Abortus, gebeliğin ikinci yarısından sonra sporadik vakalar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Erken dönemdeki vakalarda yavru zarları da atılırken, geç dönemdeki vakalarda zarlar uterusu kalır. Aborte plasentalar sık sık otolize uğramış durumdadır, bu durum fetüsün daha önce öldüğünü göstermektedir. Kotiledonlar büyük, sarımsak renkte, donuk ve yumuşak olup kahverengi bir eksudat ile örtülmüştür. Korionik stroma ödemlidir. Sık sık vaskülitise rastlanmaktadır. Hafif bir endometritis bulunabilmektedir (15,16).

Doğal salgınlarda abortus oranı %5-70 arasında değişmektedir. Ancak çoğunlukla bu oran %25'tir. Fetüsün karın ve göğüs boşlukları ile perikartta fibrinopurulent bir sıvı vardır. Sığırlarda *Campylobacter fetus subsp. fetus*'ün neden olduğu abort olaylarında karaciğerde belirgin lezyonlar şekillenmektedir. Karaciğerde 1-2 mm'den 1-2 cm'e kadar değişen, gelişigüzel yayılmış, değişken

sayıda ve açık renkte hedef tahtası görünümde odaklara rastlanmaktadır. Bu lezyonların iç kısmı açık kahverengi ve çökük, dış kısmı ise hafif kabarık ve beyaz renktedir. Histolojik incelemede hepatositlerde karyomegali ile birlikte tek hücre nekrozundan orta dereceye kadar değişen nekroz oluşumlarına ve hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonlarına rastlanmaktadır. Ayrıca fetüste, peritonitis, bronkopnömoni, böbreklerde kortikal kanamalar meydana gelmektedir (15-17).

Tanı tipik karaciğer lezyonlarına ve mikroorganizmaların kültürle izolasyonuna dayanır. Mikroorganizmalar abomazum içeriğinden ya da lezyonlu kotiledonlardan hazırlanan sürme preparatlarda gözlenmektedir (15-17).

Enfeksiyondan ve abortustan sonra gelişen bağışıklık 2 yıl sürmektedir. Bununla birlikte diğer suşlar olaya karışırsa çapraz koruma tam olmadığı için abortus meydana gelebilmektedir. Bu durum aşıda kullanılan suşlar için de geçerlidir (16,17).

Veneral kampilobakterin tanısı diğerlerine göre daha kolaydır fakat bakteriyolojik kültüre ihtiyaç duyulmaktadır. Vajina veya prepsiyumakıntılarında selektif besiyerlerine ekim yapılması sonucu tanı konulabilmektedir. Ancak kültür yöntemi ile her zaman başarılı sonuç alınamamaktadır. PCR yöntemi ile çok daha hızlı ve güvenilir sonuçlar alınabilmektedir (17-20). Kampilobakter türleri 16S rRNA gen dizileri kullanılarak PCR analizi ile teşhis edilebilmektedir (20,21).

Sanitasyon, korunmada önemli rol oynamaktadır. Kampilobakterlerin çoğu antimikrobiyal maddelere duyarlıdır, ancak tedavide penisilin, streptomisin salgınları önlemede faydalı olabilmektedir. Derialtı tek doz aşı uygulaması özellikle erkek hayvanlarda hastalığın bulaşmasını önlemek amacıyla kullanılmaktadır (2).

2.3. *Listeria*

Listeria, Gram pozitif, düzgün, küçük çomak biçiminde, aerobik ve/veya fakültatif anaerobik, hareketli, sporsuz, kapsülsüz ve asido-rezistans olmayan mikroorganizmalardır (22).

Listeria genusunda *L. monocytogenes* başta olmak üzere *L. ivanovii*, *L. seeligeri*, *L. innocua*, *L. welshimeri* ve *L. grayi* olmak üzere 6 tür bulunmaktadır. Bu türlerden özellikle *L. monocytogenes* ve *L. ivanovii* patojendir (22).

Listeriozis tüm dünyada insan ve hayvanlarda görülen enfeksiyöz bir hastalıktır. Üç önemli klinik bulguya sahiptir. Bunlar septisemi, abortus ve meningosefalitistir. Hastalık *Listeria* cinsine ait üyelerle, çoğunlukla da

L. monocytogenes ile oluşmakla birlikte nadiren *L. ivanovii* ile meydana gelmektedir (23). Hastalık dışkı, idrar, yeşil bitkilerin kök kısımlarında bulunan toprak ve abort yapmış hayvanların plasenta veya vajina akıntılarıyla bulaşık yemlerin ve suyun sindirim yoluyla alınmasıyla şekillenmektedir. Enfeksiyonun şiddetli salgınlarında mikroorganizmanın kaynağını uygun şekilde fermente edilmemiş yeterince asidik olmayan kötü kalitede silaj oluşturmaktadır. *Listeria monocytogenes* pH'sı 6-7.8 olan silajda kolaylıkla çoğalabilirken pH 5.5 ve daha düşük pH'da ölmektedir (22).

Listeria enfeksiyonları ve abortus sıklıkla kış mevsiminin sonunda ilkbahar mevsiminin başlarında görülmektedir. Tüm sürünün aynı anda kontamine silajı tüketmesi durumunda abortus vakalarında büyük artış meydana gelebilmektedir (24).

Etkenler sindirim yoluyla alındıktan sonra meydana gelen enteritisi takiben oluşan bakteriyemi sonrası beyinde fokal purulent meningoensefalitis ve abortuslara neden olmaktadır. Mikroorganizmalar hematogen yolla plasenta bariyerini geçerek ineklerde gebeliğin son döneminde abortusa yol açmaktadır (22).

Abortus genellikle sporadik seyirlidir. Ancak zaman zaman bu oranda %50 artış görülebilmektedir. Patolojik bulgular gebeliğin dönemi ile yakından ilişkilidir. Eğer uterus enfeksiyonu gebeliğin son üçte birlik dönemin başlangıcında gelişirse, etkenler kolayca plasentayı enfekte ederek fetüsün septisemi sonucu ölümüne neden olmaktadır. Ölü fetüs 5 gün içinde atılır. Bu gibi durumlarda otolitik değişiklikler makroskobik bulguları gizleyebilmektedir (22,25).

Eğer fetüs enfeksiyonu doğuma yakın süreçte oluşursa, yavru normal şekilde doğabilir ancak genellikle hayatta kalmaz. Annede şiddetli metritisin yanı sıra fetüste septisemi gelişmektedir. Bu gibi olgularda fetüs ve plasentada gelişen bulgular daha az gizlenir. Plasenta lezyonları şiddetlidir ve villusların nekrotik kısmında purulent bir eksudat ve çok sayıda bakteri bulunur. Makroskobik olarak aborte fetüs ödemlidir. Fetüste lezyonlar çoğunlukla karaciğerde toplu iğne başı büyüklüğünde sarı odaklar şeklindedir. Akciğer, miyokardiyum, böbrek, dalak ve beyinde görülen benzer lezyonlar mikroskobik olarak da görülmektedir. Mikroskobik incelemelerde akciğerde bronkopnömoni tablosu ortaya çıkmaktadır. Alveol ve bronşiyoller orta dereceden şiddetliye kadar değişen nötrofil granülosit, makrofaj ve dev hücresi infiltrasyonları ile doludur (22). Kalpte küçük alanlar halinde ve serpilmiş tarzda fibrinohemorajik endokarditisin yanı sıra lenfo-histiositer miyokarditise rastlanmaktadır. Benzer

bulgulara akciğer, kalp kası, böbrek, adrenal bezler, dalak ve beyinde de rastlanmaktadır. Beyindeki lezyonlar etkenlerin de yer aldığı şiddetli diffüz nonpurulent serobrosipal meningitis şeklindedir (22,25,26).

Tanı atık fetüs, plasenta, beyin, mastitisli memeye ait süt, lezyonlu iç organlardan alınan numunelerden kültür yöntemi ile yapılabildiği gibi PCR ile direkt örnekten de gerçekleştirilmektedir (2). *Listeria* etkenleri *plcA* gen bölgesinin PCR ile, *L. monocytogenes* etkenleri *prfA* gen bölgesinin real time PCR ile, ilgi gen bölgelerinin varlığına göre teşhis edilebilmektedir (27).

Korumada en etkin yol silaj kalitesinin yönetimidir. Etken pH 5,5'in üzerindeki koşullarında hızla çoğalabildiği için silajın kullanımı ve hazırlanmasında dikkatli olunmalıdır. Genel olarak hayvanların beslenme ve barınma koşullarında iyileştirme sağlanmalıdır. Tedavide ise sülfonamid, penisilin ve tetrasiklinler gibi antimikrobiyal maddeler kullanılabilir (2).

2.4. *Leptospira*

Leptospira etkenleri; gram negatif, sporsuz, kapsülsüz, sarmal şeklinde mikroorganizmalardır. Hayvanlarda ekonomik kayba neden olması ve zoonoz karakterde olması nedeniyle önemli patojenlerdendir. Dünya çapında bilinen 250'nin üzerinde patojenik serovarı bulunmaktadır. Leptospirozis, insan ve hayvanlarda farklı klinik semptomlara neden olan *Leptospira* türleri tarafından oluşturulan bulaşıcı bakteriyel bir hastalıktır (28). *Leptospira* etkenleri sığırlarda ateş, sarılık, hemolitik anemi, hemoglobüri, mastitis, nefritis, abortus, inferilite, düşük gebelik oranı gibi üreme sorunları, ölü doğumlar, zayıf doğumlar ve ölüme neden olmaktadır (29).

Tüm memeli hayvanlar en az bir *Leptospira* türüne duyarlıdır. Çoğu *Leptospira* serovarının taşıyıcısı yabani memeliler olmakla birlikte en önemli tür kemirgenlerdir. Evcil memelilerden köpek, sığır, koyun ve domuzlar geçici taşıyıcı olmakla birlikte kemirgenler hayatları boyunca kalıcı olarak etkeni taşırlar (30).

Hasta, portör, rezervuar ve gizli enfeksiyon geçiren hayvanlar ve bunların idrarları, organları, sütleri, fetüsleri, yavru membranları, uterus akıntıları, spermaları ve kontamine olmuş gıda ve su enfeksiyon kaynağını oluşturmaktadır. Özellikle idrar, etkenlerin yayılmasında önemli role sahiptir. Etkenler vücuda deri sıyrıklarından, ayaklardan ya da bağırsak, genital kanal, burun ve göz mukozalarından girmektedir. Ayrıca uzun süre kontamine suya maruziyet ile sağlam deriden de bulaş söz konusudur (31).

Sığırlarda abortus ve infertilitenin önemli nedenlerinden olan leptospirozise dünyanın hemen her yerinde rastlanılmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen hastalığa, sıklıkla yaz sonu, sonbahar başında özellikle tropikal bölgelerde yağmurlu dönemlerde rastlanmaktadır (32). Sığırlarda daha çok *Leptospira interrogans*, *L. interrogans serovar pomona* ve *L. interrogans serovar hardjo* etkenlerinin neden olduğu enfeksiyonlar görülmektedir. Sığırlar, genellikle sporadik seyretme eğiliminde ve subklinik enfeksiyonlara neden olan *L. interrogans serovar hardjo* 'nun en önemli konakçısıdır (33). Genellikle *L. interrogans serovar pomona* ve *L. interrogans serovar grippotyphosa* havanın nemli olduğu ve etkenleri bulunduran durgun sularla bulaşarak yoğun atıklara neden olmaktadır (28). *Leptospira icterohaemorrhagiae* de sığırlarda abort ve infertilitenin önemli sebeplerinden biridir (2).

Abortus çoğunlukla enfeksiyonun akut veya kronik fazında, bazen de hastalıkla ilgili herhangi bir klinik bulguya rastlanmaksızın septisemik fazdan haftalar sonra, çoğunlukla da gebeliğin son üçte birlik döneminde meydana gelmektedir (29). Abortus genellikle annenin enfekte olmasından üç ile on iki hafta sonra gerçekleşmektedir. Fetüsün enfeksiyonu her zaman ölümlü sonuçlanmamaktadır. Bazen antikor titresi yüksek zayıf buzağılar doğabilmektedir Plasental lezyonlar genelde ödemle sınırlıdır. Korion epitelinde etkenlere rastlanmasına rağmen yangısal değişiklikler hafif olabilir. Etken yetişkin hayvanlarda septisemik fazdan sonra böbreklere lokalize olmaktadır (29). İnsan leptospirozu enfekte hayvanın idrarıyla doğrudan veya dolaylı teması ile oluşmaktadır. Kadınlarda düşük olayı gebelik esnasında enfeksiyon oluşmasıyla meydana gelmektedir (34,35).

Enfekte fetüsler genellikle uterus içinde ölür ve otolize uğrar. Bu durumda patolojik değişiklikler gizlenebilir. Aborte olmuş fetüsün göbek kordonu kalınlaşmış ve ödemlidir. Böbrek ve karaciğer kesitlerinde Levaditi veya Fontana boyama yöntemleriyle *Leptospira* etkenlerini görmek mümkündür. Öldürücü olması, abortusa ve süt veriminde azalmaya neden olması nedeniyle enfeksiyonun teşhisi büyük önem taşımaktadır (29).

Hayvanlarda leptospirozisin tanısı direkt ve indirekt metotlarla yapılmaktadır. Direkt metot etkenin kültür yöntemi ile izole edilmesidir. Enfekte dokularda veya vücut sıvılarında bulunan *Leptospira* etkenlerinin identifikasyonu immünofloresan boyama, immünkimya, immünperoksidaz boyama, gümüş boyama ve PCR yöntemiyle gerçekleştirilmektedir (36). Karanlık saha mikroskobu ile kanda ve idrarda etkenin direkt gözlenmesi ile identifikasyonu gerçekleştirilebilmekte ancak artefaktlar nedeniyle bazen yanlış pozitif sonuç

alınabilmektedir. Bu nedenle duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (37). Erken teşhiste serum önemli bir klinik örnektir. İdrar çok ağır hastalarda önemli bir örnektir ancak idrarın konsantre olması ve inhibitör maddeler açısından zengin olması dezavantajlarından (38). İndirekt metotlarda etkenin serogrup ayrımı yapılmadan çeşitli ELISA ve indirekt immünfloresan gibi testlerle hastalığa karşı vücutta oluşan antikor varlığı araştırılır. Bunun yanı sıra mikroskobik aglütinasyon testi gibi yöntemlerle serogrup ayrımı gerçekleştirilir. Testte kullanılan stok *Leptospira* serovarlarının laboratuvarında bakım gerektirmesine, uzman personel gereksinimine ve testin titizlik gerektirmesine rağmen teşhiste mikroskobik aglütinasyon yöntemi altın standart olarak bilinmektedir (39).

Dot blotting ve in situ hibridizasyonunu kapsayan moleküler yöntemler de diğer teşhis metotlarına alternatif olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda özellikle 16S ya da 23S rRNA genlerini veya tekrarlayan elementleri hedefleyen PCR teknikleri de teşhis için kullanılan moleküler yöntemlerdendir (2). *Leptospira spp.* etkenin *lipL32* gen bölgesinin çoğaltıldığı Real Time PCR yöntemi teşhiste kullanılabilir (40).

Leptospirozun epidemiyolojik özelliklerini anlamak, hastalığın bulaşma riskini azaltmaya yönelik tedbirlerin belirlenmesinde kritik bir adımdır (31). Sığırlarda koruyucu olarak aşı uygulaması, temas edenlere profilaktik olarak antibiyotik tedavisinin uygulanması, sürüye yeni getirilen hayvanlara 4 hafta süresince karantina uygulaması, kemirgen hayvanlarla mücadele edilmesi, düzenli serolojik testlerin yapılması, çevre hijyenine dikkat edilmesi, genç hayvanların yetişkinlerden ayrılması ve güvenli suni tohumlama uygulamaları ile hastalıkla mücadele stratejisi gerçekleştirilebilir (41).

2.5. *Mycoplasma bovis* ve *Ureaplasma diversum*

Mycoplasma ve *Ureaplasma* cinsi bakteriler Mollicutes sınıfı içerisinde *Mycoplasmataceae* ailesi içerisinde yer almaktadır. Filtrelerden geçebilmeleri nedeniyle daha önceden virüs olarak değerlendirilse de kendi kendine replike olabilmesi, ikiye bölünerek çoğalması gibi yapısal özellikleri ile bakteri olarak değerlendirilmiştir. Hücre duvarı bulunmayan bu bakteriler bilinen en küçük mikroorganizmalar olarak kabul edilmektedirler. Elektron mikroskobu ile gözlenen pleomorfik, ipliksi ve çok çekirdekli formları bulunmaktadır (42). *U. diversum* ve *M. bovis* aynı ailede olmalarına karşın üreyi hidrolize etme yetenekleri ile birbirinden kolaylıkla ayrılmaktadırlar (43). *Mycoplasmataceae* ailesi katı ve sıvı besiyerinde kültürle çoğaltılabilir. Genel sıvı besiyerinde çok az

üremeden dolayı gözle farkedilmez, ancak içerisinde indikatör madde bulunan besiyerinde meydana gelen pH değişikliğinin oluşturduğu renk değişikliği ile üreme anlaşılır. Katı besiyerindeki üremeler ise mikroskop altında 50-500 µm çapında yağda yumurta görünümünde koloniler şeklinde gözlemlenir (44).

Mikoplazmalar dünya çapında oldukça yaygındır. İnsanlar, memeliler, kuşlar, bitkiler ve böcekler de dahil olmak üzere etkenin çeşitli yaşam formlarıyla ilişkilidir. Birçoğu patojendir. *M. bovis*, sığır işletmelerinde sıklıkla bronkopnömoni ile ilişkilendirilse de mastitis, artritis, vulvovaginitis, otitis, infertilite ve abort etkenlerinden biridir (45). Yaklaşık sığır abortlarının %4.4'ünden sorumludur (46). Türkiye'de yapılan bir çalışmada abort yapan ineklerin fetüslerinde %4.8 oranında *M. bovis* belirlenmiştir (47). Etken aborte olan fetüsün pek çok organından izole edilmekle birlikte en iyi materyalin fötal abomasum içeriği olduğu bildirilmiştir (48). ABD'de yapılan çalışmalarda çiftlik süt tanklarında %6.8 oranında *M. bovis* belirlenmiştir (49).

U. diversum sığırların reproduktif yetersizliğinin önemli nedenlerinden biridir. Etken genellikle fırsatçı bir bakteri olarak bilinmekle birlikte taşıyıcı boğa sperması ile dişi hayvanlara bulaşarak vulvovaginitis, infertilite ve aborta neden olmaktadır (49). İlk kez akut vulva yangısı olan 20 ineğin %100'ünde etken izole edildiğinde glandüler vulva yangısı ile ilişkilendirilmiştir. Etken ineklerde burun mukozası, vulva ve vajinada, boğalarda prepisyum ve distal üretrada bulunur. Ayrıca etken sığır embriyosunda zona pellucida'ya yapışarak embriyo transfer sıvılarında da bulunur. İneklere doğal çiftleşme, kontamine gereçlerle yapılan suni tohumlama ve tedavi işlemleri sırasında bulaşmaktadır (50). İneklerin süt ve konjunktival akıntıları ile de etrafa etkenler bulaşabilmektedir. Bulaşma kontamine bir yerden geçerken burunlarını sürerek veya annelerinden yavruya geçiş şeklinde olabilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda etkenin sülfoglikolipid reseptörleri ile spermaya bağlandığı gösterilmiştir (51). Ayrıca endometriyum epiteline, ovuma ve sığır embriyosuna ait zona pellucidaya yapışmaktadır (52). *U. diversum*'un gebelik sürecindeki olumsuz etkisi makrofaj ve diğer immün hücreleri aktive ederek sitokin salgılamalarını sağlamak ve böylece uterus, ovidukt, yumurtalık ve plasentada mevcut dengenin bozulması şeklinde açıklanabilmektedir (53). Yapılan çalışmalarda gebe olmayan ineklerin %36-64'ünün, gebelik sürecindekilerin %54-76'unun *U. diversum* ile enfekte olduğu belirlenmiştir (2). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise abort yapan ineklerin fetüslerinde %2.7 oranında etken belirlenmiştir (47). Etkenin izole edildiği veya deneysel yapılan çalışmalarda *M. bovis* ineklerde genital enfeksiyonlara ve abortusa, boğalarda ise seminal vezikülitise neden olduğu

bildirilmiştir. Ancak *M. bovis*'in sığırların üreme sistem hastalıkları üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır (54). *M. bovis*'in genital kanala bulaşmasına; sürüdeki hasta ve taşıyıcı hayvanlarla temas veya kontamine sperm ile yapılan suni tohumlama veya doğal çiftleşme neden olmaktadır (55).

U. diversum'un virulent suşları vulvite, embriyo ölümlerine, abortusa ya da ölü, zayıf buzağı doğumlarına, infertiliteye, ağır plasentite, fötal alveolitise yol açmaktadır. Abortus genellikle gebeliğin son 3 ayında gerçekleşir (50). Ayrıca prematüre doğumlara rastlanmakla birlikte doğuma yakın ölü ya da zayıf buzağılar doğmaktadır. Yavru zarları düşmeyebilir. Amnionda fibrozis nedeniyle kalınlaşma, nekroz, kanama, fibrin eksudasyonu ve kalsifikasyon ile mekonyumla boyanmış alanlara rastlanabilmektedir. Fetüs normal görünüşte olup mekonyum ile boyanmış olabilir. Akciğer sert kıvamda olup buzağı canlı doğsa bile büyük bir bölümü hava almaz. Akciğerlerde irinsiz alveolitis şekillenmektedir. Amnion, korioallontis ve akciğerdeki lezyonlar karakteristiktir, ancak patognomik değildir (56,57).

Tanı için plasenta, mide içeriği ve akciğerden etken izolasyonu yapılabilir. *Ureaplasma* etkenleri gelişimleri için üreye ihtiyaç duyarlar fakat üre metabolizması sonucu ortaya çıkan yüksek alkali ortamda inhibe edilirler. Bundan dolayı izolasyonu için kullanılan besiyerlerinin mutlaka tamponlanması gerekmektedir. Teşhis için ayrıca immünfloresan testi ve PCR teknikleri de kullanılmaktadır (2). 16S rRNA bölgesinin çoğaltıldığı duplex PCR metodu ile *U. diversum* ve *M. bovis* etkenleri aynı anda belirlenebilmektedir (58).

Tedavi ve sürülerde doğurganlığı artırmak için tetrasiklin solüsyonlarının intrauterin infüzyonu önerilmektedir. Tylosin ve fluorofamide uygulamasının *Ureaplasma* taşıyıcısı olan koyunlarda genital taşıyıcılığı azalttığı gösterilmiştir. Florokinolon gurubu antibiyotikler, gentamisin de *Mikoplazma* ve *Ureaplasma* enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Ayrıca doğal çiftleşme yerine güvenilir tohumlarla yapılan suni tohumlama uygulaması bulaşmayı minimuma indirmek açısından önemlidir (2).

2.6. *Trueperella pyogenes*

Actinobacteria sınıfı, *Actinomyceteceae* familyasında yer alan önceden *Actinomyces pyogenes* ve *Arcanobacterium pyogenes* olarak bilinen *Trueperella pyogenes* evcil hayvan türlerinde fırsatçı suppuratif lezyonlara neden olan pyojenik bir etkidir (59). Gram pozitif, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerobik, kokobasil şeklinde olan bakteriler koyun kanlı agarda toplu iğne başı

büyükliğünde beta hemolitik koloni oluştururlar (61). Sığırlarda üst solunum yolu ürogenital ve gastrointestinal mukozada kommensal olarak bulunmaktadır (61). Sığır, koyun, deve, manda, domuz, geyik, antelop ve kuşlarda kronik ve akut suppuratif mastitis, suppuratif pnömoni, osteomyelitis, deri ve iç organ apseleri, septik artrit, endokarditis, endometritis, umbilikal enfeksiyonlar, yara enfeksiyonları, seminal kese yangısına neden olurlar. *Fusobacterium necrophorum*, *Peptoniphilus indolicus*, *S. dysgalactiae* yaz mastitislerinde miks enfeksiyon olarak birlikte bulunurlar (60). Özellikle immünsupresif ve diyabetli hastalarda patojenik olması ve halk sağlığı açısından süt ve süt ürünleri tüketimi *T. pyogenes*'in önemini giderek artırmaktadır (62).

Bazen *T. pyogenes* geçici bir bakteriyemi meydana getirmektedir. Eğer hayvan bu dönemde gebeyse plasental yerleşimle abortusa neden olmaktadır. Abortus daha çok gebeliğin son üç ayında görülmektedir. Abortusu izleyen dönemde anne hastalanabilmekte ve bazıları irinli endometritis, artrit ya da mastitis sonucu ölmektedir (57).

Plasenta sık sık retensiyona uğrar. Plasentada belirgin otoliz ile birlikte irinli bir yangı görülür. Kotiledonlar şişkin ve ödemli olup üzerinde sarıdan esmere değişen renkte eksudat vardır. Fetüs normal ya da otolitiktir. Bazı fetüslerde tracheada karakteristik hemorajik bir tıkaç bulunur. Akciğerler koyu kırmızı renkte ve şişkin olup, yüzeyinde küçük sert beyaz nodüllere rastlanmaktadır. Nekrosuppuratif pnömoni, fibrinopürülan plörit ve pürülan plasentit görülmektedir (57).

Tanı tipik lezyonların görülmesi, plasenta, akciğer, karaciğer ve mide içeriğinden etken izolasyonu ile yapılmaktadır (57). Bakteriyolojik ekim yapılan kültürlerin %5-10 CO₂'li ortamda inkübasyonu sonrasında etkenler beta hemolitik koloni morfolojisine sahip, Gr (+), küçük, pleomorfik, kokoid formda görülmektedirler. Pyolysin (*plo*), H ve P nöraminidaz (*nanH* ve *nanP*), kollojen ve fibronektin-bağlayan proteinler (*Cbp*, *Fbp*), proteaz, DNase, Type A fimbria (*fimA*), Type G fimbria (*fimG*), Type E fimbria (*fimE*), Type C fimbria (*fimC*) etkenin en önemli virülens genleridir. 16S- 23S rDNA- ISR PCR ile *T.pyogenes*'in moleküler olarak teşhisi yapılabilmektedir. Box-PCR fingerprint metodu ile *T.pyogenes* suşları arasındaki genetik ilişki incelenebilmektedir (61).

Tedavide amikasin, ampisilin, penisilin G, amoksisilin, spektinomisin, siprofloksasin, seftiofur ve gentamisin etkilidir. Trimetoprim-sülfometaksazol, makrolid, sülfonamid ve tetrasiklin direnci araştırılmalıdır. Genel olarak artan antibiyotik direncine karşı antibiyogram sonrası tedavi yapılmalıdır. Hijyenik kurallara uyulmalı, barınaklar nemli, ıslak bırakılmamalıdır. Gıda ve su

hijyeni, beslenme kalitesinin artırılması, doğru çiftlik yönetiminin uygulanması predispoze faktörlerin önlenmesi açısından önemlidir (63).

2.7. *Salmonella*

Enterobacteriaceae familyasına ait *Salmonella* cinsi mikroorganizmalar fakültatif anaerob, gram negatif, çoğunlukla hareketli, çomak şeklindedir. *S. enterica* ve *S. bongori* bilinen iki türüdür. *S. enterica* 6 alt tipe sahiptir ve bunlardan *S. enterica subspecies enterica* süt işletmelerinde en sık rastlanan alt türüdür (64). *Salmonella* cinsinin somatik (O), flagellar (H) ve kapsüller (Vi) antijenlerine göre 2500'ün üzerinde serotipi bulunmaktadır (65). Çiftlik hayvanlarında bulaşıcı enfeksiyon etkeni olan *Salmonella* cinsi mikroorganizmalar enterokolit, septisemi, üreme sistem enfeksiyonları, abortusa neden olmaktadır (66).

Salmonella enterica serotype dublin, kısaltılmış haliyle *Salmonella dublin* pnömoniden abortus, enteritis, poliartritise kadar değişen klinik bulgulara neden olmaktadır. Enteritis ve abortus yaygın şekilde birlikte gözlenmektedir. Asemptomatik taşıyıcılık, aralıklı görülen bakteriyemi dönemi, aralıklı etkenin atılımı ile yaşam boyu enfeksiyon oluşturma yeteneği etkenin bu serotipinin kontrolünü zorlaştırmaktadır. Asemptomatik hayvanlarda etkenin saçılımı sadece *S.dublin* değil *Newport* ve *Typhimurium* gibi sığır serovarlarında da görülmektedir. Bu durum hayvan dışkısı, eti ve sütüyle yakın temas halindeki insanlar açısından büyük risk oluşturmaktadır (67,68).

Salmonella enfeksiyonu yaygın olarak çiftlik hayvanlarından, kemirgenlerden, kuşlardan fekal-oral yolla veya kontamine protein kaynağı olan hayvan yan ürünlerinin beslenmesiyle diğer hayvanlara bulaşmaktadır (64). Kapalı ortamlarda bulunan buzağılarda aerosol bulaşını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte günümüzde özellikle *S.dublin*'in endemik düve yetiştirme çiftliklerinde de bu yolla bulaş olduğu bildirilmektedir (69).

Mikroorganizmalar öncelikle bağırsaklara yerleşir. Kısa bir bakteriyemi devresinden sonra etkenler; lenf düğümleri, dalak ve akciğerde lokalize olur. Daha sonra etkenle plasentomların enfekte olduğu ikinci bir bakteriyemi görülür. Etkenler fetal villuslarda şiddetli yıkımlara yol açar ve abortus şekillenir. Ancak bakteriler fetüse geçemeyebilir. Eğer *Salmonella dublin* enfeksiyonu doğumdan bir ay önce şekillenirse, buzağı canlı doğabilmekte ve etkeni taşımaktadır. Abort gebeliğin herhangi bir evresinde gerçekleşmekle birlikte sıklıkla 5.-9. aylarda sık görülmektedir. Hipertermi fetal hasara neden olarak aborta neden olabilir.

Abortustan sonra plasenta atılmaz. Fetüs çoğunlukla otolitik durumdadır. Korioallontolis fibrin içeren sıvı birikimi nedeniyle kalınlaşır. Korionun yüzeyi diffuz olarak gri-kırmızı renktedir. Karünkül parçaları kotiledonlara yapışık olabilir. Bu durumda maternal kript içindeki villus ile normal maternal septum arasında keskin bir demarkasyon çizgisi görülür. Şiddetli plasentitise karşın akciğerlerde herhangi bir lezyon bulunmayabilir. Şekillendiğinde ise bronşlarda nötrofillere rastlanır. Karaciğerde multifokal irinli hepatitis şekillenebilir (57,70).

Teşhis için hem anneden hem fetüsten sıvı ve organ örnekleri alınmalıdır. Fetüste otoliz belirtisi olmamalı, örnekler taze olmalıdır. Fetüse ait kalp kanı, abomasum içeriği, barsak ve safra örnekleri incelenebilmektedir. Serotiplendirmede aglütinasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak kültür ve serotiplendirme metotları oldukça zaman alıcı ve laboratuvar işgücü gerektirmektedir (71). Serotiplemenin haricinde kan ve sütte antikor seviyesini belirlemek için ELISA metodu da kullanılır Daha gelişmiş moleküler tanı yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, serotiplemeye yönelik genetik yaklaşımlar geleneksel testlerin yerini almaya başlamıştır. Bu yöntemlerde serotip belirlemek için 2 hedef gen bölgesi kullanır; ilkinde belirli serotiplerle ilişkili olduğu bilinen rastgele bir hedef geni, ikincisinde ise belirli bir serotipin oldukça spesifik genetik belirleyicisi olan doğrudan hedef geni kullanılır (72).

İlk vakaların belirlenip tedavi edilmesine, kontrollerin yapılmasına rağmen, haftalarca etkenin portör hayvanlar tarafından saçılımı periyodik olarak devam etmektedir. Hasta olan hayvanların belirlenerek ayrı alanlarda tutulması, çevre hijyeni konusunda tedbirlerin alınması, kişisel hijyen, koruyucu önlemlerin yeniden gözden geçirmesi, çalışanlar için uygun kıyafet, dezenfektan ve ayak banyosu kullanımı, veteriner hekimler tarafından yönetim ve işçiler arasında halk sağlığı riskine ilişkin farkındalığın artırılması, doğum alanının hijyeni ve uygun şekilde yönetimi korunma tedbirleri açısından faydalı olacaktır.

S.dublin 'e karşı yeni doğan buzağılara parenteral yolla canlı aşı uygulaması yapılmaktadır (66).

Salmonella etkenlerinde florokinolonlara karşı gelişen antimikrobiyal direnç genellikle kromozomal olarak kodlanmış direnç genlerindeki mutasyonların klonal yayılması yoluyla oluşmaktadır. Sefalosporin direnci ise genellikle plazmitler ve transpozonlar yoluyla meydana gelmektedir. Tedavi, antibiyogram sonrası tedavi seçeneklerinin belirlenmesi sonrası uygulanmalıdır (73).

2.8. Klamidya

Chlamydophila etkenleri, çiftlik hayvanlarında abort, üriner sistem enfeksiyonları, enteritis, pnömoni, konjunktivitis gibi önemli hastalıklara neden olan zorunlu hücre içi yerleşimli bir bakteridir. Canlı hücre dışında cansız hücrelerde, sıvı veya katı besi yerlerinde üreyemezler. Kokoid, oval veya yuvarlak biçimde, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüzdürler (74). *Chlamydophila abortus*, *C. pecorum* ve *C. psittaci* içerisinde sığırlarda sıklıkla aborta neden olan tür *C.abortus* olarak bilinmektedir.

Klamidyaların iki formu vardır. İlki enfeksiyöz olmayan retiküler cisimcik, diğeri ise sitoplazmadan nasıl serbest bırakıldığı anlaşılamayan enfeksiyöz karakterde elementer cisimciktir (74,75).

Atık sıklıkla gebeliğin son birkaç ayında yaygın biçimde oluşan plasentitis sonucu oluşmaktadır. Etkenlerin bulaşı ise, etkenin elementer formunun plasenta, vajinal akıntılar, atık fetüs gibi materyallerle çevreye saçılımı ve diğer hayvanların genellikle sindirim sistemi yolu ile etkeni almaları ile oluşmaktadır (76).

C. abortus sığır, koyun ve keçilerin önemli intrauterin enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Hastalık abortus, ölü doğum ve zayıf yavru doğumlar ile karakterizedir. Koyunlardaki hastalık enzootik koyun abortusu olarak da adlandırılmaktadır (74). Büyükbaş hayvanlarda genital sistem enfeksiyonlarının yanında insanlarda aborta neden olmaktadır (76-78). *Chlamydiaceae*, *Parachlamydiaceae* ve *Waddliaceae* ailesinin diğer üyeleri de insan ve ruminantlarda muhtemel rollerinin olduğu belirlenmiştir (79-82).

Mikroorganizmalar dışkı ya da abortus materyali ile bulaşık yemler aracılığıyla alınır. Sığır, koyun ve keçilerde etkenler bağırsaklarda kalıcı bir enfeksiyona yol açmaktadır. Buradan kana geçen etkenler gebe hayvanlarda plasentayı ve sıklıkla fetüsü enfekte ederler. Sürüye yeni katılan koyunlar ile ilk kez gebe kalan dişilerde enfeksiyona duyarlılık çok fazladır. Böyle durumlarda %30'a varan kayıplar oluşabilir. Enzootik seyrettiğinde ise bu oran %5 düzeyinde görülür. Enfeksiyon kronik seyirlidir ve gebeliğin son üçte birlik dönemde abortus şekillenir ya da ölü doğumlara ve zayıf kuzu doğumlarına neden olmaktadır. Bazı hayvanlarda plasenta atılamaz ve abortus yapmış dişilerde hastalık bulgularına rastlanır. Fötal plasenta sığır brusellozisinde görülen plasentaya benzemektedir. Kotiladonlarda ve bunların arasındaki bölgelerde lezyonlara rastlanır. Etkilenen kotiledonlar kil renginde ya da koyu kırmızı renkte olup serttir. Yer yer görülen ödemli bölgeler arasında korio allontoisin kuru, köseleye benzer

şekilde kalınlaşması dikkati çeker. Bu bölgedeki damarlarda şiddetli vaskülitis görülür. Trofoblast hücrelerin sitoplazmasında karakteristik inklüzyonlar göze çarpmaktadır. Enfekte fetüste makroskobik olarak özellikle baş, boyun, toraks ve karın bölgesinde deri altında konjesyon, peteşi, ödem görülür. Karaciğer büyümüş ve koyu kırmızımtırak renkte olup kıvamı yumuşamıştır. Mikroskobik olarak karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde fokal nekroz alanları şekillenir. Bu nekrotik alanlarda immunohistokimyasal yöntemlerle *C. psittaci* antijenleri belirlenebilmektedir (74,75).

Tanı; sitoloji, seroloji, kültür ve moleküler metotlar ya da immunohistokimyasal yöntemlerle konulabilmektedir. Direkt floresan antikör testi ve Enzymimmunoassay klinik örneklerden antijen belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerdendir. Teşhiste PCR teknikleri de kullanılan güvenilir bir yöntemdir. 16S rRNA bölgesinin çoğaltıldığı Real Time PCR yöntemiyle etken belirlenebilmektedir (83,84). Ülkemizde koyun ve sığırların abort etkenlerinin Real Time PCR ile belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada abort yapan ineklerin %4'ünde *C. abortus* belirlenmiştir. Koyunlara ait klinik örneklerde ise hiç belirlenememiştir (85).

Hastalık kontrolü için enfekte hayvanların sürüden çıkarılması, gebelere uzun etkili tetrasiklin uygulanması ve abortların meydana geldiği alanların dezenfekte edilmesi önerilmektedir (2).

2.9. *Coxiella*

Coxiella burnetti küçük, pleomorfik ve çomak yapıda, zorunlu hücre içi yerleşimli zoonotik karakterde bir bakteriyel etken olup, hücre duvar yapıları gram negatif bakterilerininkine benzemektedir. Riketsia etkenlerine benzer şekilde gram boyama ile boyanmama, bazı vakalarda kenelerle bulaş gibi özelliklere sahiptir (2). Q humması, eklem bacaklıları, kuşları ve hayvanları enfekte edebilen *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu dünya çapında yaygın bir zoonoz hastalıktır (86). *Coxiella burnetii* Yeni Zellanda hariç tüm dünyada geniş bir konak aralığında görülmektedir. Süt inekleri, keçiler ve koyunlar ile bazı vahşi hayvanlar mikroorganizmanın rezervuarıdır.

Sığırlarda (%20-37) enfeksiyon prevalansı koyun ve keçilere (%15-25) göre daha yüksektir (87). Enfeksiyon insan ve hayvanlarda bulaşık tozların ya da etkenle kontamine sıvıların solunmasıyla alınmaktadır. Sindirim yoluyla da bulaşma görülmektedir. Başta keneler olmak üzere pek çok artropot bulaşta rol oynamaktadır (88). Havalarda ısındığı ve kene popülasyonunun daha fazla olduğu yaz aylarında Q humması hastalığında artışlar gözlenmektedir (89).

Enfeksiyon çoğu hayvanda subklinik veya nonspesifik bulgularla seyrederken, asıl konağı olan ruminantlarda gebeliğin son dönemlerinde abort, ölü doğum, ayrıca ineklerde metritis ve infertilitenin nedeni olabilmektedir (90,91). Hayvanlarda genellikle tekrarlayan ateş, düşük doğum ağırlıklı hayvanlar, ölü doğum, metritis, abort görülmektedir. Enfeksiyon koyun ve sığırlarda belirsiz bir süre kalmakta, doğum sırasında da sütle yayılmaktadır. Abortus etkene ilk maruz kalındığında ve gebeliğin son dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Doğumdan sonraki ilk 3 haftalık periyotta ineklerde kokuşmuş vajinal akıntı ve vücut sıcaklığında artış gibi bulgulara rastlanmaktadır. İneklerde süten 32 aya kadar etken izole edilebilmektedir. İdrar, semen ve vajinal akıntılarla da etken çevreye bulaşmaktadır (92,93). Atık fetüsler genellikle normal durumdadır. Makroskobik lezyonların görüldüğü plasentada kalınlaşma ve kösele kıvamı dikkati çekmektedir. Multifokal kalsifikasyonlar görülebilir. Hafif grimsi-beyaz renkte görülen eksudat özellikle kotiledonlar arasındaki bölgede daha çoktur. Plasentadaki yangı akut irinli plasentitis şeklindedir. (88,94).

Tanı; örneklerin sitolojik olarak incelenmesi, bakterinin üretilmesi ile ve moleküler yöntemlerle konulmaktadır. Hem klinik örneklerden hem de hücre kültüründe çoğaltılan etkenin DNA'sı elde edilerek PCR yöntemi ile etken belirlenebilmektedir. İdentifikasyonda etkene ait IS1111 hedef bölgesinin kullanıldığı PCR yöntemi kullanılabilir (95). Ülkemizde koyun ve sığırların abort etkenlerinin Real Time PCR ile belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada abort yapan ineklerin %2.9'unda *C. burnetti* belirlenmiştir. Koyunlara ait klinik örneklerde ise hiç belirlenmemiştir (85). Real time PCR yöntemi teşhis amaçlı güvenilir bir şekilde kullanılabilir (84).

Bu metotların yanı sıra sıklıkla kullanılan serolojik yöntemler teşhiste en güvenilir metotlardandır.

Koruma ve kontrol çalışmaları öncelikli olarak çevreye yönelik olmalıdır. Doğum yapan hayvanların havalandırmanın iyi, tozun en az olduğu yerde bulundurulması fayda sağlayacaktır. Placenta, fetüse ait materyaller ve atık fetüs uygun şekilde ortadan kaldırılmalıdır. Sürü salgınlarına yönelik olarak tetrasiklinlerin kullanılması önerilmektedir. Florokinolonlar da tedavi amacıyla kullanılabilir (2).

2.10. *Francisella tularensis*

Francisella tularensis uzun yıllar *Bacterium* cinsi içerisinde yer almıştır. 1960'lı yıllarda 16S rRNA sekanslaması ile *Francisellaceae* ailesi içerisinde sınıflandırılmıştır. Etken 0.2x0.2-0.7 µm boyutlarında, fakültatif intrasellüler,

Gram (-), zorunlu aerob, kokobasil şeklinde bir bakteridir. Makrofaj, karaciğer hücreleri ve diğer mononükleer fagositik hücrelerin içerisinde çoğalabilmesi, bu hücreler sayesinde vücudun diğer kısımlarına yayılabilmesi etkenin en önemli virülans faktörlerindedir.

Tularemi hastalığı *F.tularensis*'in neden olduğu zoonoz karakterli bir hastalıktır. İnsanlara enfekte hayvanlarla temas, kontamine gıdaların veya suyun tüketilmesi, solunum yolu ve kene, sinek, sivrisineklerin ısırması ile bulaşmaktadır (84,85). İnsanlarda gebelik sürecinde etkenin fetal gelişim üzerine olumsuz etkilerine yönelik oldukça yetersiz çalışma bulunmaktadır (96). Koyunlarda ölü doğum, gebeliğin son dönemlerinde ise abort rapor edilmiştir (97). Koyunlardan daha dirençli olan sığırlarda enfeksiyon asemptomatik olarak seyretmektedir (4,98). *F. tularensis* abort ve erken doğuma neden olmasına ve zoonoz bir etken olmasına rağmen pek çok ülkede tanı kılavuzunda bulunmamaktadır. Özellikle kene popülasyonunun yoğun olduğu yerlerde gebeliğin geç dönemlerinde abort vakalarında *F. tularensis* yönüyle araştırma yapmak doğru bir yaklaşım olacaktır. Koyunlarda *F. tularensis* kaynaklı abort vakalarında yapılan bazı çalışmalarda histopatolojik bulgular ışığında etkenin dolaşım sisteminde bulunduğu ve özellikle moleküler yöntemlerle teşhiste kanın önemli bir klinik materyal olabileceği bildirilmiştir.

Etkenin belirlenmesinde; kültürünün zor olması ve biyogüvenlik seviyesi 3 laboratuvar gerektirmesi, serolojik teşhis yöntemlerinde çapraz reaksiyon varlığı nedeniyle Real Time PCR yöntemi oldukça avantajlı özelliğe sahiptir (85,99). Ülkemizde koyun ve sığırlardaki abort etkenlerinin moleküler teşhisine yönelik yapılan çalışmada *F.tularensis* atık yapan ineklerden alınan hiçbir örnekte belirlenemezken koyunların %14'ünde belirlenmiştir (85).

3. Sonuç

Süt işletmelerinde yaşanan abortlar ekonomiyi ciddi derecede etkileyen önemli üreme sağlığı sorunlarından. Büyükbaş hayvan işletmelerinde abort etkenlerinin zaman zaman salgın tarzında seyretmesi, bazı etkenlerin klasik bakteriyolojik yöntemlerle belirlenememesi, etkenlerin izole edilebilmeleri için canlı ortam veya biyogüvenlik seviyesi yüksek laboratuvar koşulları gerektirmesi gibi nedenlerle salgının en kısa sürede kontrol altına alınabilmesi açısından etiyolojik ajanın hızlı bir şekilde belirlenmesi oldukça avantajlı bir durumdur. Son yıllarda klasik bakteriyolojik, serolojik, histopatolojik yöntemlerin yanı sıra kullanılan moleküler yöntemler hızlı teşhiste önemli katkılar sağlamıştır. Özellikle multiplex PCR yöntemleri ile maliyet düşürülmüş, etken izole

edilmeden direkt klinik örnekler kullanılarak aynı anda birçok abort etkeni belirlenerek zaman kaybının önüne geçilebilmiştir.

Enfeksiyöz etken kaynaklı abortlarda örnekler alınırken laboratuvar analizi için kayıtlar doğru tutulmalı, biyogüvenlik tedbirleri alınmalıdır. Genel olarak aşılama programları düzenli uygulanmalı, hayvanların rutin sağlık durumları açısından doğru hayvan besleme programı uygulanmalı, temiz su, kuru ve hijyenik koşullar sağlanmalı, ayrıntılı epidemiyolojik çalışmalar yapılmalı, tüm çiftlik işleyişi geriye dönük izleme yapabilmek için düzenli kayıtlarla desteklenmelidir.

Sığırlarda özellikle de zoonoz etkenlerin neden olduğu abort vakalarında korunma ve tedavi tedbirlerinin kısa sürede alınması hem hayvan hem de insan sağlığı açısından büyük öneme sahiptir. Bu sayede yavru kayıplarının önüne geçilecek, süt verimi artırılacak ve dolayısıyla ülke ekonomisine olumlu katkı sağlanacaktır.

Kaynakça

- 1) Erer H, Çiftçi MK, Ortatatlı M, Hatipoğlu F, Özdemir Ö. Veteriner Sistemik Patoloji 2. vol 2. Dişi Genital Sistem. Güler Ofset; 2018; pp.216-241.
- 2) Songer JG, Post KW. Veterinary microbiology-E-book: bacterial and fungal agents of animal disease. Elsevier Health Sciences; 2004; p.1073.
- 3) Gojam A, Tulu D. Infectious causes of abortion and its associated risk factor in sheep and goat in Ethiopia. Int J Vet Sci Technol. 2020;4:7-12.
- 4) Karataş YD, İzgür M. Investigation on tularemia in potential reservoirs' of Anatolia. Ankara Univ Vet Fak Derg. 2015;62(2):93-98.
- 5) Kirkan Ş, Kaya O, Tekbiyik S, Parin U. Detection of Coxiella burnetii in cattle by PCR. Turkish J Vet Anim Sci. 2008;32(3):215-220.
- 6) Mekonnen H, Kalayou S, Kyule M. Serological survey of bovine brucellosis in barka and arado breeds (Bos indicus) of Western Tigray, Ethiopia. Prev Vet Med. 2010;94(1-2):28-35.
- 7) de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-Host Interactions. Am J pathol. 2015;185(6):1505-1517.
- 8) Schelling E, Diguimbaye C, Daoud S, et al. Brucellosis and Q-fever seroprevalences of nomadic pastoralists and their livestock in Chad. Pre Vet Med. 2003;61(4):279-293.
- 9) Díaz A. Epidemiology of brucellosis in domestic animals caused by Brucella melitensis, Brucella suis and Brucella abortus. Revue scientifique et technique-Office international des epizooties. 2013;32: 53-60.

10) Tuzcu M, Özmen M, Tuzcu N, Yoldaş A, Topçuoğlu H. Atık sığır fetüslerinde Brusellozisin patolojik, immunohistokimyasal, mikrobiyolojik yöntemlerle ve gerçek zamanlı PZR ile teşhisi. *AVKAE Derg.* 2011;1:8-14.

11) Bechtol D, Carpenter L, Mosites E, Smalley D, Dunn J. Brucella melitensis infection following military duty in Iraq. *Zoonoses and public health.* 2011;58(7):489-492.

12) Brucellosis O. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. World Organisation for Animal Health OIE, Paris. 2009:12-30.

13) Bricker BJ. PCR as a diagnostic tool for brucellosis. *Veterinary microbiology.* 2002;90(1-4):435-446.

14) Dereje T, Benti D, Feyisa B, Abiy G. Review of common causes of abortion in dairy cattle in Ethiopia. *J. Vet. Med. Anim. Health.* 2018;10(1):1-13.

15) Tuzcu M, Oruc E, Tuzcu N, Yoldaş A, Yığın A. Diagnosis of campylobacteriosis in the aborted bovine foetuses by pathological, immunohistochemical, microbiological and real time PCR. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2010;16(3): 509-514.

16) Hamali H, Nofouzi K, Jafari R. A molecular (PCR) survey on abortions caused by *Campylobacter* spp. in the dairy cattle of Tabriz-Iran. *Online J Anim Feed Res.* 2011;1(5):205-208.

17) Wolffs P, Norling Br, Hoorfar J, Griffiths M, Rådström P. Quantification of *Campylobacter* spp. in chicken rinse samples by using flotation prior to real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(10):5759-5764.

18) Hossein Abadi E, Saadati D, Najimi M, Hassanpour M. Molecular epidemiology of *Campylobacter* Fetus in aborted fetuses of Baluchi sheep in Sistan region. *Iran J Vet Sci Technol* 2018;10(1):47-52.

19) Chon J-W, Seo K-H, Kim B, Jeong D, Song K-Y. Advanced methods for isolating from and confirming *Campylobacter* spp. in milk and dairy products. *J Dairy Sci* 2020;38(3):121-133.

20) Arif ED. Detection of *Campylobacter* fetus in aborted ewes in Sulaimani province by PCR. *Iraqi J Vet Sci.* 2022;36(3):647-651.

21) Linton D, Owen R, Stanley J. Rapid identification by PCR of the genus *Campylobacter* and of five *Campylobacter* species enteropathogenic for man and animals. *Res microbiol.* 1996;147(9):707-718.

22) Ortatatlı M, Çiftçi MK, Tuzcu M. Purulent encephalitis in a sheep flock. *Eurasian j vet sci.* 2001;17(2):97-102.

23) Radostits O, Blood D, Gay C. A text book of diseases of cattle sheep, pig, goats and horses 10th ed. Bailliere Tindall; London; 2007; p 2180.

24) Yaeger MJ, Holler LD. Bacterial causes of bovine infertility and abortion. Current therapy in large animal theriogenology. Elsevier; 2007; pp.389-399.

25) Özdemir Ö, Ortatlı M, Terzi F, H Hatipoğlu F, Ciftci MK, Ateş MB. The usability of cytological and immunocytological methods for rapid diagnosis of encephalitic listeriosis in ruminants. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 2021;27(2): 225-233.

26) Hatipoğlu F, Terzi F, Özdemir Ö, Ortatlı M, Çiftçi M, Ateş M. Comparison of Histopathological, Immunohistochemical and Real-Time PCR Methods for Diagnosis of Listeriosis in Ruminants with Encephalitis Ensefalitisi Ruminantlarda Listeriyozisin Tanısı İçin Histopatolojik, İmmünohistokimyasal ve Real-Time PCR Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 2022;28(5): 643-652.

27) Lotfollahi L, Chaharbalesh A, Rezaee MA, Hasani A. Prevalence, antimicrobial susceptibility and multiplex PCR-serotyping of *Listeria monocytogenes* isolated from humans, foods and livestock in Iran. Microb Pathog. 2017;107:425-429.

28) Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet infect dis. 2003;3(12):757-771.

29) Türker F, Tuzcu M. Mezbahada Kesime Sevk Edilen İkteruslu Sığırlarda Leptospirozun Varlığı ve Patolojik Bulguların Değerlendirilmesi. Manas J Agric Vet Life Sci. 2021;11(2):164-171.

30) Sophia H. Leptospirosis in dogs in Lima, Peru. Description of changes in serology, hematology, blood chemistry and urinalysis before and after one month of treatment. Uppsala; 2013.

31) Levett P. Leptospirosis. Clin Microbiol 2001;14 (2):296-326.

32) Tangkanakul W, Tharmaphornpil P, Plikaytis BD, et al. Risk factors associated with leptospirosis in northeastern Thailand, 1998. Am J Trop Med Hyg 2000;63(3):204-208.

33) Adler B, de la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. Vet microbiol. 2010;140(3-4):287-296.

34) Carles G, Montoya E, Joly F, Peneau C. Leptospirosis and pregnancy. Eleven cases in French Guyana. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1995;24(4):418-421.

35) Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010;104(10):631-638.

36) Brucellosis in humans and animals (WHO). Available at: www.who.int/publications/i/item/9789241547130. Accessed 2023.

37) Vijayachari P, Sugunan A, Umapathi T, Sehgal S. Evaluation of darkground microscopy as a rapid diagnosis procedure in leptospirosis. *Indian J Med Res.* 2001;114:54-58.

38) Brown PD, Carrington DG, Gravekamp C, et al. Direct detection of leptospiral material in human postmortem samples. *Res Microbiol.* 2003;154(8):581-586.

39) Ooteman MC, Vago AR, Koury MC. Evaluation of MAT, IgM ELISA and PCR methods for the diagnosis of human leptospirosis. *J Microbiol Methods.* 2006;65(2):247-257.

40) Villumsen S, Pedersen R, Borre MB, Ahrens P, Jensen JS, Krogfelt KA. Novel TaqMan® PCR for detection of *Leptospira* species in urine and blood: pit-falls of in silico validation. *J Microbiol Methods.* 2012;91(1):184-190.

41) Himani D, Suman MK, Mane B. Epidemiology of leptospirosis: an Indian perspective. *J Foodborne Zoonotic Dis.* 2013;1(1):6-13.

42) Pilo P, Frey J, Vilei EM. Molecular mechanisms of pathogenicity of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* SC. *The Vet J.* 2007;174(3):513-521.

43) Dando SJ, Sweeney EL, Knox CL. *Ureaplasma*. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria.* 2015; pp. 1-30.

44) Razin S. Molecular properties of mollicutes: a synopsis. *Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology.* 1st ed; Elsevier; 1995; p. 483.

45) Bürki S, Frey J, Pilo P. Virulence, persistence and dissemination of *Mycoplasma bovis*. *Vet Microbiol.* 2015;179(1-2):15-22.

46) Ball H, Neill S, Ellis W, O'Brien J, Ferguson H. The isolation of mycoplasma from bovine fetuses and their dams. *British Veterinary Journal.* 1978;134(6):584-589.

47) Özgen EK, Yanmaz B, Ulucan M, Bağatır PŞ, Özmen M, Pütür EK. Investigation of *Mycoplasma bovis* and *Ureaplasma diversum* from Bovine Aborted Fetuses in Northeast Anatolia Region by PCR. *Bozok Vet Sci.* 2020;1(1-2):13-16.

48) Pfützner H, Sachse K. *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. *Rev Off Int Epizoot.* 1996;15(4):1477-1494.

49) Aphis U. *Mycoplasma* in Bulk Tank Milk on US Dairies. *Usda Aphis Veterinary Services Info Sheet.* 2003.

50) Kokkayil P, Dhawan B. Ureaplasma: current perspectives. *Indian J Med Microbiol* 2015;33(2):205-214.

51) Lingwood C, Quinn P, Wilansky S, Nutikka A, Ruhnke H, Miller R. Common sulfoglycolipid receptor for mycoplasmas involved in animal and human infertility. *Biol reprod.* 1990;43(4):694-697.

52) Britton AP, Miller RB, Ruhnke HL, Johnson WM. Protein A gold identification of ureaplasmas on the bovine zona pellucida. *Can J Vet Res* 1989;53(2):172.

53) Miller R, Chelmonska-Soyta A, Smits B, Foster R, Rosendal S. Ureaplasma diversum as a cause of reproductive disease in cattle. *Vet Clin North Am Food Anim* 1994;10(3):479-490.

54) Maunsell F, Woolums A, Francoz D, et al. Mycoplasma bovis infections in cattle. *J Vet Intern Med.* 2011;25(4):772-783.

55) Kumar A, Verma A, Rahal A. Mycoplasma bovis, a multi disease producing pathogen: an overview. *Asian J Anim Vet Adv.* 2011;6(6):537-546.

56) Cardoso MV, Blanchard A, Ferris S, Verlengia R, Timenetsky J, Da Cunha RAF. Detection of Ureaplasma diversum in cattle using a newly developed PCR-based detection assay. *Vet microbiol.* 2000;72(3-4):241-250.

57) Díaz J, Prieto A, López G, et al. Association of Ureaplasma diversum with reproductive disease in cattle. *New Zealand Vet J.* 2019;67(5):249-256.

58) Tramuta C, Lacerenza D, Zoppi S, et al. Development of a set of multiplex standard polymerase chain reaction assays for the identification of infectious agents from aborted bovine clinical samples. *J Vet Diagn Invest.* 2011;23(4):657-664.

59) Costa L, Snel G, Cristo T, et al. Trueperella pyogenes as an abortion cause in a cow-case report. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2019;71:1950-1954.

60) Rzewuska M, Kwiecień E, Chrobak-Chmiel D, Kizerwetter-Świda M, Stefańska I, Gieryńska M. Pathogenicity and virulence of Trueperella pyogenes: a review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2737.

61) Tamai IA, Mohammadzadeh A, Salehi TZ, Mahmoodi P. Genotypic characterization of a Trueperella pyogenes strain as a major causative agent of metritis, abortion and death in Bubalus bubalis. *Slov Vet Res.* 2020;57(1)

62) Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. Human infections with Actinomyces pyogenes (Corynebacterium pyogenes). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15(4):349-354.

63) Kasimanickam V, Owen K, Kasimanickam R. Detection of genes encoding multidrug resistance and biofilm virulence factor in uterine pathogenic bacteria in postpartum dairy cows. *Theriogenology.* 2016;85(2):173-179.

64) Smith BP. SL. Large animal internal medicine. Salmonellosis in ruminants. 4th edition; 2009; p.1872.

65) Soyer Y, Moreno Switt A, Davis M, et al. Salmonella enterica serotype 4, 5, 12: i:-, an emerging Salmonella serotype that represents multiple distinct clones. J Clin microbiol. 2009;47(11):3546-3556.

66) Peek SF, Mcguirk SM, Sweeney RW, Cummings KJ. Infectious diseases of the gastrointestinal tract. Rebhun's Diseases of Dairy Cattle. 2018:249-356.

67) Cummings KJ, Warnick LD, Elton M, Gröhn YT, McDonough PL, Siler JD. The effect of clinical outbreaks of salmonellosis on the prevalence of fecal Salmonella shedding among dairy cattle in New York. Foodborne Pathog Dis. 2010;7(7):815-823.

68) Holschbach CL, Peek SF. Salmonella in dairy cattle. Vet Clin North Am Food Anim. 2018;34(1):133-154.

69) Wathes C, Zaidan W, Pearson G, Hinton M, Todd N. Aerosol infection of calves and mice with Salmonella typhimurium. The Vet Rec. 1988;123(23):590-594.

70) McGuirk SM, Peek S. Salmonellosis in cattle: A review. America Association of Bovine Practitioners: 36th Annual Conference; Columbus, Ohio. September 15–17, 2003.

71) Yachison CA, Yoshida C, Robertson J, et al. The validation and implications of using whole genome sequencing as a replacement for traditional serotyping for a national Salmonella reference laboratory. Front microbiol. 2017;8:1044.

72) Zhang S, Yin Y, Jones MB, et al. Salmonella serotype determination utilizing high-throughput genome sequencing data. J clin microbiol. 2015;53(5):1685-1692.

73) Cummings KJ, Perkins GA, Khatibzadeh SM, Warnick LD, Altier C. Antimicrobial resistance trends among Salmonella isolates obtained from dairy cattle in the northeastern United States, 2004–2011. Foodborne pathogens and disease. 2013;10(4):353-361.

74) Wittenbrink M, Schoon H, Schoon D, Mansfeld R, Bisping W. Endometritis in cattle experimentally induced by Chlamydia psittaci. J Vet Med. 1993;40(1-10):437-450.

75) Borel N, Thoma R, Spaeni P, et al. Chlamydia-related abortions in cattle from Graubunden, Switzerland. Vet pathol. 2006;43(5):702-708.

76) Longbottom D, Coulter L. Animal chlamydioses and zoonotic implications. J Comp Pathol. 2003;128(4):217-244.

77) Rodolakis A, Salinas J, Papp J. Recent advances on ovine chlamydial abortion. *Vet Res.* 1998;29(3-4):275-288.

78) Pospischil A, Thoma R, Hilbe M, Grest P. Abortion in woman caused by caprine *Chlamydophila abortus* (*Chlamydia psittaci* serovar 1). *Swiss med wkly.* 2002;132(0506):64-64.

79) Baud D, Goy G, Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Greub G. Evidence of maternal–fetal transmission of *Parachlamydia acanthamoebae*. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(1):120.

80) Blumer S, Greub G, Waldvogel A, et al. *Waddlia*, *Parachlamydia* and *Chlamydiaceae* in bovine abortion. *Vet microbiol.* 2011;152(3-4):385-393.

81) Lamoth F, Pillonel T, Greub G. *Waddlia*: an emerging pathogen and a model organism to study the biology of chlamydiae. *Microbes infect.* 2015;17(11-12):732-737.

82) Wheelhouse N, Flockhart A, Aitchison K, et al. Experimental challenge of pregnant cattle with the putative abortifacient *Waddlia chondrophila*. *Sci rep.* 2016;6(1):37150.

83) Lienard J, Croxatto A, Aeby S, et al. Development of a new *Chlamydiales*-specific real-time PCR and its application to respiratory clinical samples. *J clin microbiol.* 2011;49(7):2637-2642.

84) Berri M, Rekiki A, Boumedine KS, Rodolakis A. Simultaneous differential detection of *Chlamydophila abortus*, *Chlamydophila pecorum* and *Coxiella burnetii* from aborted ruminant's clinical samples using multiplex PCR. *BMC microbiol.* 2009;9:1-8.

85) Yeni DK. Molecular diagnosis of neglected infectious agents 4 of heep and attle Abortions: The Prevalences of *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis* and *Chlamydophila abortus* at A Glance 2022;69(4):425-430.

86) Cutler SJ, Bouzid M, Cutler RR. Q fever. *J Infect.* 2007;54(4):313-318.

87) Guatteo R, Seegers H, Taurel A-F, Joly A, Beaudeau F. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a critical review. *Vet Microbiol.* 2011;149(1-2):1-16.

88) Ayan S, Erbaş O. Occupational diseases in veterinary medicine. *J Med Sci.* 2020;6:2

89) Psaroulaki A, Hadjichristodoulou C, Loukaidis F, et al. Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:576-586.

- 90) Maurin M, Raoult Df. Q fever. *Clin microbiol rev.* 1999;12(4):518-553.
- 91) Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *The Lancet.* 2006;367(9511):679-688.
- 92) Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology.* 2006;65(8):1516-1530.
- 93) Cantas H, Muwonge A, Sareyyupoglu B, Yardimci H, Skjerve E. Q fever abortions in ruminants and associated on-farm risk factors in northern Cyprus. *BMC Vet Res.* 2011;7(1):1-7.
- 94) To H, Htwe KK, Kako N, et al. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders. *J Vet Med Sci.* 1998;60(7):859-861.
- 95) Howe GB, Loveless BM, Norwood D, et al. Real-time PCR for the early detection and quantification of *Coxiella burnetii* as an alternative to the murine bioassay. *Mol Cell probes.* 2009;23(3-4):127-131.
- 96) Bowe DP, Wakeman DC. Tularemia and pregnancy: Report of a case. *J Am Med Assoc.* 1936;107(8):577-578.
- 97) O'Toole D, Williams ES, Woods LW, et al. Tularemia in range sheep: an overlooked syndrome? *J Vet Diagn invest.* 2008;20(4):508-513.
- 98) Ar S. Tularemia. Available at: <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php>.. Accessed March 16, 2019.
- 99) Buse HY, Morris BJ, Rice EW. Early detection of viable *Francisella tularensis* in environmental matrices by culture-based PCR. *BMC microbiol.* 2020;20(1):1-15.

BÖLÜM VIII

VETERİNER HEKİMLİKTE HEPATOSELLÜLER KARSİNOMAYA GENEL BAKIŞ

Overview of Hepatocellular Carcinoma in Veterinary Medicine

Ayşegül BULUT¹ & Mehmet Burak ATEŞ²

¹(Dokt. Öğr., Vet. Hek.), Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji
Anabilim Dalı, Konya, Türkiye,
E-mail: vetaysegulbulut@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0085-3586

²(Doç. Dr.), Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye,
E-mail: mehmetburakates@selcuk.edu.tr
ORCID: 0000-0003-1297-426X

1. Giriş

Kanser, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından bir tanesidir. Bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz bölünmesi, büyümesi ve farklılaşmasını denetim altında tutan genlerde mutasyonların oluşması ve yeni fenotipik özellik elde etmesi sonucu oluşur. Kazanılan yeni özellikler sonucu, hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalırlar. Kontrolsüz bir şekilde çoğalan kanser hücreleri çevre dokulara invazyon yaparak ve immün sistem hücrelerinden kaçarak metastazlara yol açar. Dünya çapında kanser vakalarının ve kansere bağlı ölüm oranlarının giderek artması, kansere yönelik tedavide daha etkili ve spesifik tedavilerin kullanımını gerektirmektedir. Kanser tedavileri arasında cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, hücre içi sinyal yollarının inhibisyonu, radyoterapi ve immünoterapi sayılabilir. Son dönemlerde kanser

terapileri standart tedavi protokollerinden ziyade spesifik-kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine doğru ilerlemektedir (1-2).

2. Hepatosellüler Karsinoma (HCC)

Hepatosellüler karsinoma; (HCC), viral hepatitin oldukça yüksek görüldüğü Afrika kıtasının güney bölümleri ve Uzak Doğu Asya ülkelerinde fazla görülen karaciğerin primer malign tümörüdür (3). Tüm kanserler arasında en sık görülen beşinci kanser iken en fazla ölüme sebep olan malign kanserler arasında üçüncü sırada yer alır. Her yıl 250.000'den fazla insan HCC sonucu hayatını kaybetmektedir (4). Erkeklerde 3,7 kat daha fazla gözlenir (5).

Hepatosellüler karsinom, birçok hayvan türünde bildirilen nadir görülen bir tümördür (6). HCC, en sık köpekler (7-8) ve sığırlar (9), daha az sıklıkla kediler (10-11), koyun, domuz, göbekli domuzlar (12), ve atlar (13) dahil olmak üzere tüm hayvan türlerinde görülür (14). Hepatik neoplazmalar sığırlarda tüm neoplazmaların %10'unu, koyunlarda %31'ini ve domuzlarda %4'ünü oluşturur (15). Cinsiyete bağlı bir insidans olduğuna dair net bir kanıt yoktur ve herhangi bir cins yatkınlığı tanımlanmamıştır (16). Köpeklere kıyasla, kedilerde HCC prevalansı daha düşüktür. Kedilerde ikinci en yaygın birincil karaciğer tümörü olarak kabul edilir ve ortalama 12 yaşında görülür (17-19). Diğer türlerde viral enfeksiyonlar ve HCC arasındaki ilişkiye rağmen (örneğin insanlarda hepatit B ve C ve dağ sıçanı hepatiti), kedilerde viral bir ilişki olduğuna dair kanıt yoktur (19). Kedi hepatobiliyer tümörlerinin klinik belirtileri genellikle spesifik değildir. Sığırlarda HCC'nin insidans verileri ve yaş dağılımı bilinmemektedir, çünkü çoğu vaka kesim sırasında elde edilmiştir (20).

2.1. Etiyoloji

HCC'nin coğrafi, cinsiyet ve yaş dağılımı tarafından belirlenen spesifik etiyolojik faktörleri vardır (21). Evcil hayvanlarda spontan oluşan HCC'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir (22-23). Bunun yanı sıra bakteriler parazitler, virüsler ve gibi nedenlerle oluşan kronik enfeksiyonlar, nitrozaminler ve aflatoksinler gibi kalıtsal veya kimyasal etkenlere maruz kalmak da tümör oluşumunda rol oynayabilir.

2.1.1. Hepatit B Virüsü

Bir DNA virüsü olan Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae familyasından, 10 adet genotipi bulunan kısmen çift zincirli ve zarflı bir virüstür. Parenteral,

horizontal, anneden yavruya, cinsel yol ve kan yoluyla bulaşma olmaktadır (24). Hepatit B virüsünün çeşitli viral promotörler için bir aktivatör olarak işlev gören X genomunun (HBx) hepatoselüler karsinom oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (25-26).

2.1.2. Hepatit C Virusu

Bir RNA virusu olan Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae ailesinde yer alan, tek sarmallı ve zarflı bir virüstür (27). HBV'den farklı olarak, HCV, RNA içeren bir virüstür ve bu nedenle konakçı genomuna entegre olamaz. HCV, karaciğer rejenerasyonu, hepatositlerin neoplastik transformasyonu ve malign klonların oluşmasını teşvik eden kromozomal instabiliteyi ve geri dönüşümsüz genetik / epigenetik değişiklikleri tetiklemektedir (28). HCV enfeksiyonunun HCC gelişme riskini 17 kata kadar artırdığı tahmin edilmektedir (29).

2.1.3. Aflatoksin B1

Aspergillus mantarlarının doğal bir ürünü olan aflatoksin maruziyeti ile HCC gelişimi arasında korelasyon bulunmaktadır. Aflatoksin ile kontamine olan besin maddelerinin tüketimi HCC insidansını arttırmaktadır (30-31). Aflatoksin B1 (AFB1), p53 geninin 249. kodonunda mutasyonlara neden olmaktadır (30). Bu mutasyon G:C'nin T:A'ya dönüşümü ile oluşmaktadır. AFB1'in kanserojenik etkisi, HBV enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. HBV enfeksiyonu HCC gelişim riskini 7 kat arttırırken, AFB1 maruziyeti HCC gelişim riskini 4 kat arttırmaktadır. AFB1 ve HBV kombinasyonunun HCC gelişim riskini 60 kat arttırdığı bildirilmiştir (32-33).

2.1.4. Obezite ve Diyabet

Obezite ve diyabet, kanser gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasındadır. Beden kitle indeksi 25-30 kg/m² olan bireylerde HCC gelişim riski 1.17, >30 kg/m² olan bireylerde ise 1.89'dur (34).

2.1.5. Non-Alkolik Steatohepatit (NASH)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NASH), hepatositlerin sitoplazmasında keskin kenarlı vakuoller, karaciğer paransiminde yangisel infiltrasyon, bazı vakalarda Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozisin

bulunduğu bir hastalıktır (35). Steatohepatit, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının bir alt grubudur. Çoğunlukla obezite, diyabet ve metabolik sendromu olan bireylerde görülür. HCC gelişimi ile steatohepatit arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (36). NASH ciddi bir durumdur ve etkilenen hastaların yaklaşık dörtte birinde siroz gelişir ve bu da HCC oluşum riskini artırır (37).

2.1.6. Hemokromatozis ve Diğer Kalıtsal Hastalıklar

Herediter hemokromatoz (HH), karaciğer, pankreas, kalp, eklemler ve hipofiz bezinin parankimal hücrelerinde aşırı diyetsel demir emilimi ve ardından birikmesi ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (38-39). HH, hücre yüzeyinde yer alan HFE geninin mutasyonuna bağlı olarak karaciğerde hepatositlerin sitoplazmalarında fazla miktarda demir birikmesi ile seyreden ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmalara yol açan bir hastalıktır. Yapılan bir araştırmaya göre HH'li bireylerde HCC gelişim riski sağlıklı bireylerden 23 kat daha fazla bulunmuştur (40).

Porfirialar, hemoglobin sentezinde rol alan enzimlerdeki bozukluk ya da eksiklik sonucunda ortaya çıkan bir metabolik hastalıktır. Doğuştan ya da kazanılmış bu bozukluk sonucu oluşan toksik ürünler karaciğer, göz ve deri gibi çeşitli dokularda birikir (41-42). Akut intermittan porfiriya ve porfiriya cutanea tarda HCC gelişim riskini arttırmaktadır (43).

α 1-antitripsin (AAT) eksikliği, dünya çapında yaklaşık 3.4 milyon kişiyi etkileyen, klinik olarak erken başlangıçlı amfizem ve karaciğer hastalığı ile karakterize genetik bir hastalıktır (44). Homozigot α 1-antitripsin yetersizliği bulunan çocuklarda genetik karaciğer hastalığı, siroz ve HCC gelişim riski belirgin olarak artmaktadır (33).

2.2. Hepatosellüler Karsinoma Patolojisi

1995 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (IWP), nodüler lezyonları displastik odak, büyük rejeneratif nodüller, displastik nodüller, yüksek dereceli displastik nodüller ve küçük HCC olarak sınıflandırmıştır (33-45-46).

2.2.1. Displastik Odak (DO)

Histopatolojik olarak küçük hücre değişikliği gösteren, malignite için kesin histolojik kriterler olmaksızın çapı 1 mm'den küçük mikroskobik hepatosit kümesi olarak tanımlanan lezyonlardır. Displastik odaklar (DO), sirozda sık görülür ve çok sayıdadır (47-48). Radyolojik görüntüleme bulgu

vermezler. Genellikle karaciğer biyopsilerinde ve rezeksiyonlarda rastlantısal olarak saptanırlar. DO'da, odağı oluşturan hücrelerde minimalden şiddetliye kadar değişen nükleer atipi görülür. Hepatositlerde atrofi, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, çekirdekte hafif pleomorfizm ve hiperkromazi ve sitoplazmik bazofili gözlenir. Sitoplazmada değişik miktarlarda yağ veya glikojen vakuelleri bulundurulur. Proliferasyon oranı yüksek, apoptoz oranı düşük olduğu için premalign lezyonlar olarak kabul edilirler. Ana hücre grubuna göre küçük hücre değişikliği ve büyük hücre değişikliği olarak iki alt gruba ayrılır. HCC'nin morfolojik olarak tanınabilen en küçük öncü lezyonu olan küçük hücreli DO, hepatokarsinogenezde ilk meydana gelen değişikliktir. Hepatositlerde hem çekirdekte hem de sitoplazmada büyüme görülür. Nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi gösteren, büyük çekirdekli, normal nükleus ve sitoplazma oranına sahip hepatositlerden oluşur. Büyük hücre değişikliği normal nükleositoplazmik oran, düşük proliferasyon yeteneği ve yüksek apoptotik aktivite nedeniyle HCC için öncü bir lezyon olarak kabul edilmez. Hücre yüzeyinde HBV antijeni taşıyan hücrelerde de meydana gelebilen büyük hücre değişikliğinin kronik hasar ve yaşlanmaya bağlı oluşan reaktif bir değişiklik olabileceği düşünülmektedir. Küçük hücre değişikliği HCC gibi genetik farklılıklara sahip olduğundan daha çok önem arz etmektedir (45-47-49-51).

2.2.2. Displastik Nodül (DN)

Çoğunlukla sirotik zeminde oluşan displastik Nodüller (DN) sirotik olmayan zeminde de görülebilir. Sağlıklı karaciğer parankiminden renk, kıvam ve boyut olarak farklılık gösterirler. Genellikle 15 mm'den küçük, sınırları düzgün lezyonlardır. Bir adet veya birden fazla sayıda olabilirler. DN'ler, sirozlu karaciğerlerde HCC oluşumunda bir ara basamak olarak görülen premalign lezyonlardır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile saptanabilirler (33-50).

Düşük dereceli displastik nodüller (DDDN), etrafında bulunan fibröz skar varlığıyla sirotik zeminden ayrılan prekanseröz lezyondur. Histopatolojik incelemede, hafif atipinin gözlemediği, çekirdek/sitoplazma oranında değişikliğin olmadığı ya da hafif artışın bulunduğu ve mitotik figürlerin gözlenmediği hücre sayısında artış ile karakterizedir. Gerçek kapsül içermez. Sitoplazmalarında hemosiderin, bakır ve yağ birikimi olabilir. DDDN, hafif atipi göstermesi nedeniyle büyük rejeneratif nodül olarak kabul edilir ve bu nodüllerin malign karakter kazanma olasılığı oldukça azdır (33-52).

Yüksek dereceli displastik nodül (YDDN), bir odak halinde veya yaygın olarak küçük hücre değişikliği gösteren kapsülsüz lezyonlardır. Atipik hücre

özellikleri gösterirler. Sirotik zeminden belli belirsiz şekilde ayrılırlar. HCC'yi anımsatabilecek yapısal özelliklere sahip olmasına karşın HCC tanısı için yeterli değildir. Histopatolojik olarak, hafif nükleer atipi, sitoplazmik bazofili, N/S oranında artış ve en az iki hücreden oluşan hepatosit kordonları görülür. YDDN'de hücre yoğunluğu çevre dokulardan 2 kata kadar fazla olabilir. HCC gelişme olasılığı DDDN'den daha fazladır (33-47). Sitoplazmanın bazofilik boyanması, artmış çekirdek-sitoplazma oranı ve hiperkromazi gibi hücre çoğalmasının belirtisi olan özellikler ile hepatositlerin sitoplazmalarında keskin kenarlı yağ vakuelleri ve Mallory cisimcikleri görülebilir. YDDN'nin DDDN'den ayrımında bu özellikler kullanılır (53).

2.2.3. Erken HCC

Genellikle 2 cm'den küçük çaplı (1-1.5 cm), sınırları belirgin olmayan nodüler yapılı ve makroskobik incelemede tespit edilebilen en küçük HCC'dir. Erken HCC, artan N/S oranı, sitoplazmanın bazofilik veya eozinofilik boyanma yoğunluğunun artması, ince trabeküler yapılar içermesi gibi farklı histolojik özelliklerin kombinasyonları ile karakterizedir. Tümör dokusu asiner veya psödoglandüler yapılar ihtiva eder. Genellikle iyi differansiye (D1) tümörlerdir ve hipovaskülerdir. Sitolojik ve yapısal atipileri hafif düzeydedir. Sitoplazmalarında büyük damlalı yağlanma gözlenir (%40'ında daha azında). Yağlanmanın nedeni kısmen venöz damarlarla beslenen tümör dokusunda neoarteriyelizasyonun tamamlanmamış olmasıdır. Erken HCC'lerde hücre yoğunluğu çevredeki karaciğer dokusundan birkaç kat fazladır. Çoğu erken HCC, silik düzensiz konturlu olup kapsülü bulunmaz. Tümörün stroması, sinüzoid benzeri boşluklardan oluşur. Bu boşluklar tek tabakalı endotel hücreleriyle döşelidir. Histopatolojik olarak iyi diferansiye küçük hücrelerden oluşmaktadır. Neoplazik hücrelerin, tümör içindeki portal alanlara veya septaya invazyonunun varlığı (stromal invazyon), nodülün erken evre HCC olduğunun bir göstergesidir. Bu lezyon, diğer dokulardaki 'in situ' karsinom veya mikroinvaziv karsinom ile eşdeğerdir. Büyük damar invazyonu ve metastaz görülmemesi erken HCC seyrinin ileri küçük HCC'den iyi olmasının esas nedenidir. Erken HCC'nin YDDN'den ve ileri küçük HCC'den ayrımı güçtür. Stromal invazyon varlığı ile kesin tanı konulabilir. İmmünohistokimyasal olarak, glipikan 3 (GP3), glutamin sentetaz (GS) ve ısı-şok proteini 70 (HSP70) kullanılır. Bu işaretleyicilerden en az ikisinin pozitif reaksiyon vermesi lezyonun erken HCC olduğunu gösterir (33-54-57).

2.2.4. İleri HCC

İlerlemiş HCC, erken HCC'den gelişebileceği gibi displastik odaktan veya displastik nodülden de gelişebilir. Çoğu ilerlemiş HCC 2 cm'den büyük olmasına rağmen ilk aşamalarda erken HCC gibi 2 cm'den küçük olabilir. İlerlemiş HCC kendi içinde küçük HCC ve klasik HCC olmak üzere ikiye ayrılır. Küçük HCC, belirgin nodüler yapı, iyi sınırlı, 2 cm'den küçük ve genellikle orta derecede differansiye (D2) bir lezyondur. Tümör hücreleri nodül içerisinde çoğalarak çevre dokulara doğru genişlemeye yol açarlar. Bu da makroskopik incelemede veya radyolojik görüntülemelerde nodül içi nodül görünümüne yol açar. Tümör hücrelerinin periferde doğru genişlemesi sırasında sağlıklı karaciğer dokusu da zarar görür. Tümör hücreleri trabekül adı verilen sinüzoid benzeri boşluklar içeren bölmecikler oluşturur ve stroması endotel hücreleriyle döşelidir (55). Klasik HCC, sirotik veya non-sirotik karaciğer dokusunda oluşabilen 2 cm'den büyük nodüler yapı tümörlerdir. Psödokapsüllü ya da kapsülsüz olabilir. Normal karaciğer dokusundan daha yumuşak kıvamlıdır. Makroskopik olarak diffüz, masif ve nodüler olmak üzere üç tip tanımlanmıştır (33). Nodüler tip, iyi sınırlı tek ya da birden çok nodülden oluşabilir. Sıklıkla belirgin bir fibröz kapsül ile çevrelenmiştir (58). Masif tip, nodüler tipin ileri derecede büyüyerek oluşturduğu düzensiz sınırları olan büyük bir tümördür. Diffüz tip HCC'ler ise karaciğerin bir lobunda ya da tüm loblarında birden fazla sayıda nodüllerin bulunduğu tiptir. Diffüz tip HCC makroskopik incelemede siroz ile benzerlik gösterir ve sirozdan ayrımı zordur. İleri HCC'ler histopatolojik olarak, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre iyi, orta derece, az ve andifferansiye olmak üzere dört farklı derecede incelenirler (59).

2.3. Hepatosellüler Karsinoma Çeşitleri

Trabeküler HCC: Evcil hayvanlarda en sık görülen formdur. Tümör hücreleri değişik büyüklüklerde trabekül (bölmecik) oluşturur. Neoplastik trabeküllerde histolojik yapı normal karaciğer dokusuna benzer. Trabeküller tümör dokusu içinde farklı kalınlıkladırlar, az miktarda bağdoku içerebilir. Geniş trabeküllerin ortasında nekrotik doku bulunabilir. Bazı vakalarda trabekülleri birbirinden ayıran içleri kanla veya serumla dolu kavernöz boşluklar mevcuttur ve sinüzoidler genişlemiştir (14).

Psödoglandüler HCC: Tümör hücrelerinin oluşturduğu basit asiniler ile karakterizedir. Çeşitli büyüklükte lümenleri vardır ve bu lümenler protein içeren sıvı ihtiva edebilirler.

Solid HCC: Katı (solid) HCC, genellikle pleomorfik neoplastik hepatositlerden oluşur ve genişlemiş sinüzoidler içermez. Hepatositlerin sitoplazmasında bol miktarda glikojen ve değişen oranlarda yağ vakuolü bulunur ve organel sayılarında belirgin oranda azalma gözlenir.

Berrak Hücreli HCC: Çoğunlukla kapsülüdür. Hepatositler sitoplazmalarında fazla miktarda glikojen veya yağ vakuolleri içerir. Bu vakuoller rutin histopatolojik boyamalarda hematoksilen-eozin ile boyanmazlar ve hepatositlerin sitoplazmaları beyaz renkte görünür. Bu nedenle bu tümör tipine berrak hücreli HCC denilmektedir. Berrak hücreli HCC tanısı konulabilmesi için tümör kitlesinin %50'den fazla berrak hücre içermesi gerekmektedir (60).

Skiröz HCC: HCC'nin nadir görülen bir histopatolojik tipidir. Histopatolojik incelemede tümör dokusunda trabeküllerin farklı derecelerde atrofisi ile karakterizedir. İyi bir prognoza sahiptir. (61). Tümör hücrelerinin oluşturduğu kordların gömülü olduğu yoğun bir bağ dokuya sahiptir (62-63). Multinodüler bir yapıdadır. Etrafında fibröz kapsül bulunmaz ve nekrozlara fazla rastlanmaz (64). Tümör dokusunun içinde portal yollar ve lenfositik infiltrasyonlar mevcuttur (65-66).

Fibrolameller HCC: Klasik HCC'nin nadir bir türüdür. Siroz ve kronik hepatit gibi HCC risk faktörlerinin yokluğunda, sağlıklı karaciğer dokusunda görülür. Çoğunlukla karaciğerin sol lobunda yerleşim gösterir. Karakteristik olarak keskin sınırlı soliter bir kitledir. Histopatolojik olarak, kalın bantlar halinde, granüler ve eozinofilik sitoplazmalı, fibröz stroma ile çevrili ve iyi diferansiye hücrelerden oluşur. Tümörün merkezinde skar ve kalsifikasyonun olması tanı için önemlidir (67-70).

Lenfoepitelyoma Benzeri HCC: Tümörün stromasındaki hücrelerin çoğunu lenfositler oluşturur. Nötrofil granüositler, makrofajlar, dev hücreleri ve plazma hücreleri de görülebilir. Operasyondan sonra iyi bir prognoza sahiptir (71).

Sarkomatoid HCC: İğsi hücreler veya tuhaf görünümlü anaplastik dev hücrelerden oluşan nadir görülen bir türdür. Metastaz riski yüksektir ve kötü prognoza sahiptir. Trabeküler HCC ile sarkomatoid komponent arasında geçişler gösterir. (72-74).

Steatohepatitik HCC: Yeni tanımlanmış bir HCC varyantıdır ve tanısı zordur. Tümör dokusunda yangı ve fibrozis görülür. Pleomorfik hücrelerde balonlaşma, makroveziküler steatoz ve Mallory cisimleri gözlenir. Kronik hepatit C enfeksiyonu sonucu şekillenen sirotik zeminde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı/steatohepatit ile ilişkilidir (33-75).

2.4. Hepatosellüler Karsinomada Tanı

Spesifik patognomonik belirtilerin olmaması ve karaciğerin birçok fonksiyonunun bulunması nedeniyle HCC tanısı gecikir (76-77). Tümör boyutunun büyük olması, vasküler invazyonun varlığı, karaciğerin fonksiyonel durumun bozulması ve lenf düğümlerinin ve/veya metastazın varlığı kötü prognozun göstergesi olarak kabul edilir (78-79). Geleneksel biyokimyasal testler, HCC ve metastazlarını ayırt edemez, bu nedenle rutin testlerin tanıda çok az faydası vardır. Küçük nodüllerde kesin teşhis koymak zordur ancak kritik öneme sahiptir. Erken ve kesin tanının yolu, yüksek riskli hastalarda 6 ayda bir düzenli ultrason (USG) kontrolleridir.

2001 yılında, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ilk olarak HCC tanısı için non-invaziv teşhis yöntemlerinden görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar verilerinin bir arada kullanılmasını önermiştir. Bu kılavuza göre, ultrasonografi ile sirotik karaciğerde ebatı 20 mm'den büyük nodül ile, tek radyolojik görüntüleme veya iki değişik kontrast maddeyle yapılan görüntülemede HCC için tipik görünüm varlığı ve alfa-fetoprotein (AFP) seviyesinin 400 ng/ml'den fazla olduğu durumlarda HCC teşhisi konulabilir (80). 2005 yılı kılavuzlarında EASL ve Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD), kontrastlı görüntüleme yöntemlerinde kullanılan kontrast maddenin lezyonlu bölgede arteriyel tutulumu ve venöz kontrast kaybının olmasını HCC teşhisi için tipik bulgular olarak kabul etmişlerdir (81). Son olarak AASLD'nin 2010 kılavuzuna göre, ultrason ile tespit edilen 1 cm'den küçük lezyonların 3-6 ayda bir düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir. 1 cm'den büyük nodüllerin teşhisi ise kontrastlı MRG ile konulmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden bir tanesinin yetersiz olduğu durumlarda diğer yöntemler kullanılmalı ya da biyopsi ile teşhise gidilmelidir (82).

Sirotik zeminde yapılan USG görüntülemesinde 1-2 cm boyutlarında nodül tespit edilmesi halinde ileri tanı yöntemlerinden iki farklı dinamik tetkik (BT, kontrastlı USG/MRI) uygulanmalıdır. İki farklı tanı yöntemi sonucunda nodül HCC'nin karakteristik özelliklerine sahip ise tedavisine başlanmalıdır. Bulgular HCC'nin tipik özellikleriyle uyum sağlamıyorsa kesin teşhis için nodülden biyopsi örneği alınmalıdır. Nodülün büyüklüğü 2 cm'den fazla, dinamik görüntüleme yöntemleri sonucunda elde edilen bulgular HCC'nin karakteristik özellikleri ile uyumlu ise ve serum AFP değeri 200 ng/mL'den yüksek ise biyopsiye ihtiyaç yoktur. Fakat, görüntüleme yöntemlerinde vasküler profil HCC için özgün değilse ya da non-sirotik zeminde nodül tespit edilir ise

biyopsi gerekmektedir. Biyopsi örneği negatif sonuçlanan hastalar 3-6 aylık periyodlarla nodülün küçülmesi, büyümesi ya da HCC'ye ilerleyebilmesi gibi ihtimaller doğrultusunda USG ya da BT ile takip edilmelidir. Eğer nodülde büyüme veya HCC yönünden karakteristik değişiklikler saptanırsa biyopsinin yinelenmesi tavsiye edilmektedir (83).

HCC'de tanı amaçlı çoğunlukla serum AFP değerlerine başvurulmaktadır. Serum AFP değerinin 500 ng/ml'den fazla olması HCC'nin kesin teşhisi için yeterlidir. Fakat AFP değeri düşük bireylerde kesin teşhis için görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (84-85). Küçük çaplı tümöre sahip hastalarda AFP değeri normal olabilmektedir (84). Cerrahi rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilen kişilerde hastalığın seyrinin kontrolü için de serum AFP değeri kullanılmaktadır. Karaciğer nakli sonrası AFP değerinin 1000 mcg/L'nin üzerinde ölçülmesi nüks riskinin çok yüksek olduğunu gösterir (86).

Des-gamma-carboxy prothrombin (DKP), karaciğerde üretilen anormal bir proteindir. HCC'li bireylerde serum DKP seviyeleri yükselir ve HCC için spesifik bir belirteçtir (87-89).

Alfa-1-fukosidaz (AFU), sağlıklı bireylerin serumunda bulunan lizozomal bir enzimdir. HCC'li bireylerde serum AFU düzeylerinde artış gözlenir (90). AFU ve AFP kombinasyonları ile yapılan testlerde yaklaşık %99.1 oranında tanısal doğruluğa sahiptir (91-92).

Transforming büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), tümör hücreleri tarafından büyük miktarlarda salgılanan bir sitokindir (93). HCC'li hastalarda serum TGF- β 1 seviyelerinin, sağlıklı yetişkinlere ve kronik karaciğer hastalığı olan kişilere kıyasla yükseldiği gösterilmiştir. (94).

Golgi protein 73 (GP73) HCC'de aşırı eksprese edilen tip II golgi spesifik membran proteindir. GP73'ün %76,9'luk tanısal duyarlılığa sahip olduğu ve önemli bir tanısal biyobelirteç olabileceğini iddia edilmiştir (95).

2.5. Hepatosellüler Karsinomada Evreleme

HCC teşhisi konulmuş hastalarda en iyi tedavi yönteminin seçilebilmesi için öncelikle kanser doğru evrelendirilmelidir. Kanser evrelendirilmesi amacıyla kullanılan birçok sistem bulunmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan skorlama sistemleri TNM, Okuda ve Barcelona-Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemidir (96-97).

TNM, kanseri evrelemek için en fazla kullanılan sistemdir. TNM sisteminde T (tümör), N (lenf düğümü) ve M (metastaz) harfleri ile sayısal değerler birlikte

kullanılarak evreleme yapılmaktadır. T harfinden sonra gelen sayı tümör dokusunun boyutunu tanımlar. T değeri ne kadar fazla ise tümör dokusu o kadar büyüktür. Karaciğer transplantasyonu olan hastalarda nakil sonrası tedavinin seyrinin belirlenmesinde en önemli yöntem olduğu kabul edilir. TNM evreleme sistemi, karaciğer rezeksiyonu veya transplantasyonu yapılan hastalarda prediktif değeri kanıtlanmış tek evreleme sistemidir (98-101).

Okuda sistemi, karaciğer sirozunun şiddetini gösteren serum albümin, asit durumu ve bilirubin değerleriyle tümör büyüklüğünü çok geniş bir alanda değerlendirilmektedir (102). Okuda evrelemesinde vasküler invazyon ya da lenf yumrularına metastaz varlığı tespit edilememektedir.

Barcelona-Klinik Karaciğer Kanseri Evreleme Sistemi (BCLC), HCC'nin evrenmesinde kullanılan sistemler arasında tedavi öneren tek sınıflama sistemidir. BCLC evreleme sistemi, HCC tedavisinde en doğru yöntemin belirlenmesi için geliştirilmiştir. Bu sistemde hastalar 5 farklı evrede değerlendirilmektedir. Evreler 0, A, B, C ve D olarak sınıflandırılır.

Stage 0: Tümör büyüklüğü 2 cm'den küçüktür. Karaciğer fonksiyonları henüz bozulmamıştır (Child-Pugh A) ve hastanın genel sağlık durumu iyidir. Vasküler invazyonun olmadığı çok erken evre HCC'dir. Bu evredeki bir hasta için cerrahi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu ve perkütan ablasyon tedavileri önerilir. Rezeksiyon ya da transplantasyon tedavilerinden sonra %80-90 oranında hastalık şekillenmeden hayatta kalım süresi 5 yıldır (33-103-105).

Stage A: Tümör dokusu 2-5 cm arasında değişen büyüklüktedir. Bir adet veya en büyüğü 3 cm olan 3 adet nodülü olan erken evre HCC'dir (Child A-B). Tedavi edilmediğinde ortalama yaşam süresi yaklaşık 36 ay kadardır. Bu evredeki hastalar için cerrahi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu ve bölgesel ablatif tedaviler uygun görülür. Tedavi sonrası hastaların %50-70'inde hastaliksız hayatta kalma süresi 5 yıldır.

Stage B: Orta evre HCC'dir. Child A-B ile non-invaziv birden fazla nodüle sahip asemptomatik HCC grubudur. Tedavi edilmediğinde ortalama hayatta kalma süresi 16 aydır. Kemoembolizasyon tedavisiyle yaşam süresi 19-20 ay kadar uzayabilmektedir.

Stage C: Tümör ile ilişkili bulguların gözleendiği ileri evre HCC'dir. Tümör çevresindeki damarlara invazyon veya lenf düğümü metastazının bulunduğu evredir. Ortalama yaşam süresi 6 aydır. Bu evredeki hastalarda bir multikinaz reseptör inhibitörü olan sorafenib ile tedavi önerilmektedir. Sorafenib ortalama yaşam süresini 9.5 ay uzatmaktadır.

Stage D: Tümör ile ilişkili bulguların belirgin olduğu evredir. Hastanın genel durumu kötüdür ve ortalama yaşam süresi 3-4 ay kadardır. Bu evredeki hastalara semptomatik tedaviler uygulanır (33-106-107).

2.6. Hepatosellüler Karsinomada Tedavi

2.6.1. Cerrahi Rezeksiyon

Tek nodüler lezyonu olan ve sirozu olmayan hastalarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ancak sirozlu hastalar için de uygun bir yöntem olabilir. Tümör nükslerinin çoğu, ameliyattan sonraki ilk 3 yıl içinde meydana gelir ve nüks riskini azaltan etkili bir neoadjuvan veya adjuvan tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Nüks eden tümörlerin tedavisinde; nodül bir tane ise cerrahi rezeksiyon yeniden denenebilir fakat nüks genellikle primer tümörün intrahepatik yayılımı sonucu oluştuğu için birçok hastada multifokal nodüler lezyonlar gözlenir. Bu gibi durumlarda tedavi yöntemi olarak karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir (108-116).

2.6.2. Karaciğer Transplantasyonu

HCC hastalarında en etkin tedavi karaciğer naklidir. Nakil sonrası hastaların %8-17'sinde nüks meydana gelebilir. Karaciğer nakli sonrası optimum nüksüz sağkalım oranının öngörüldüğü, makroinvazyonun görülmediği, boyutu 5 cm'den küçük 1 nodül veya en büyüğü 3 cm'e ulaşan 3 farklı nodül bulunması halinde karaciğer nakli önerilmektedir (104-117).

2.6.3. Perkütan Ablasyon Tedavisi

Perkütan ablasyon, tümör dokusuna kimyasal madde ya da sıcaklık uygulanması esasına dayanan bir tedavidir. Kimyasal ajan olarak etanol ve asetik asit kullanılırken, sıcaklık uygulamaları olarak ise lazer, radyofrekans ve kriyoterapi kullanılır. Perkütan ablasyon tedavisi cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonuna uygun olmayan hastalar için iyi bir tedavi yöntemidir (80). Etanol uygulaması en iyi sonuç alınan yöntemdir (118-119). RFA ile kıyaslandığında uygulaması basit ve ucuz bir yöntemdir fakat nüks olasılığı daha fazladır. Asetik asit de etanol gibi uygulanan başka bir kimyasal maddedir. Asetik asit kullanımı ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (120-121).

2.6.4. Radyofrekans Ablasyon (RFA)

RFA, tümör dokusuna radyofrekans termal enerjinin lokal olarak uygulanmasını esasına dayanır. RFA, rezeksiyon için uygun olmayan hastalarda tedavi seçeneğidir. Her boyuttaki tümörlerde kullanılabilir fakat 4 cm'den küçük boyuttaki tek lezyonda iyi sonuçlar elde edilir. RFA ayrıca karaciğer transplantasyonunu bekleyen hastalarda “köprü” tedavisi olarak da kullanılmıştır (122).

2.6.5. Trans-Arteriyel Embolizasyon-Kemoembolizasyon

Tümörü besleyen arterin tıkanmasıyla tümör dokusu içinde nekroz oluşturulma işlemine transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) denir. TACE, rezeksiyona uygun olmayan veya multifokal HCC'li hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir (123). TACE prosedürü, hepatic arterin femoral arter yoluyla kateterizasyonu prensibine dayanır. TACE, 5 cm'den büyük, çok sayıda nodül varlığında ve rezeksiyona uygun olmayan kitleler için en uygun tedavidir (119-120).

2.6.6. İmmünoterapi

İmmünoterapi, kanser de dahil olmak üzere bir grup hastalıkla savaşmak için canlılığın bağışıklık sisteminin belirli kısımlarının kullanıldığı bir tedavi şeklidir. Tek başına ya da diğer tedavi yöntemleriyle beraber kullanılabilir. Kanser immünoterapisinin amacı, kanser hücreleri tarafından çeşitli yollarla baskılanan bağışıklık sistemi hücrelerini yeniden aktif hale getirmek ve tümör hücrelerini aktif hale getirilmiş bağışıklık hücreleri tarafından tanınır hale getirmektir (124).

3. Sonuç

Hepatosellüler karsinoma (HCC), tüm dünyada her yıl binlerce insanın ölümüne neden olan karaciğerin agresif bir tümörüdür. Hayvanlarda primer hepatosellüler tümörler nadir görülmektedir. HCC, hayvanlarda en çok köpeklerde görülürken kedi, sığır ve domuzlarda daha seyrek görülmektedir. Seyri sırasında belirgin bir semptom vermediği için çoğu zaman geç evrede tanı alır. Sığır ve koyunlarda daha çok kesim sırasında karşılaşılır. Son yıllarda yapılan çalışmalar kedilerde kronik Hepatit B enfeksiyonu sonucu HCC

oluşturduğunu ortaya koymuştur. Kronik hepatitli hastalarda belirli aralıklarla HCC yönünden kanser taraması yapılması durumunda erken teşhis edilebilmektedir. Yukarıda bahsedilen tedavi yöntemlerinin başarı oranları hastalığın erken ve ileri dönemlerinde değişkenlik göstermektedir. Köpeklerde karaciğer lobektomisi önerilen tedavi yöntemidir. Cerrahi rezeksiyon sonrası prognozun iyi olduğu bildirilmektedir. Küratif tedavi yöntemlerinde nüks oranı yüksektir. Non-küratif tedavilerde amaç yaşam süresini uzatmaktır. Tedavi yöntemlerindeki başarı oranları sınırlıdır. Bu nedenle daha efektif tedavi için mevcut yöntemlerin iyileştirilmesine ve yeni yöntemler geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Futreal PA, Kasprzyk A, Birney E, Mullikin JC, Wooster R, Stratton MR. Cancer and genomics. *Nature*. 2001;409(6822):850-852.
2. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nature reviews cancer*. 2012;12(4):237-251.
3. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):529-538.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer*. 2001;94(2):153-156.
5. O'Connor S, Ward J, Watson M, Momin B, Richardson L. Hepatocellular carcinoma-United States, 2001-2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010;59(17):517-520.
6. Ateş Mb, Tuzcu M, Ortatatlı M. Histopathological Characterization Of Hepatocellular Carcinoma In A Dog. Latin American Conference On Natural And Applied Sciences. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México, November 5-6, 2021.
7. Trigo F, Thompson H, Breeze R, Nash A. The pathology of liver tumours in the dog. *Journal of comparative pathology*. 1982;92(1):21-39.
8. Patnaik A, Hurvitz A, Lieberman P. Canine hepatic neoplasms: a clinicopathologic study. *Veterinary Pathology*. 1980;17(5):553-564.
9. Anderson LJ, Sandison A. Tumors of the liver in cattle, sheep and pigs. *Cancer*. 1968;21(2):289-301.
10. Post G, Patnaik A. Nonhematopoietic hepatic neoplasms in cats: 21 cases (1983-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1992;201(7):1080-1082.

11. Patnaik A. A morphologic and immunocytochemical study of hepatic neoplasms in cats. *Veterinary Pathology*. 1992;29(5):405-415.
12. Monlux A, Anderson W, Davis C. A survey of tumors occurring in cattle, sheep, and swine. *American Journal of Veterinary Research*. 1956;17:646-677.
13. Beeler-Marfisi J, Arroyo L, Caswell JL, DeLay J, Bienzle D. Equine primary liver tumors: a case series and review of the literature. *Journal of veterinary diagnostic investigation*. 2010;22(2):174-183.
14. Meuten DJ. *Tumors in domestic animals*. John Wiley & Sons; 2020, p: 607-615.
15. Haddad JL, Habecker PL. Hepatocellular carcinomas in Vietnamese pot-bellied pigs (*Sus scrofa*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2012;24(6):1047-1051.
16. van Sprundel RG, van den Ingh TS, Desmet VJ, et al. Keratin 19 marks poor differentiation and a more aggressive behaviour in canine and human hepatocellular tumours. *Comparative hepatology*. 2010;9(1):1-11.
17. Lawrence HJ, Erb HN, Harvey HJ. Nonlymphomatous hepatobiliary masses in cats: 41 cases (1972 to 1991). *Veterinary surgery*. 1994;23(5):365-368.
18. Marconato L, Albanese F, Viacava P, Marchetti V, Abramo F. Paraneoplastic alopecia associated with hepatocellular carcinoma in a cat. *Veterinary dermatology*. 2007;18(4):267-271.
19. MacEwen EG, Withrow SJ. *Small animal clinical oncology*. WB Saunders; 2001.
20. Jeong W, Do S, Sohn M, et al. Hepatocellular carcinoma with metastasis to the spleen in a Holstein cow. *Veterinary pathology*. 2005;42(2):230-232.
21. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273. e1.
22. Kato H, Nakamura M, Muramatsu M, Orito E, Ueda R, Mizokami M. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: two case reports and a literature review. *Hepatology research*. 2004;29(3):180-190.
23. Huz JI, Melis M, Sarpel U. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is most often associated with tumour hypoxia or a systemic inflammatory response. *Hpb*. 2012;14(8):500-505.
24. Uysal RC, Çelik BY, Tercan U, Arslantaş D. Hepatit B & Hepatit C Enfeksiyonları. *Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi*. 2(2):108-112.
25. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. *Medical Microbiology*, Mosby, St. Louis, Mosby 2002; 366. 1998;377

26. Jindal A, Thadi A, Shailubhai K. Hepatocellular carcinoma: etiology and current and future drugs. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2019;9(2):221-232.

27. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-327.

28. Vescovo T, Refolo G, Vitagliano G, Fimia GM, Piacentini M. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(10):853-861.

29. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *Journal of hepatology*. 2009;51(4):810-820.

30. Chuang S-C, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer letters*. 2009;286(1):9-14.

31. Humans IWGotEoCRt, Cancer IAfRo. *Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene*. vol 82. World Health Organization; 2002.

32. Qian G-S, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1994;3(1):3-10.

33. Yıldırım Ç. *Hepatosellüler karsinom tanılı sirotik hastalarda karaciğer sirozu etyolojisinin sürviye etkisi* (2015). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi, Bursa.

34. Larsson S, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *British journal of cancer*. 2007;97(7):1005-1008.

35. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroentoloji*. 2011;15(98-106)

36. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-923.

37. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *International journal of cancer*. 2011;128(10):2436-2443.

38. Feder J, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature genetics*. 1996;13(4):399-408.

39. Consortium UH. A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. *Gut*. 1997;41(6):841-844.

40. Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, Cono J, Parrish RG. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of multiple-cause mortality data. *Annals of Internal Medicine*. 1998;129(11_Part_2):946-953.

41. Sezgin G, Maltepe Üniversitesi TF, Demirhan Erdemir A. Porfirinin tıp tarihindeki yeri. 2022; Türkiye Klinikleri, Maltepe Üniversitesi.

42. Yavrum F, Şekeroğlu MA, Doğuizi S, Yılmazbaş P. Hereditör Kutanöz Porfiriya Bağlı Nadir Bir Göz Bulgusu: Lameller Katarakt. *Glokom-Katarakt/ Journal of Glaucoma-Cataract*. 2018;13(2)

43. Linet MS, Gridley G, Nyren O, et al. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *American journal of epidemiology*. 1999;149(11):1010-1015.

44. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of α 1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002;122(5):1818-1829.

45. Neoplasia ICGfH. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009;49(2):658-664.

46. Kojiro M. Diagnostic discrepancy of early hepatocellular carcinoma between Japan and West. *Hepatology Research*. 2007;37:S121-S124.

47. Akyüz Erdoğan B. Hepatosellüler karsinomda SPİNK1 (tatı)'in tanı değeri. 2016; Uzmanlık Tezi, İnömü Üniversitesi, Malatya.

48. Hussain SM, Zondervan PE, IJzermans JN, Schalm SW, de Man RA, Krestin GP. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22(5):1023-1036.

49. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(6):704-715.

50. Akyol DG, Armutlu A. *Siroz vakalarının laennec skorlama sistemine göre yeniden sınıflandırılması, histolojik progresyon belirteçlerinin araştırılması ve siroz zemininde gelişen prekanseröz lezyonların ve hepatosellüler karsinomun glutamin sentetaz ve hsp 70 belirteçleri ile kökeninin ve gelişim paterninin ortaya konması*. Uzmanlık Tezi Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

51. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver International*. 2005;25(1):16-27.

52. Earls JP, Theise ND, Weinreb JC, et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: thin-section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation. *Radiology*. 1996;201(1):207-214.

53. Holah NS, El-Azab DS, Aiad HA-S, Sweed DM. The diagnostic role of SPINK1 in differentiating hepatocellular carcinoma from nonmalignant lesions. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*. 2017;25(10):703-711.

54. Honda H, Ochiai K, Adachi E, et al. Hepatocellular carcinoma: correlation of CT, angiographic, and histopathologic findings. *Radiology*. 1993;189(3):857-862.

55. Roncalli M, Park YN, Di Tommaso L. Histopathological classification of hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42:S228-S234.

56. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. © Thieme Medical Publishers; 2010:017-025.

57. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1999:287-296.

58. Kudo M, Kitano M, Sakurai T, Nishida N. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, nationwide follow-up survey and clinical practice guidelines: the outstanding achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Digestive diseases*. 2015;33(6):765-770.

59. Theise N, Curado M, Franceschi S, et al. Hepatocellular carcinoma; WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: Int Agency Res Cancer. 2010;: pp 205-216. PubMed.

60. Küçükmetin NT, Gürlüler E, KIRIMLIOĞLU H, Akman H, Boztaş G, Tözün N. *Nadir Görülen Bir Tümör: Primer Berrak Hücreli Hepatosellüler Karsinom*. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;(2):174-178.

61. Enzan H, Himeno H, Iwamura S, et al. α -Smooth muscle actin-positive perisinusoidal stromal cells in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1994;19(4):895-903.

62. Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. *Histological typing of tumours of the liver*. Springer Science & Business Media; 2012.

63. Ishak KG. *Atlas of tumor pathology: tumors of the liver and intrahepatic bile ducts*. 2001.

64. Matsuura S, Aishima S, Taguchi K, et al. 'Scirrhouş' type hepatocellular carcinomas: a special reference to expression of cytokeratin 7 and hepatocyte paraffin 1. *Histopathology*. 2005;47(4):382-390.

65. Sugiki T, Yamamoto M, Taka K, Nakano M. Specific characteristics of scirrhouş hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(93):1086-1089.

66. Shafizadeh N, Kakar S. Hepatocellular carcinoma: histologic subtypes. *Surgical pathology clinics*. 2013;6(2):367-384.

67. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer*. 1980;46(2):372-379.

68. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology*. 2004;39(3):798-803.

69. Stipa F, Yoon SS, Liau KH, et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(6):1331-1338.

70. Okur A, Eser EP, Yılmaz G, et al. Successful multimodal treatment for aggressive metastatic and recurrent fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a child. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2014;36(5):e328-e332.

71. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(43):15955.

72. Liao SH, Su TH, Jeng YM, et al. Clinical manifestations and outcomes of patients with sarcomatoid hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2019;69(1):209-221.

73. Nishi H, Taguchi KI, Asayama Y, et al. Sarcomatous hepatocellular carcinoma: A special reference to ordinary hepatocellular carcinoma 1. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2003;18(4):415-423.

74. Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, Nakashima O, Kiyomatsu K. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1989;23(1):S4-S8.

75. Salomao M, Woojin MY, Brown Jr RS, Emond JC, Lefkowitz JH. Steatohepatic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(11):1630-1636.

76. Kew M, Dos Santos H, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J*. 1971;4(5784):408-411.

77. Schwartz J, Larson A, Gold P, et al. Hepatocellular carcinoma: A one year experience at a tertiary referral center in the united states. WB Saunders Co Independence Square West Curtis Center, Ste 300, Philadelphia; 1999:278A-278A.

78. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2009;373(9664):614-616.

79. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. 1999;29(1):62-67.

80. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *Journal of hepatology*. 2001;35(3):421-430.

81. Bruix J. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. An update. *Official website of AASDL-www.asdl.org*. 2010;

82. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(3):1020.

83. Syikymbayev A. *Hepatosellüler Karsinomda (HCC) Prognosta Etki Eden Faktörler*. Uzmanlık Tezi. Marmara Üniversitesi İstanbul (Türkiye); 2009.

84. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1990;20(2):98-105.

85. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998;27(1):273-278.

86. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers Jr RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1342-1351.

87. Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1993;18(4):990-997.

88. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2006;101(9):2038-2043.

89. Aoyagi Y, Oguro M, Yanagi M, et al. Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy

prothrombin in monitoring recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;77(9):1781-1786.

90. Tangkijvanich P, Tosukhowong P, Bunyongyod P, et al. Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in Thailand. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1999;30:110-114.

91. Montaser MF, Sakr MA, Khalifa MO. Alpha-L-fucosidase as a tumour marker of hepatocellular carcinoma. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2012;13(1):9-13.

92. Tikhonov I, Pavlov CS, Mayevskaya M, Ivashkin V. Current algorithm of screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Modern Oncology*. 2014;16(3):65-74.

93. Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(8):1175.

94. Dong Z-Z, Yao D-F, Yao M, et al. Clinical impact of plasma TGF-beta1 and circulating TGF-beta1 mRNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7(3):288-95.

95. Mao Y-L, Yang H-Y, Xu H-F, et al. Significance of Golgi glycoprotein 73, a new tumor marker in diagnosis of hepatocellular carcinoma: a primary study. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2008;88(14):948-951.

96. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-928.

97. Lai C, Lam K, Wong K, Wu P, Todd D. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer*. 1981;47(11):2746-2755.

98. Vauthey J-N, Ribero D, Abdalla EK, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(5):1016-1027.

99. Society AC. Kanser Evrelemesi. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/staging.html>

100. Vauthey J-N, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(6):1527-1536.

101. Network NCC. NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2.2008).

102. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(4):401-405.

103. Obuz F. Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme. *Trd Sem*. 2015;3:437-460.

104. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1999:329-338.

105. Vitale A, Morales RR, Zanus G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *The lancet oncology*. 2011;12(7):654-662.

106. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-442.

107. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-390.

108. Sala M, Fuster J, Llovet JM, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2004;10(10):1294-1300.

109. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*. 2003;238(5):703.

110. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Annals of surgery*. 2003;237(2):208.

111. Poon RT-P, Fan S-T, Ng IO-L, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. *Annals of surgery*. 2000;231(4):544.

112. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology*. 2000;32(6):1224-1229.

113. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30(6):1434-1440.

114. Huo T-I, Lin H-C, Hsia C-Y, et al. The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular

carcinoma: a prospective sequential survey. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*. 2007;102(9):1920-1930.

115. Morimoto O, Nagano H, Sakon M, et al. Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas. *Journal of hepatology*. 2003;39(2):215-221.

116. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *The lancet oncology*. 2002;3(10):593-603.

117. Chan K-M, Chou H-S, Wu T-J, Lee C-F, Yu M-C, Lee W-C. Characterization of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: perioperative prognostic factors, patterns, and outcome. *Asian Journal of Surgery*. 2011;34(3):128-134.

118. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1995;197(1):101-108.

119. Akyıldız Ü, Yalçın KS, Türkay FC. Hepatosellüler Karsinom Tedavisi. *Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Güncel Gastroenteroloji*.

120. Tomas K. Hepatosellüler karsinom tanısı ile takip edilen hastaların BCLC (Barcelona Clinic liver cancer) sınıflamasına göre tedavilerinin düzenlenmesi.

121. Ansari D, Andersson R. Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(10):1003.

122. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early-or very early-stage hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(3)

123. Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*. 2013;108(6):1252-1259.

124. Özlük AA, Oytun MG, Günenç D. Kanser immünoterapisi. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*. 2017;2(1):21-23.

BÖLÜM IX

SIĞIR VE KOYUNLARDA BAKIR YETERSİZLİĞİ VE TOKSİKASYONLARI

Copper Deficiency and Toxications in Cattle and Sheep

Bahadır KILINÇ

(Dr. Veteriner Hekim), Veteriner Kontrol Merkez

Araştırma Enstitüsü Ankara/TÜRKİYE

E-mail: patbhdr@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3426-2116

1. Giriş

Bakır, Cu sembolü ile gösterilen, 1B geçiş metalleri grubuna ait, 29 atom numarasına, 63,5 atom ağırlığına sahip, jeolojik olarak yer kabuğunda ortalama 50 ppm miktarda bulunan biyolojik sistemlerde (I) ve (II) değerlikli redoks reaksiyonlarında görev alan esansiyel iz elementlerden bir metaldir. (1-3, 15)

Bakır, tüm organlarda ve hücrelerde bulunur. Bu elementin redoks kimyası, bakırı oksidatif enzimlerde katalitik bir kofaktör olarak oldukça uygun hale getirir. (4) Bakır, hücresel solunum (sitokrom c oksidaz), antioksidan savunma (süperoksit dismutaz), bağ dokusu oluşumu (lizil oksidaz ve ilgili proteinler), nörotransmitter biyosentezi (dopamin beta-hidroksilaz), peptid hormonu olgunlaşması (peptidil-glisin alfa-amidleyici monooksijenaz), pigmentasyon (tirozinaz), keratinizasyon (sülhidril oksidaz) ve demir homeostazisi (seruloplazmin ve hephaestin) gibi temel olarak enzimlerin ayrılmaz bir parçası olarak çok sayıda biyolojik süreçte yer alır. (5)

Bakır yüksek oksidasyon kapasitesi nedeniyle hücrelerde ve kanda serbest halde bulunmaz. Kanda bakır büyük proteinlerle ilişkili bir plazma havuzuna, düşük molekül ağırlıklı bakır komplekslerinin değiştirilebilir bir fraksiyonuna ve kısmen değiştirilemeyen bir eritrosit havuzuna dağılır. Kan plazmasındaki

bakırın büyük bir kısmı seruloplazmine, yaklaşık %15'i albümine, %10'u transkurrene ve daha küçük miktarları peptid ve aminoasitlere bağlıdır.

Bakırın emilimi ince bağırsaktan olmakla birlikte koyunlarda kalın bağırsaklardan emiliminde yüksek olduğu bildirilmiştir. (6) Bağırsaklardan emilen bakır portal dolaşıma katılarak karaciğere gelir ve depo edilir. Bakırın vücuttan atılımında en temel yöntem safra yolu ile vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Safra ile atılan bakırın entero-hepatik dolaşımı olmadığından diyetle alınan ihtiyaç fazlası kadar bakır safra yoluyla elimine edilir. Alternatif bakır atılımı, ter, süt vb. sıvı ekskresiyonu ile böbreklerdir. Ekskresiyon ile atılan bakırın miktarı çok düşük olduğundan eliminasyonda bir önemi yoktur. Böbreklerden atılım ise böbreklerde geri emilim miktarı yüksek olduğundan yetersiz kalmakta hatta böbreklerde yüksek oranlı birikime neden olmaktadır. (7)

Fizyolojik olarak bakır homeostazisin korunması için plazmada dar bir aralıkta tutulur. Yetersiz alımında bakır yetersizliğine bağlı, fazla alımında ise toksikasyonuna bağlı hastalıklar meydana gelir.

2. Bakır Yetersizliği

Bakır yetersizliği, gelişme geriliği, verim düşüklüğü, fertilité sorunları, kıllarda depigmentasyonlar, sert yapılı yapağı oluşumu, osteoporozis, fetal ve neonatal kuzularda santral sinir sistemi bozuklukları, ishal ve anomalili doğumlar ile kendini göstermektedir. (8) Enzootik ataksi, Swayback, Steely wool, Teart disease, Falling disease olarak da isimlendirilmektedir. (9,10) Tüm ülkelerde çiftlik hayvanları arasında fosfor eksikliğinden sonraki en çok eksikliği görülen iz element olarak bakır yetersizliği ile karşılaşılmaktadır.

Çiftlik hayvanlarından optimum seviyede verim alınabilmesi için ihtiyaç duyulan mineral maddeler ırk, cinsiyet, yaş, fizyolojik durum ve mevsim koşulları göz önünde bulundurularak rasyona ilave edilmeli yada en uygun yol ile direkt olarak hayvanlara uygulanması sağlanmalıdır. (18) Molibden ve sülfatlar bakır emilimini azalttığından dolayı yemlerde yeterli bakır alımının sağlanabilmesi için kritik bakır:molibden oranı korunmalıdır. Özellikle gebelik ve laktasyon dönemlerinde ihtiyaçlar tam olarak karşılanmalıdır. Çiftlik hayvanlarında bakıra duyulan ihtiyaç sırasıyla koyun, keçi ve sığır olarak önem arz etmektedir.

2.1. Bakırın Direkt Etkilediği Biyokimyasal ve Fizyolojik Durumlar

Merkezi Sinir Sistemi Bozuklukları: sitokrom enzim aktivitesine bağlı olarak miyelin kılıfın şekillenmemesi ya da eksik şekillenmesi sonucu beyin

dokuda kavitasyonlar meydana gelmektedir. (11) Myelin maddesinin ana elemanını fosfolipidler oluşturmaktadır. Enzim aktivitesinde meydana gelen düşme sonucu karaciğer mitokondriyaları aracılığıyla fosfolipid sentezi azalmakta ya da durmaktadır. Bunun sonucu olarak makroskobik ya da mikroskobik kavitasyonlar görülmektedir.

Kıl ve yünlerde keratinleşme ve pigment şekillenmesi: Bakır eksikliği kıl ve yapağında keratin yapısında meydana gelen bozulmalara neden olmaktadır. (12) Prekeratin maddesinde bulunan tiyol grubu bakır enziminin etkisi ile disülfid grubuna dönüşmektedir. Bu dönüşüm sırasında bakıra ihtiyaç vardır. Normal bukleye sahip yapağında sülfhidril grubu düz yapağıdakinden yüksektir. Bakır eksikliği bulunan yapağalarda kırılmalar kolay şekillenmektedir. Bakır eksikliği bulunan yapağalarda tirozinaz enzim aktivitesinin eksikliğinden kaynaklanan, tirozinin melanine dönüşümünün engellenmesine bağlı olarak pigment oluşumu meydana gelememektedir. (12,13)

Bağ doku bağlantılarının şekillenmesi: Bakır eksikliğinde bağ doku bağlantıları düzenli olarak şekillenemez. Olgunlaşma süreci gecikmeye uğrar. Lizil oksidaz enzimi elastin ile kollajen yapıların birbirine bağlanmasını sağlar. Bu bağlantılar proteinlere elastikiyet kazandırarak sağlamlık vermektedir (5). Aorta da damar genişlemesi ve yırtılmaların, bağlantılarda elastin içerisinde artık madde olan lizinin dezmozine dönüşümünün olmaması sonucu şekillendiği görüşü savunulmaktadır.

Demir metabolizmasındaki etkinlik: Bakır ve demir hemoglobinin şekillenebilmesi için gerekli iki yapıdır. Hemoglobin yapısında olmamasına rağmen demir elementinin hemoglobin sentezinde bulunabilmesi için eser miktarda bakır elementine ihtiyaç duyulur. (16, 20) Bakır eksikliği söz konusu olduğunda kandaki alyuvarların olgunlaşma süreci uzar ve normalden daha hızlı yaşlanırlar. Bakır eksikliğinde serum demir seviyesinde düşüş görülmekle birlikte karaciğer ve bağırsak mukozasında demir seviyesi artar. (5) Bunun nedeni hemoglobin yapımına katılamayan demirin karaciğer dokusunda depolanmasıdır.

Yavru veriminde azalma: Bakır eksikliği canlı ağırlık azalmasına, gelişme geriliğine, normal yaşama süresinde azalmaya, plasentada oluşan nekrozlar sonucu abortlara sebep olmaktadır. Sığır ve koyunlarda bakır eksikliği ile infertilite arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Erkek hayvanlarda libido azalması gözlemlenmektedir. (5)

Bağışıklık sisteminde zayıflama: Bakır eksikliği B ve T lenfositlerin, nötrofil ve makrofajların savunma mekanizmalarında da bozulmalara sebep

olmaktadır. Bakırın bağışıklık sistemi ile ilişkisi mangan, çinko ve bakıra bağımlı enzim olan süperoksit dismutaz yolu ile olmaktadır. Bakır eksikliğinde kalbin ağırlığının arttığı, bakır içeren preparatların uygulanmasıyla serum immunglobulin seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir. Bakır yetersizliklerinde kan hücrelerinin fagositoz yeteneklerinin azaldığı, özellikle koyunlarda enfeksiyonlara karşı duyarlılıkta artış olduğu bildirilmektedir. (5, 17)

2.2. Bakır Yetersizliği Formları

Primer Bakır Eksikliği (Rasyonda yetersiz bakır bulunması): Bakır eksikliği bulunan topraklarda elde edilen yem bitkileri ile beslenen hayvanlarda bakır eksikliği şekillenir. Diğer bir ifade ile molibden miktarı yüksek olan topraklardan elde edilen hayvan beslemede kullanılan bitkiler ile yapılan beslemelerde de bakır eksikliği ortaya çıkacaktır.

Sekonder Bakır Eksikliği (Rasyonda yeteri kadar bakır olmasına rağmen bakırın emiliminin azalmasına bağlı olarak antagonist etkileşimlerden kaynaklanan bakır eksikliğidir.) Canlılarda bakır için antagonist etki gösteren başlıca element molibdendir. (19) Sülfat ve sülfid içeren bakır bileşikleri molibdenin antagonistik ilişkisini artırmaktadır.

Bakır molibden ve kükürtlü bileşikler arasında üçlü bir etkileşimi bakımından rasyonda molibden ve kükürt yüksekliği bakırın canlıda depolanmasını engellemekte ve kandaki seruloplazmin enzim aktivitesini azaltmaktadır. Bunu takiben bakırın safra yolu ile atılımı azalırken idrar ile atılım artmaktadır. Rasyonda bakır seviyesi artırılırsa molibdenin karaciğerde miktarının düşmesine sebep olmaktadır. Rasyonda kükürt miktarı arttırıldığında idrar ile molibden atılımı artar, depo molibden seviyesi düşer.

2.3. Patogenez

Birçok metabolik etkileşime sebep olan bakır esansiyel iz element olarak kemik dokusu oluşumu, kan yapımı, kılların pigmentasyonu, sinir gelişimi, myokardın normal gelişmesinde, dokularda tüm oksidasyon olaylarında görev yapmaktadır. Hematopoiesis oluşumunda görev alan tirozinaz, aminoksidaz, askorbik asit oksidaz, seruloplazmin gibi enzimlerin yapısına katılmaktadır. (19, 20)

Bakır metabolizmasını etkileyen elementler molibden, kadmiyum, kalsiyum, kükürt, demir, çinko, kurşun, mangan ve inorganik fosfattır. (21) Bakır yetersizliği canlılardaki birçok enzimin aktivitelerinde düşüklüğe yol

açtığından organ ve sistemlerde dejeneratif bozukluklar meydana gelmektedir. (12) Bakır yetersizliği fosfolipid ve dolayısıyla miyelin sentezinde azalmaya hipo veya dismyelinasyona neden olur. Sonuç olarak da merkezi sinir sistemi lezyonları meydana gelir.

Bakır yetersizliğinde, mitokondriyal elektron transport zinciri enzimi olan sitokrom oksidaz aktivitesi bozulduğundan oksidasyon-fosforilasyon reaksiyonlarında aksamalara sebep olur. Oksidasyon reaksiyonlarının aksaması sonucu kükürt oksidasyon reaksiyonları kesintiye uğrar. Bunun sonucu olarak; yün kıvrımları bozulur, kıllar pigmentlerini kaybeder, yapağı dayanıklılığı azalır. Oksidasyonun azalmasına bağlı olarak metabolik faaliyet yavaşlar, büyüme geriliği ve kaşeksi ortaya çıkar. Dokulardaki oksidatif reaksiyonların bozulmasıyla birlikte metabolizma olumsuz etkilendiğinden, osteoporozis, bağ doku yetersizlikleri ve myokard dejenerasyonu gibi bozukluklar şekillenir.

Bakır yetersizliğinde hemoglobinin parçalanması sonucu açıkta kalan demirin yeniden hemoglobin yapımında kullanılması engellendiğinden kuzularda mikrositik, koyun ve sığırlarda makrositik hipokromik anemi şekillenir.

Serebrumun subkortikal substansia alba kısmında löykoensefalomalasi benzeri diffuz, bilateral jelatinimsi yumuşamalar, şiddetli olaylarda makroskobik olarak ensefalomalasi benzeri geniş kavitasyonlar görülebilir. Mikroskobik olarak hipomyelinasyon ile nöronlarda kromatolizis ve kireçlenme tespit edilir. Bu lezyonlar beyin sapı ve omurilikte görülür. (22)

2.4. Kronik Bakır Yetersizliği

Sığırlarda; hareket sonrasında yorgunluk belirtisi, süt veriminde ve süt yağı oranında düşme, gelişme geriliği, anöstrus ve fertilite bozukluğu, kalp yetmezliği, konjenital anomaliler, anemi, hemoglobin miktarında azalma, kıllarda anormal büyüme, depigmentasyon, kıllarda renk değişiklikleri, ataksi ve tutuk yürüyüş gözlenmektedir. (27) Kıllardaki değişiklikler göz çevresinde gözlük benzeri tipik bir görüntü meydana getirir. Tedavi edilmeyen hayvanlarda şiddetli zayıflama ve ölüm meydana gelir. Buzağılarda eklem ve kemiklerde deformasyon ve topallık, tüm yaş gruplarında ishal meydana gelebilir.

Koyunlarda yapağılarda kaba ve gevşek görünüm, yünlerde kıvrımlardaki azalmalar, serleşme, depigmentasyonlar ve yün yeme belirtileri görülür. (26) Bakır yetmezliği şiddeti ilerlemiş olan hayvanlarda anemi, ishal, tutuk yürüyüş, gelişme geriliği, halsizlik, fertilite bozukluğu, kolay kemik kırılmaları, enzootik ataksi ve ölüm görülür. Keçilerdeki bakır yetmezlikler koyunlardaki ile benzer olarak seyretmektedir.

Sığırlarda Falling Disease şiddetli bakır yetmezliğinin son evresidir. Laktasyon döneminde, ileri gebelikte ve iki yaş civarındaki genç sığırlarda daha sık görülür. Hasta hayvanlarda yatış pozisyonundan ayağa kalkmada isteksizlik, çırpınma hareketleri, myokardiyal dejenerasyonlara bağlı olarak kalp yetmezliği ve ani ölüm şekillenir.

Buzağılarda ataksi aktivite sonrası arka ekstremitelerden başlayan inkoordinasyon ve köpek oturuşu semptomları görülür, bu durumun dinleme sonrası normale dönmeye başladığı gözlemlenir.

2.5. Tedavi ve Korunma

Hayvanlara verilen yemlerde mineral madde seviyelerinin bilinmesi hayvanlardaki ihtiyaçların karşılayıp karşılamadığını ya da toksikasyona yol açacak seviyede olup olmadığına bakılmalıdır. Özellikle koyunlarda bakır molibden oranı 6:1 olmasına dikkat edilmelidir. (7) Bakır eksikliği görülen sürülerde; Rasyonlara bakır içeren bileşikler ilave edilmelidir, belirli aralıklarla enjektabl bakır preparatları uygulanmalıdır, meraların bakır bileşikleriyle gübrenmesi yapılmalıdır, oral yoldan bakır oksit iğneleri yutturulmalıdır, bakır içeren ağır peletlerin yutturularak retikülo rumende kalması sağlanmalıdır, yalama taşları kullanılmalıdır, içme sularına bakır bileşiklerinin katılması gerekmektedir. (24)

3. Bakır Toksikasyonu

Özellikle koyunlarda bakırın vücuttan atılımını sağlayan proteinlerde defekt olduğundan en duyarlı tür olarak bilinmektedir. Vücuda bakır elementinin yüksek dozda alınmasını takiben kanda hemoliz şekillenmesi sonucu akut bakır toksikasyonu ya da bakırın vücudun ihtiyacından fazla miktarın sürekli olarak alınarak karaciğer ve böbrekte birikmesi sonucu kronik bakır toksikasyonu meydana gelir. (7)

3.1. Etiyoloji ve Patogenez

Bağırsak dokudan emilen bakır miktarının %1'inden daha az miktarlarda safra yolu ile atılırken kalan miktar karaciğerde birikim yapar. Karaciğerde biriken ve belirli yoğunluğa ulaştıktan sonra kana geçen bakır akut intravasküler hemolitik krize sebep olur. (28) Bakırın eritrositler içerisindeki proteinlerin oksidatif denatürasyonu ve lipid peroksidasyonunu başlattığı kabul edilir. Bu nedenle karaciğer dokusunda hasar olanlarda duyarlılık daha fazladır.

İleri gebelikler, nakil, zorlu hava koşulları ve stres faktörleri hemolitik krizi tetikleyebilir. (7)

Tarımda kullanılan bakır sülfatların zeytinliklerde, bağlarda veya başka ağaçlarda yoğun olarak kullanıldığı bölgelerdeki otların ya da birikmiş suların tüketilmesi, yüksek gerilim hatları boyunca koyunların otlatılması, tavuk ve domuz gübrelerinin bırakıldığı meralarda otlatılma, sığır yemlerinin koyunlara yedirilmesi, sığır premikslerinin koyun yemlerine katılması, bakır preparatlarının koyunlara önerilen dozdan fazla miktarda yapılması, antiparaziter ilaç uygulamaları bakır toksikasyonuna sebep olmaktadır. (7, 22) Rasyonda molibden, demir ve kükürt eksikliğine dikkat edilmelidir.

3.2. Bulgular

Akut klinik bulguları sancı ile beraber depresyon, iştahsızlık, dehidrasyon, hızlı gelişen kollaps, yeşil renkli ishal görülebilir. Kronik olarak aniden gelişen durgunluk, iştahsızlık, solunumda güçlük, depresyon ve vucut sıcaklığında hafif artış ilerleyen dönemde hipotermi görülebilir. Hemolitik anemi ve ikterus sonucu mukozalarda solgunluk, sarılık ve kirli kahverengi görünümüdür. Hemoglobüri kaynaklı koyu kırmızı idrar ve kötü kokulu mukuslu koyu renk görümlü dışkı bulunur. (14) Ayrıca abort, ataksi, başı bir yere dayama ve fotosensitizasyon bulgularına rastlanabilir. (7)

Nekropside mukozalarda şiddetli ikterus, koltuk altı kısımlar açık renk deriye sahip ırklarda ikterus bulgusu kolaylıkla fark edilmektedir. Deri yüzüldüğünde alt kısımlar açık sarıdan turuncuya kadar değişen renkte sarılık, iç organlara bakıldığında omentumda, böbrek dokusu yağlarında, kalp kesesi yağlarında şiddetli sarılık, karaciğerde şiddetli renk değişiklikleri, kolay yırtılma, safra kesesi dolgun koyu yeşilimsi renkte, böbreklerde koyu yeşil renkten siyaha kadar değişen renk tonlarında görünüm oluşmaktadır. Serozalarda ve kalp dokusunda peteşi kanamalar görülmektedir. (7)

Makroskobik olarak konjunktivalarda ve mukozalarda sarılık, koltuk altlarında sarı renk oluşumu, karaciğerde kolay parçalanma, kahverenkli görünüm, böbrekte metalik siyah renk oluşumu, deri altında sarıdan turuncuya kadar değişen renk değişiklikleri, iç yağlarda çok şiddetli sarılık görülmektedir.

Histopatolojik olarak karaciğerde fokal nekroz alanları ve ikter pigmentleri dikkat çekicidir. Bakır boyama metodu ile karaciğerde hepatositlerin sitoplazmalarında birikim gösteren bakırların varlığı tespit edilir. Boyama kitinin özelliğine göre değişmekle birlikte Kırmızıdan turuncuya kadar değişen renklerde bakırlar tespit edilmektedir. (7)

3.3. Tanı

Biyokimyasal olarak serum ve karaciğer bakır konsantrasyonlarının ölçümü ile ortaya konulmaktadır. Çevre şartları, mevsim, klinik, nekropsi bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Plazma bakır seviyesine akut toksikasyon için bakılmalıdır. Kronik toksikasyonlarda karaciğer bakır seviyesi doğru sonuç vermektedir. Hemolitik kriz meydana gelmediği durumlarda kandaki bakır seviyesi normal olarak görülebilmektedir.

Laboratuvar bulguları; Kan serumunda; AST değerinde artış, GGT değerinde artış, Bilirubin değerinde artış, Üre ve kreatin seviyelerinde artış ve Hematokrit düzeyinde %10 seviyesine kadar düşme tespit edilir.

Dokularda ise; Karaciğer dokusunda normal bakır düzeyi 30-140 ppm arasında tespit edilirken, kronik bakır toksikasyonunda bu miktar koyunlarda 150 ppm seviyesinden daha yüksek tespit edilmektedir. Normal bakır düzeyi böbrek dokusunda 15 ppm değerinin altındadır.

Kronik bakır toksikasyonu klinik bulgular yönünden babesiosis, basiller hemoglobinüri, leptospirosis, nitrat/nitrit zehirlenmesi ile benzer bulgulara sahip olduğundan kesin tanıda bu hastalıkların laboratuvar testleri ile negatif olduğunun tespiti önem arz etmektedir. (25)

3.4. Tedavi ve Korunma

Tedavide bakır emilimini azaltmak ve atılımını kolaylaştırmak için molibden tuzları verilmelidir.

Sığır ve kanatlılar için hazırlanmış yemler koyunlara verilmemelidir. Bakır sülfat ile gübrelenmiş meralarda uzun süre koyunlar otlatılmamalıdır. Bakır yetersizliklerinde tedavi amacıyla koyunlara uygulanacak olan bakır preparatlarında doza ve iki doz arasındaki süreye dikkat edilmelidir. Antiparaziter ilaçlar ile birlikte bakır ilavesi yapılmamalıdır.

4. Sonuç

Bakır yetersizliği hayvanların verimlerini direkt olarak olumsuz etkilemesinden dolayı gerekli önlemler alınmalıdır. Koyunlara gerekli takviyeler yapılırken dikkati olunmalıdır.

Kronik bakır toksikasyonuna özellikle koyunlarda rasyonda sığır yemleri ve sığır premiksleri kullanılmamalıdır. Bakırlı bileşiklerin kullanıldığı bağ, bahçe ve meralarda otlatılma yapılması durumunda çok dikkatli olunmalıdır.

Kaynakça

- 1) Bilgin E. Nikotinamid içeren polimerler ile atık sulardan ağır metal uzaklaştırılması (Yüksek Lisans Tezi). 2017.
- 2) Yıldız MC. Bakır, Önemi ve Geleceği. Jeoloji Mühendisliği Dergisi, 1979;3(2), 51-54.
- 3) Çiftçi H. Çeşitli biyolojik ve çevre örneklerindeki kobalt, bakır, nikel ve demir gibi eser elementlerin yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile tayini/The determination of trace elements as cobalt, copper, nickel and iron in different biological and environmental samples with high performance liquid chromatography. (2007).
- 4) Özbolat G, Tuli A. Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. aktd. 2016;25(4): 502-521.
- 5) Sarıbay MK, Özsoy B. Sütçü İneklerde Bakır, Çinko ve Selenyumun Fertilité Açısından Önemi. Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi, 2019;8(1), 36-45.
- 6) Serum OH, Bakır V. Serum zinc and copper levels in patients with osteoarthritis.
- 7) Tuzcu M, Özdemir Ö, Çelik Z, ve ark. Koyunlarda premiks kaynaklı bakır zehirlenmesinin klinik, patolojik ve toksikolojik incelenmesi. Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, 2022;33(2), 70-78.
- 8) Çımtay İ, Ölçülü A. Elazığ yöresinde klinik olarak sağlıklı görünen sığırlarda kan plazması ve kıl bakır değerleri üzerinde araştırmalar. Turk. J. Vet. Anim. Sci, 2000;24.
- 9) Chalmers GA. Swayback (enzootic ataxia) in Alberta lambs. Canadian journal of comparative medicine, 1974; 38(2), 111.
- 10) Vanderveen JE. Interrelationships Of Copper, Molybdenum And Sulfate Sulfur In Bovine Nutrition (Doctoral dissertation, University of New Hampshire).1961.
- 11) Gökçöl B. Köpeklerde ovariohysterektominin serum bakır, çinko, kalsiyum, fosfor konsantrasyonları üzerine etkisi (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü). 2009.
- 12) Akın I. İz elementler ve sığır tırnak hastalıkları. Veteriner Cerrahi Dergisi, 2004;10(3-4), 54-61.
- 13) Atav R, Buğdaycı B, Soysal M. Yapağı Kalitesini Etkileyen Genetik ve Çevresel Faktörler ile Yapağların Kullanım Alanlarına Genel Bakış. Hayvan Bilimi ve Ürünleri Dergisi. 2023;6 (1) , 30-44.

14) Eroksuz Y, Incili C. A, Karabulut B, Yılmaz I, Yerlikaya Z, Eroksuz H. (2021). Pathological Changes due to Copper Toxication in Two Sheep. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 35(3), 187-89.

15) Haki K. Veteriner hekimliği alanında civa, kurşun, kadmiyum, arsenik ve bakır toksikasyonları. Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics, 2016;2(3), 30-7.

16) Uçarcı F. Demirin absorpsiyon, metabolizması ve çiftlik hayvanlarının demir ihtiyacı. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 2010;2(3).

17) Bilal T, Altınar A. Beslenmeye bağlı stres faktörlerinin bağışıklık üzerine etkisi. Demirel G, editör. Hayvanlarda Beslenme ve Bağışıklık İlişkisi. 2019;68-80.

18) Banton M, Lozano AF, Nicholson SS, Jowett PLH, Fletcher J, Olcott BM. Enzootic ataxia in Louisiana goat kids, 1990;70-73.

19) Batmaz M. Siverek bölgesinde koyunlarda selenyum, bakır ve çinko seviyelerinin araştırılması/An investigation of blood selenium, copper and zinc levels in sheep at region of siverek (Doctoral dissertation). 2014.

20) Paksoy N, Özçelik M, Erkiç EE, Büyük F, Metin Ö, Kırmızıgül AH. Kars yöresindeki dermatofitozisli sığırlarda serum bakır, çinko ve mangan seviyeleri. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 2013;8(3), 210-215.

21) Altuner Y, Esra E. Maternal Kanda Bakır Düzeyi Ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 2022;7(2), 132-141.

22) Kutlu T, Ozsoy SY, Ozyildiz Z. Histopathologic examination of the brain tissue in lambs with neurological symptoms: Enzootic ataxia. Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University, 2018;3(1), 64-70.

23) Akkurt M, Şenses İM, Erdoğan Ü. Türkiye 'de Organik Bağcılığın Son Durumu ve Gelişme Olanakları. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 2018;6(11), 1511-1516.

24) Gültepe EE, Uyarlar C, Çetingül İS, Iqbal A, Bayram İ. Ruminantlar için vitamin mineral katkıları ve etkileri. Türkiye Klinikleri, 2017; 3(3), 218-26.

25) Tümer K. Ç. , Özdemir H. Bir Süt İneğinde Puerperal Hemoglobinüri Olgusu ve Tedavisi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg. 2017; 14(3): 225-230

26) Baydar E, Özçelik M, Gazioglu A. Yün yeme hastalığı olan koyunlarda bazı iz elementler ve serum biyokimyası. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 2015;29(3), 187-190.

27) Ağaoglu Z. T. , Akgül Y. , Bildik A. Van ve yöresinde enzootik ataksi'nin yayılışı. YYU Vet Fak Derg. 1992; 3(1): 71-90.

28) Çağırıcı A, Yarsan E. Böbreklere yönelik zehirli maddeler . Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni , 2019; 10 (2), 77-90 .

BÖLÜM X

KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI

Peste Des Petits Ruminants Ovine Rinderpest

Özhan KARATAŞ

*(Dr. Öğr. Üyesi), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Patoloji Ana Bilim Dalı, Sivas, Türkiye
E-mail: okaratas@cumhuriyet.edu.tr
ORCID: 0000-0002-2778-8059*

1. Giriş

Peste des petits ruminants (PPR), Paramyxoviridae familyasına ait bir Morbilivirusun neden olduğu, küçükbaş hayvanların en ciddi hastalıklarından biridir. Enfeksiyonun uzun yıllar sığır vebası virusunun küçükbaş hayvan türlerine adaptasyon geliştirmiş bir çeşidi olduğu düşünülürken, 70’li yılların sonunda etken üzerine spesifik laboratuvar çalışmaları gerçekleştirilerek, Morbilivirus cinsine ait yeni bir tür olduğu ortaya konmuştur. (1) PPR’da olduğu gibi Morbiliviruslar sığırlarda sığır vebasına (Rinder Pest), insanlarda kızamık hastalığına, köpeklerde köpek gençlik hastalığına neden olmaktadır. PPR aynı zamanda keçi vebası (goat plaque), Kata, stomatit – pnömoenterit sendromu veya küçükbaş sığır vebası (ovine rinder pest) olarakta anılmaktadır. Hastalık halen Afrika, Orta Doğu ve Asya’da hayvan ölümleriyle birlikte ekonomik kayıplara da neden olarak etkisini sürdürmektedir. (2)

Koyun ve keçiler PPR etkeninin ana konakçılarıdır ancak enfeksiyon birkaç yabani küçükbaş hayvan türünde daha rapor edilmiştir. (2) Bununla birlikte enfeksiyonun keçilerden sığırlara bulaşabildiği de son zamanlarda rapor edilmiştir. (3) Ayrıca etkene ait antijenlerin aslanlarda (4) ve develerde (5) varlığı da ortaya konmuştur. Bazı araştırmacılar sığır vebasının dünya genelinde 2011 yılında eradike edilmesinden (6) sonra PPR etkeninin konak değiştirebileceğini ve daha hızlı yayılım gösterebileceği üzerinde durmaktadır. (3, 5, 7) Benzer bir

durum daha önce insanlarda ki çiçek hastalığının eradike edilmesinden sonra, maymun çiçeği ve sığır çiçeği viruslarının, tür bariyerini aşarak insanlarda görülmesinde yaşanmıştır. (7)

Hastalığa ait bulgular 1940'lı yılların başında Batı Afrika'da rapor edilmiş (8) daha sonra 1960'lı yıllarda Senegal'de kaydedilmiştir. (9) Hastalık ayrıca Sudan, (10) Kenya ve Uganda, (11) Etiyopya'da da (12) görülmüştür. Hastalık PPR olarak isimlendirildikten sonra ise ilk olarak 1987 yılında Güney Hindistan'da rapor edildi ve bu bölgede birkaç yıl boyunca salgınlara neden oldu. (13, 14) Sonrasında Arap Yarımadası, Orta Doğu ve Hindistanın daha önce hastalık görülmeyen kısımları 1993-1995 yılları arasında PPR salgınlara maruz kalmıştır. (13, 15) Ülkemizde ise enfeksiyon ilk olarak 1999 yılının Eylül ayında resmi olarak rapor edilse de, (16) etkenin varlığının 1999 yılından önce de mevcut olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (17, 18)

2. Patogenez

PPR virusunun vücuda girişi oral mukoza, solunum ve genel olarak sindirim yoluyla olmaktadır. Etken vücuda girdikten sonra bölgesel lenf düğümlerinde çoğalır, sonrasında viremiyi takiben etken affinite duyduğu çevre epitel dokulara yayılım gösterir. Bu dokularda virus sitopatik etki göstererek klinik belirtiler ve lezyonlara sebep olur. (19)

Hastalık lakrimal, nazal ve mukozal akıntılarının gelişmesiyle ilerler ve enfeksiyondan sonraki 4 gün içerisinde bu akıntılarda viral materyal tespit edilebilir. (20, 21) Ancak etkenin patogenezinin güvenilir ve açık bir şekilde ortaya koyulabilmesi için etken kullanılarak deneysel bir enfeksiyon meydana getirilmiştir. (22, 23) Virus replikasyonu ilk olarak tonsillerde ve etkenin bulaşım gösterdiği lenf düğümlerinde olmaktadır. Klinik belirtiler ateş ve anoreksi ile birlikte 3-4 gün içerisinde şekillenir. (24, 25) Enfeksiyonun ilerleyen evrelerinde ağız boşluğunda nekrotik hale gelebilen eroziv ülserasyonlar oluşur. Klinik belirtilerin şiddeti genellikle enfeksiyondan sonraki 6 ila 8 gün arasında zirveye ulaşır ve 14 güne kadar devam ederek genellikle ölüme sebep olur. (26)

3. Klinik Bulgular

PPR, hem yabani hem de evcil küçükbaş ruminantlarda görülen bulaşıcı viral bir enfeksiyondur. Görülen en temel bulgular ateş, zatürre, şiddetli ishal, sindirim ve solunum yollarında müköz membranların yangısı ile karakterizedir. Dudak ve çevresinde lezyonlar ile birlikte gelişen pnömoni dışında bulgular, klinik ve patolojik olarak sığır vebasına benzerlik göstermektedir. Konağın yaşı,

cinsi, kondüsyonu, maternal bağıışıklığı ve etkenin virulansına göre morbidite ve mortalite %100'lere kadar ulaşabilmektedir. Bununla birlikte bakteriyel ve paraziter sekonder enfeksiyonların varlığı da hastalığın prognozunun ağır seyretmesine sebebiyet verebilir. Büyükbaş hayvanlarda etkene duyarlıdır ancak subklinik enfeksiyon gösterirler. (27)

Predispozisyon oluşturan etkenlere ve etkenin virulansına bağılı olarak PPR perakut, akut, subakut veya subklinik olarak sınıfkandırılabilir ancak PPR genellikle akut bir seyir izler. (28, 29)

3.1. Perakut Form

Bu form genellikle anneden gelen maternal antikorların etkisini kaybettiğı 4 aylık periyottan sonra görülür. Hastalık 48 saat sürmeden biten bir kuluçka süresine sahiptir. Birkaç gün boyunca 40-42 °C'ye kadar yükselen ateş görülür. Bu sebeple iştah azalır. Mukozalarda konjesyon ve bazen erozyonlar görülebilir, bunun sonucunda dispne şekillenebilir. Bu evrede ishal oluşur ve yüksek ateşi takip eden 4-5 gün içerisinde ölümle sonuçlanır. (29)

3.2. Akut Form

Perakut formu hafif semptomlarla atlatan hayvanlarda gözlenen formdur. Ateş başlangıcından sonra, seröz göz ve burun akıntısı ile karakterizedir. Hastalık ilerledikçe nezle şekillenir ve burun deliklerinin etrafını tıkayarak şiddetli dispne ve öksürük, devamında ise yapağıda bozulmalara yol açar. 3-4 günlük kuluçka süresi boyunca ateş bulunur ve bu süreç sonunda 2-3 günlük bir ishal tablosu şekillenir. Gelişen dehidrasyondan sonra göz kapakları tamamen kapanabilir. Bu esnada sekonder enfeksiyonların mevcudiyeti yangıyı kataral karaktere dönüştürebilir. Kesici dişlerin alt kısmında oral lezyonlar şekillenir. Diş etleri, sert damak, yanağın iç kısımları, dilin üst kısmı ve kommisuraların çevresinde lezyonlar görülebilir. Hayvanlar acıdan dolayı ağızlarını açmak istemezler. Dişi hayvanlarda vulva ve vagina mukozalarında da benzer lezyonlar görülebilir, hatta gebe hayvanlarda abortlar meydana gelebilir. (30)

3.3. Subakut Form

Hastalığın bu formun 6 günden daha uzun bir kuluçka döneminden sonra ortaya çıkar. Hayvanlarda ciddi bir lezyon meydana gelmez, bu sebepten mortalite oldukça düşüktür. Mukozal akıntılar kaynaklı olarak ektima benzeri ağızda kabuklanmalar ile seyreden lezyonlar meydana gelebilir. (31)

3.4. Subklinik Form

Koyun ve keçiler gibi küçük ruminantlar dışında sığır ve manda gibi büyükbaş hayvanlarda etkilenecek subklinik enfeksiyon geçirebilirler. Bu formda herhangi bir klinik bulgu gözlenmezken, enfeksiyonu atlatan hayvanlar antikor yönünden pozitifdir. (28)

4. Nekropsi

Meydana gelen oral lezyonlar ülseratiften nekrotiğe kadar değişkenlik gösterebilir. Genellikle oral mukoza, farinks, özefagusun üst kısımları, abomasum ve ince bağırsaklarda erozyonlar görülebilir. Özellikle ağız lezyonları diş pedi, sert damak, yanak papillaları ve dilin üst yüzeyinde görülür. Duodenum, ileum, sekum ve kolon lezyonları ile birlikte abomasum mukozası da etkilenebilir. Abomasum lezyonlarında abomasum yaprakları etkilenir ve belirgin renk değişikliği gözlemlenir. Sekum, proksimal kolon ve rektumda uzunlamasına şekillenen koyu renkli zebra çizgileri hastalık için patognomoniktir. İliosekal valvülde hemorajiler bulunur. Bağırsak boyunca hiperemi ve ödem bulunabilir. Lenf düğümleri, özellikle de mezenterial, retrofaringeal ve GALT dokusunda ödem görülebilir. Akciğerlerde şiddetli konjesyon, konsolidasyon ile birlikte fibrinöz veya suppuratif pnömoni görülebilir. Burun delikleri ve trakea mukozasında erozyon ve ülserler görülebilir. Dalakta büyüme şekillenebilir. Nadiren karaciğerde fokal dejeneratif lezyonlar oluşabilir. (32)

5. Mikroskopik Bulgular

Histopatolojik değişikliklere en çok oral mukoza ve bağırsak mukozasında rastlanır. Epitel hücrelerinde dejenerasyon, sinsityal hücreler ve eozinofilik inklüzyon cisimcikleri görülebilir. Hastalığın şiddeti ve sekonder enfeksiyonların varlığına göre bulgular farklılık gösterebilir. (33) Akciğerlerde multifokal dejenerasyonlar, ülser ve nekroz görülebilir. Tip II pnömosit hiperplazisi şekillenebilir. (34) Sığır vebasından farklı olarak akciğerlerde çok çekirdekli ve inklüzyon cisimciği içeren epitelyal dev hücreleri görülür. Lenfosit ve nötrofil infiltrasyonları ile birlikte skuamöz hücre metaplazisi de şekillenir.

Bağırsak mukozasında fokal ülserasyonlar, ödem ve hiperemi bulunur. Peyer plaklarında lenfoid hücre azalması ve kriplerde kistleşme görülür. Karaciğerin etkilendiği vakalarda şekillenen hepatomegali sebebiyle sinüzoidlerde daralma ve hepatosit çekirdeklerinde piknoz göze çarpar. Dalağın beyaz pulpasında akut nekroz şekillenir. Böbrek tubulleri etkilenebilir. Enfekte

hayvanlarda özellikle hastalığın akut seyrinde şiddetli lökopeni ve lenfopeni tablosu gözlemlenmiştir. (34)

6. Ayırıcı Tanı

Enfeksiyonun bulunduğu sürü, bölge ve hayvan türlerine göre çeşitli hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Sığır vebasından çoğunlukla küçükbaş hayvanların etkilenmesi ve hastalığın büyükbaşlarda genellikle subklinik olarak seyretmesinden, şap hastalığından solunum belirtileri, ishal bulunmasından ve genç hayvanlarda ani ölüm şekillenmemesinden ayırt edilebilir. Mavi dil hastalığı tüm dünyada endemik iken PPR Güney Doğu Asya, Orta Doğu ve Afrikanın neredeyse tamamında yaygındır. Mavi dilde baş bölgesinde ödem, özellikle dilde mavimsi renk değişikliği, koroner bant lezyonları sonucu topallık görülürken, PPR'da tırnak lezyonları kaydedilmemiştir. Keçi ciğer ağrısı öksürük ve dispne gibi bazı bulgular yönünden PPR'a benzerlik gösterse de ağız boşluğu lezyonları ve ishal, keçi ciğer ağrısında görülmez. Ayrıca keçi ciğer ağrısı esas olarak keçileri enfekte ederken, PPR hem koyun hem de keçileri enfekte eder. Ektima dudakta meydana gelen kabuklanmalar nedeniyle PPR ile benzerlikler gösterse de, ektima da oral nekroz, ishal ve zatürre görülmez. Pnömonik pastorelloziste lezyonlar sadece solunum sistemini etkilerken, PPR da solunum sistemi lezyonlarına ek olarak sindirim sistemi lezyonları da bulunmaktadır. Ancak bazı PPR vakalarında oral lezyonların ve ishalin belirgin olmaması nedeniyle ayırıcı tanıda keçi ciğer ağrısı ile pnömonik pastorellozis, PPR hastalığıyla en çok karıştırılan hastalıklar olmuştur. Fakat PPR'ın mortalite ve morbidite oranlarının pnömonik pastorellozise göre oldukça yüksek olmasıyla ayırt edilmelidir. (35)

7. Korunma ve Kontrol

Hastalığın daha önce görülmediği bölgelerde uygulanan en temel önleyici tedbir, hastalığın görüldüğü bölgelerden bu bölgelere hayvan ithalatının kısıtlanmasıdır. Hastalık, enfekte hayvanların izolasyonunun sağlanması ve kesime sevk edilmesinin yanında çevresel materyallerin dezenfeksiyonu ile hayvan hareketlerinin kısıtlanması sağlanarak etkili bir şekilde kontrol edilebilir. İmmünizasyonun sağlanması için ticari olarak temin edilebilen atenüe edilmiş aşılarda uygulanarak en az 3 yıl boyunca koruma sağlanabilir. Mevcut aşılama programları ile koruyuculuğun sağlanabilmesi için hayvanların en az 3 yılda bir aşılması gerekmektedir. (36) Aşılamaya başlanması için 4-6 aylık yaş

aralığı uygundur. (37) Aşılammamış hayvanların yeni bir sürüye dahil edilmesi, virusun çiftlikte bulunan mevcut hayvanları etkileyerek yeni bir salgının oluşmasını tetikleyebilir. Bu sebepten sürüye yeni hayvanların katımı öncesi aşı uygulaması önemli bir kontrol yöntemidir. Aşılama için kullanılan aşuların en yüksek seviyede virus titresinin sağlanması ve aşılama sonucu serolojik yanıtın istenilen seviyede oluşabilmesi için, soğuk zincir kurallarına uyarak muhafaza edilmesi gerekmektedir. (38)

8. Sonuç

Peste des petits ruminants virusu özellikle koyun ve keçiler olmak üzere evcil ve yabani pek çok ruminant türünü etkileyebilmektedir. Bu nedenle salgınların önlenmesi adına daha önce sığır vebaşında olduğu gibi global eradikasyon planlarının yapılması oldukça önem arz etmektedir. Bu hususta etkenin yapısının ve özelliklerinin iyi bilinmesi, yıllardır gerçekleştirilen çalışmalar ile daha önce gerçekleştirilen eradikasyon çalışmaları göz önüne alındığında, PPR hastalığının da maddi ve ekonomik kayıpların önlenmesi adına eradikasyonu hayvan sağlığı için gereklidir. Bu maksatla teşhis yöntemlerinin yaygınlaştırılması, aşı uygulamalarının düzenli periyotlarla yapılması ve hayvan hareketlerine getirilecek kısıtlamalar ile hastalık kontrolü sağlanabilir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki hastalığın fazla görüldüğü bölgeler ile bölge ekonomisinin arasında negatif bir denge olduğu belirlenmiştir. Yine önleme ve eradikasyon için ekonomik yönden yetersiz ülkelere aşı yardımı yapılması salgınların önüne geçilmesinin için önemli katkılar sağlayabilir.

Kaynakça

1. Gibbs PJ, Taylor WP, Lawman MJ, Bryant J. Classification of peste des petits ruminants virus as the fourth member of the genus Morbillivirus. Intervirology. 1979;11(5):268-74.
2. Banyard AC, Parida S, Batten C, Oura C, Kwiatek O, Libeau G. Global distribution of peste des petits ruminants virus and prospects for improved diagnosis and control. Journal of general virology. 2010;91(12):2885-97.
3. Lembo T, Oura C, Parida S, Hoare R, Frost L, Fyumagwa R, et al. Peste des petits ruminants infection among cattle and wildlife in northern Tanzania. Emerging infectious diseases. 2013;19(12):2037.
4. Balamurugan V, Sen A, Venkatesan G, Bhanot V, Yadav V, Bhanuprakash V, et al. Peste des petits ruminants virus detected in tissues from an Asiatic lion

(*Panthera leo persica*) belongs to Asian lineage IV. *Journal of veterinary science*. 2012;13(2):203-6.

5. Khalafalla AI, Saeed IK, Ali YH, Abdurrahman MB, Kwiatek O, Libeau G, et al. An outbreak of peste des petits ruminants (PPR) in camels in the Sudan. *Acta tropica*. 2010;116(2):161-5.

6. Mariner JC, Jones BA, Rich KM, Thevasagayam S, Anderson J, Jeggo M, et al. The opportunity to eradicate peste des petits ruminants. *The Journal of Immunology*. 2016;196(9):3499-506.

7. De Swart RL, Duprex WP, Osterhaus AD. Rinderpest eradication: lessons for measles eradication? *Current opinion in virology*. 2012;2(3):330-4.

8. Lalanne L. La peste des petits ruminants. *Bull Serv Zoo AOF*. 1942;5:15-21.

9. Gilbert Y, Monnier J. Adaptation du virus de la peste des petits ruminants aux cultures cellulaires: notes préliminaires. 1962.

10. El Hag Ali B, Taylor W. Isolation of peste des petits ruminants virus from the Sudan. *Research in veterinary Science*. 1984;36(1):1-4.

11. Wamwayi H, Rossiter P, Kariuki D, Wafula J, Barrett T, Anderson J. Peste des petits ruminants antibodies in East Africa. 1995.

12. Roeder P, Abraham G, Kenfè G, Barrett T. Peste des petits ruminants in Ethiopian goats. *Tropical animal health and production*. 1994;26(2):69-73.

13. Shaila M, Shamaki D, Forsyth MA, Diallo A, Goatley L, Kitching R, et al. Geographic distribution and epidemiology of peste des petits ruminants viruses. *Virus research*. 1996;43(2):149-53.

14. Taylor WP, Diallo A, Gopalakrishna S, Sreeramalu P, Wilsmore A, Nanda Y, et al. Peste des petits ruminants has been widely present in southern India since, if not before, the late 1980s. *Preventive Veterinary Medicine*. 2002;52(3-4):305-12.

15. Nanda Y, Chatterjee A, Purohit A, Diallo A, Innui K, Sharma R, et al. The isolation of peste des petits ruminants virus from northern India. *Veterinary microbiology*. 1996;51(3-4):207-16.

16. Özkul A, Akca Y, Alkan F, Barrett T, Karaoglu T, Dagalp SB, et al. Prevalence, distribution, and host range of Peste des petits ruminants virus, Turkey. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(7):709.

17. Alçıgır G. Türkiye’de Kuzularda Peste Des Petits Ruminants Virüs Enfeksiyonunun Patomorfolojik Ve İmmunhistolojik İlk Tanım. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 1996;43(02):181-9.

18. Tatar N. Koyun ve keçilerde küçük ruminantların vebasi ve sigir vebasi enfeksiyonlarının serolojik ve virolojik olarak araştırılması. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 1998.

19. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *Journal of General Virology*. 2006;87(10):2767-79.

20. Kumar P, Tripathi B, Sharma A, Kumar R, Sreenivasa B, Singh R, et al. Pathological and immunohistochemical study of experimental peste des petits ruminants virus infection in goats. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*. 2004;51(4):153-9.

21. Pope RA, Parida S, Bailey D, Brownlie J, Barrett T, Banyard AC. Early events following experimental infection with peste-des-petits ruminants virus suggest immune cell targeting. *PloS one*. 2013;8(2):e55830.

22. El Harrak M, Touil N, Loutfi C, Hammouchi M, Parida S, Sebbar G, et al. A reliable and reproducible experimental challenge model for peste des petits ruminants virus. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(11):3738-40.

23. Hammouchi M, Loutfi C, Sebbar G, Touil N, Chaffai N, Batten C, et al. Experimental infection of alpine goats with a Moroccan strain of peste des petits ruminants virus (PPRV). *Veterinary microbiology*. 2012;160(1-2):240-4.

24. Baron J, Fishbourne E, Couacy-Hyman E, Abubakar M, Jones B, Frost L, et al. Development and testing of a field diagnostic assay for peste des petits ruminants virus. *Transboundary and emerging diseases*. 2014;61(5):390-6.

25. Herbert R, Baron J, Batten C, Baron M, Taylor G. Recombinant adenovirus expressing the haemagglutinin of peste des petits ruminants virus (PPRV) protects goats against challenge with pathogenic virus; a DIVA vaccine for PPR. *Veterinary research*. 2014;45:1-15.

26. Baron J, Bin-Tarif A, Herbert R, Frost L, Taylor G, Baron MD. Early changes in cytokine expression in peste des petits ruminants disease. *Veterinary research*. 2014;45:1-11.

27. Anderson J, McKay J. The detection of antibodies against peste des petits ruminants virus in cattle, sheep and goats and the possible implications to rinderpest control programmes. *Epidemiology & Infection*. 1994;112(1):225-31.

28. Obi T, Ojo M, Durojaiye O, Kasali O, Akpavie S, Opasina D. Peste des petits ruminants (PPR) in goats in Nigeria: clinical, microbiological and pathological features. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*. 1983;30(1-10):751-61.

29. Kulkarni D, Bhikane A, Shaila M, Varalakshmi P, Apte M, Narladkar B. Peste des petits ruminants in goats in India. *Veterinary Record-English Edition*. 1996;138(8):187-.
30. Abubakar M, Ali Q, Khan HA. Prevalence and mortality rate of peste des petits ruminant (PPR): possible association with abortion in goat. *Tropical animal health and production*. 2008;40(5):317-21.
31. Diallo A. Control of peste des petits ruminants and poverty alleviation *Journal of Veterinary Medicine, Series B*. 2006;53:11-3.
32. Çam Y, Gencay A, Beyaz L, Atalay O, Atasever A, Özkul A, et al. Peste des petits ruminants in a sheep and goat flock in Kayseri province, Turkey. *Veterinary record*. 2005;157(17):523.
33. Al-Dubaib M. Peste des petits ruminants morbillivirus infection in lambs and young goats at Qassim region, Saudi Arabia. *Tropical animal health and production*. 2009;41:217-20.
34. Aruni A, Lalitha P, Mohan A, Chitravelu P, Anbumani S. Histopathological study of a natural outbreak of peste des petits ruminants in goats of Tamilnadu. *Small Ruminant Research*. 1998;28(3):233-40.
35. Fernández PJ, White WR. *Atlas of transboundary animal diseases: OIE (World Organisation for Animal Health)*; 2010.
36. Diallo A, Minet C, Le Goff C, Berhe G, Albina E, Libeau G, et al. The threat of peste des petits ruminants: progress in vaccine development for disease control. *Vaccine*. 2007;25(30):5591-7.
37. Balamurugan V, Saravanan P, Sen A, Rajak KK, Venkatesan G, Krishnamoorthy P, et al. Prevalence of peste des petits ruminants among sheep and goats in India. *Journal of veterinary science*. 2012;13(3):279-85.
38. Parida S, Muniraju M, Mahapatra M, Muthuchelvan D, Buczkowski H, Banyard A. Peste des petits ruminants. *Veterinary microbiology*. 2015;181(1-2):90-106.

BÖLÜM XI

KEDİ VE KÖPEKLERDE AKUT VE KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI

Acute and Chronic Kidney Diseases in Cats and Dogs

**Hacer Buse SÜZER¹ & Mehmet KARACA² &
Hasan Altan AKKAN³ & Reyda KIYICI⁴**

¹ (Vet. Hek.) Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
E-mail: 2140307007@ogr.mehmetakif.edu.tr
ORCID: 0009-0002-6642-620X

² (Prof. Dr.) Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
E-mail: mkaraca@mehmetakif.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-6070-2819

³ (Prof. Dr.) Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
E-mail: hasanaltanakkan@mehmetakif.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-6070-2819

⁴ (Dr. Öğr. Üyesi), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Gıda Tarım
Hayvancılık Meslek Yüksek Okulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü,
Süt ve Besi Hayvancılığı Yetiştiriciliği Programı,
E-mail: rkiyici@mehmetakif.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-0667-5477

1. Giriş

Böbrekler vücut için önemli görevleri olan vital organlardan biridir. (1) Normal bir böbrek oval veya fasulye şeklindedir, dış hatları düzgündür ve iyi tanımlanmıştır. (2)

Anatomik olarak; sol böbrek midenin hemen kaudalinde, dalak başının kaudomedialinde ve aortanın lateralinde yer alır. Sağ böbreğin kranial kutbu, karaciğerin kaudat lobunun renal fossasında, ventralde ve sıklıkla duodenumun medialinde ve kaudal vena kavanın lateralinde bulunur. (2)

AKI böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ile karakterizedir ve başlıca nedenleri arasında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve kemoterapötikler gibi nefrotoksik ilaçlar, enfeksiyonlar, vaskülit, cerrahi, neoplazi ve böbrek taşlarının idrar yollarını tıkaması yer alır. AKI'den sonra, hayatta kalan hastalarda böbrek fonksiyonu tamamen iyileşebilir; KBH ile sonuçlanan tam olmayan iyileşme olabilir; önceden var olan KBH'nin ilerlemesini hızlandıran alevlenme olabilir veya kalıcı renal replasman tedavisi gerektiren tam iyileşmeme de olabilir. (3)

Kronik böbrek hastalığı, geriatrik evcil kedilerde en sık görülen tıbbi durumlar arasındadır ve genel kedi popülasyonunda %1 ila %3 arasında ve sevk merkezlerindeki geriatrik kedi popülasyonlarında %35'e varan bir yaygınlık rapor edilmiştir. (4) Bu durum köpeklerde, prevalansı genel popülasyonda %0.5 ila %3,0 arasında değişebilir ve hastanede yatan köpek popülasyonunda %10'a kadar çıkabilir. (5)

2. Böbrek Fizyolojisi

Böbreklerin, vücut için önemli işlevleri olan vital organlardır. (1) Böbreğin birincil işlevi, doku ve hücre metabolizması için stabil bir ortam yaratmak için vücudun sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesini düzenlemek olduğu bildirilmiştir. Bu yaşamı sürdürme işlevi, çözünen ve su taşınmasını dengeleyerek, metabolik atık ürünleri atarak, besinleri koruyarak ve vücuttaki asit-baz dengesini düzenleyerek gerçekleştirilmektedir. (6)

Böbrekler vücudun kanının yaklaşık %20'sini filtreler. Aşağıdakiler de dahil olmak üzere sayısız görevden sorumlu oldukları bildirilmiştir: (7)

Su ve elektrolit dengelerinin düzenlenmesi, metabolik atık ürünlerin ve yabancı maddelerin atılımı kimyasallar, arter basıncının düzenlenmesi, asit-baz dengesinin düzenlenmesi, kalsiyum atılımının düzenlenmesi, bazı minerallerin metabolizması, D vitamininin aktif formunun üretimi, glikoz sentezi, eritropoietin üretimi. (7)

Sağlıklı bir evcil hayvanda, dolaşıma salınan eritropoietinin neredeyse tamamı böbreklerden sorumludur; eritropoietin, eritrositlerin üretimini uyardığı bildirilmiştir. Fasulye şeklindeki her böbrek, kanı glomeruler filtrasyon (GF)

sürecinden süzen ve idrar üreten nefron adı verilen milyonlarca işlevsel birim içerir. (7) Böbreğin anatomik ve fonksiyonel birimi nefrondur ve nefronların sayısı böbrek büyüklüğü ile ilişkilendirilmektedir. (1)

Nefron, beş ana bölümden oluşan uzun bir tübüldür: Glomeruler kapsül (Bowman kapsülü de denir), proksimal kıvrımlı tübül, henle Döngüsü, distal kıvrımlı tübül, toplama kanalı. (7)

Bu nefronlar, korpuskulum renis (Malpighi cisimciği) ile kanal veya tubullerden oluşur ve birlikte fonksiyonel bir birim oluştururlar. Korpuskulum renis, kortekste yer alır ve iki bölümden oluşur; glomerulum (Glomerulus) ve Bowman kapsülü. Glomerulus plazmanın ultrafiltrasyonunu yapan vasküler-epitelial bir yapı olduğu belirtilmiştir. (8) Hücreler ve büyük moleküller hariç her türlü madde glomerulustan filtre olarak nefronun daha ileri bölümlerine doğru ilerler. (1) Bowman kapsülü ise, glomerulus filtratının boşaltıldığı boşluğu çevrelemektedir. (8)

Glomerüler filtrasyon, Bowman boşluğunda hücreler ve proteine bağlı bileşikler dışında idrar oluşumuna neden olur; az miktarda albümin süzülür. Filtratın toplu olarak yeniden emilmesi, anyonik ve katyonik bileşiklerin ek salgılanması veya yeniden emilmesi ile proksimal tübülde meydana gelir. Henle konsantresi daha sonra su ve sodyumun seçici olarak yeniden emilmesi yoluyla süzüntüyü seyreltmektedir. Distal kıvrımlı tübül ve toplama kanalları, idrarın çözünen ve nem içeriğinin ince ayarını yapar. Bu süreçlere ek olarak, böbrekler asit-baz durumunun metabolik düzenlenmesiyle yakından ilgilidir, endokrin işlevine sahiptir (örneğin, eritropoietin ve D vitamini) ve kan basıncının düzenlenmesinde (örneğin, renin üretimi ve aldosteronun adrenal salgılanması) bir role sahip olduğu bildirilmiştir. (9)

Renal sistemin ana işlevi, hücre dışı sıvının hacmini ve bileşimini normal sınırlar içinde tutmaktır. Bunu glomerüler filtrasyon ve tübüler yeniden emilim ve salgılama yoluyla kontrol ettiği söylenmiştir. (6)

İç ortamın böbreklerle ayarlanmasında üç olay işe karışmaktadır:

Birincisi filtrasyon; kan plazması suyunun bir kısmının, içinde erimiş maddeleriyle birlikte, filtrasyon (süzülme) yoluyla çıkarılmasıdır. Kandan ayrılan süzüntünün terkihi, proteinler ve proteine bağlı maddeler hariç, kan plazmasının aynıdır. (6)

Glomerulusta üç madde sınıfı filtrelenir: elektrolitler, elektrolit olmayanlar ve su. En önemli elektrolitlerden bazıları şunlardır: Sodyum, kalsiyum, potasyum, magnezyum, fosfat, bikarbonat ve klorür. Elektrolit olmayanlar arasında glikoz, amino asitler, üre, ürik asit ve kreatinin bulunmaktadır. (6)

İkincisi rezorpsiyon; filtrasyon ile kandan ayrılan, fakat homeostasis için lüzumlu olan maddelerin kana geri emilmesidir. (10)

Su, sodyum, klorür ve glukozun yeniden emilimi proksimal kıvrımlı tübül içinde gerçekleşir, sağlıklı hayvanlarda glikoz idrara geçmez. Proksimal kıvrımlı tubul içinde azotlu atık konsantrasyonu oluşur ve üre ana atık ürünüdür. Bazı ilaçlar ve toksinler filtrata salgılanır ve kese içine taşınmaktadır. (7) Tübüler yeniden emilim, aktif ve pasif taşıma mekanizmaları ile sağlanır. Sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfat ve ürik asit aktif olarak geri emilir. Üre, su, klorür, bazı bikarbonatlar ve bazı fosfatlar pasif olarak geri emildiği bildirilmektedir. (6)

Üçüncüsü sekresyon; vücut için yararlı veya zararlı olan artık ve yabancı maddelerin kandan alınıp tubul sıvısına verilmesidir. (10)

Çoğu yeniden emilim, gerekli maddeleri koruyan ancak metabolik atık ürünleri yeniden emmeyen proksimal tübülde meydana gelmektedir. Kalan süzüntü Henle kıvrımına, distal tübüle ve toplama kanallarına geçer, böylece filtrelenen yükün %1'den azı idrarla atılmaktadır. (6)

Birkaç hormon, çözünen maddelerin ve suyun tübüler yeniden emilimini ve salgılanmasını düzenlediği bildirilmiştir. Distal tübüllerden ve toplama kanallarından su geri emilimi, antidiüretik hormonun (ADH) varlığı tarafından yönetilmektedir. Hipofiz tarafından salgılanan bu hormon, tübül ve kanal duvarlarının geçirgenliğini artırır, böylece nihai idrar konsantrasyonunun bir parçası olarak daha fazla su difüze olur. Medüller interstisyumdaki yüksek ozmotik gradyan nedeniyle suyun çoğu toplama kanallarında emilir. Sodyum geri emilimi ve fosfat salgılanması aldosteron ve adrenal kortikal hormondan etkilendiği gösterilmektedir. Bu hormonlar, sodyum tutulmasını düzenleyerek ve tübüler epitel hücreleri tarafından fosfat salgılanmasını kontrol etmeye yardımcı olarak tübüler yeniden emilimini etkilemektedir. (6)

Renin, hormon anjiyotensin aktivasyonunu kontrol eden glomeruler kapsülde üretilen bir hormondur. Anjiyotensin, vazokonstriksiyona neden olan ve kan basıncını düzenlemeye yardımcı olan bir hormondur; anjiyotensin ayrıca adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarmaktadır. (7) RAAS (renin-angiotensin aldosterone sistemi), intrarenal hemodinamiğin ve glomerüler filtrasyonun ayrılmaz bir parçası olmanın yanı sıra, sodyum ve su homeostazını değiştirerek kan basıncı ve sıvı dengesinin bir modülatörü olarak özellikle önemli olduğu bildirilmektedir. (11)

Antidiüretik hormonun renal etkisi ve aldosteron: ADH mekanizması, idrarın son hacmini ve ozmolalitesini kontrol ederek hücre dışı sıvının hacmini

ve ozmolalitesini sabit bir seviyede tutmaya yardımcı olur. ADH'nin salınması, geçirgenliği artırarak distal tübüllerin son segmentinde ve toplama kanalı boyunca suyun yeniden emilmesine yol açar; medulladaki yüksek ozmotik gradyan nedeniyle su interstisyuma yayılmaktadır. Böbrekte aldosteron, sodyum iyonu geri emilimini artırmak ve potasyum ve hidrojen iyonu atılımını artırmak için Henle kulpunun yükselen kısmı, distal kıvrımlı tübül ve toplama kanalı üzerinde etki ettiği bildirilmiştir. Aldosteron ayrıca tutulan sodyumun ozmotik etkisi yoluyla suyun yeniden emilimini de desteklemektedir. Böbrekler, karşı akım mekanizması adı verilen idrarı konsantre etmek için bir sisteme sahiptir ve renin-anjiyotensin sistemi aracılığıyla kan basıncını düzenlemeye yardımcı olmaktadır. Bu mekanizmanın iki süreci içerdiği gösterilmiştir: Henle döngüsündeki karşı akım konsantrasyonu çarpanı ve vasa recta'daki karşı akım değiştirici. Konsantre idrar üretimi, paralel tüplerden zıt yönlerde akan sıvıyı içermektedir. Sıvılar Henle kulpunun kalın çıkan kolundan geçerken, tübüler lümeninden aktif olarak sodyum klorür pompalanmaktadır. Çıkan kol su geçirmez olduğundan, su sodyum klorürü takip etmez; bu nedenle sıvı hipoozmotik hale gelmektedir. Ozmolarite, interstisyuma pompalanan sodyum iyonları tarafından yükseltilir. Bu iyonlar, suyun, nefronda aktif olarak sodyum veya klorür taşımayan tek yer olan oldukça geçirgen inen uzuvdan ayrılmasına neden olmaktadır. İnen tübülde kalan sıvı medullanın ucuna doğru akarken giderek daha konsantre hale gelmektedir. Sıvı çıkan kola girerken, sodyum ve klorür uzaklaştırılır ve su tutulduğu bildirilmektedir. Vasa recta adı verilen damarların firkete halkaları şeklindeki peritübüler kan beslemesi, Henle kulpunun yanına dalmaktadır. Yavaş kan akışı hızının, interstisyumdaki ozmotik gradyanın dağılmasını önlediği söylenmektedir. Vasa recta, pasif difüzyon yoluyla bir karşı akım değiştirici görevi görmektedir. Kan inen kola akarken, sodyum klorür pasif olarak içeri girer ve su dışarı çıkar. Çıkan uzuvda, su kan damarına geri emilir ve genel dolaşıma geri dönerken, sodyum ve klorür interstisyuma yayılır. Buradan idrar, aktif sodyum taşınmasının devam ettiği distal kıvrımlı tübüle geçer. İdrarın nihai konsantrasyonu, antidiüretik hormonun kontrolü altında distal tübül ve toplama kanalında gerçekleştiği bildirilmiştir. (6)

3. Böbrek Patolojisi

Böbrek patolojisi; gelişim bozuklukları, dolaşım bozuklukları, dejeneratif ve nekrotik değişiklikler [nefrozlar (glomerulonefroz, tubelonefroz)], yangısal reaksiyonlar [nefritisler (glomerulonefritis, intersitisyel nefritis)], paraziter

lezyonlar ve tümörler olmak üzere 6 grupta incelenmektedir. Böbrek bozuklukları lezyonun lokalizasyonuna göre de sınıflandırılmakta ve şu başlıklar altında incelenmektedir; glomerulus bozuklukları (glomerulonefroz, glomerulonefritis), tubulus bozuklukları (tubulonefroz), intersitisyum bozuklukları (intersitisyel nefritler) ve pelvis bozuklukları (hidronefroz). Böbreklerde nefronun bir bölümünde ve intersitisyumda meydana gelen bozukluklar birbirlerini etkilemekte ve sonuçta böbreklerin kısmen veya tamamen fonksiyon göremez hale gelmesine neden olmaktadır. Böbrek yetmezliği (böbreklerin iflası); idrarı oluşturan maddeleri yeterli ölçülerde dışarı atması gereken organın bu görevini yapamayıp, bunların kanda birikmesiyle (azotemi) üre zehirlenmesine (üremi) yol açar. Böbrek yetmezliği birden (akut) ya da yavaş yavaş (kronik) gelişebilir. Böbrek yetmezliği, prerenal (böbreklere yeterince kan gelmez), renal (böbrekte bir bozukluk vardır) ve postrenal (idrar atılmasının engellendiği durumlar) olabilir. Akut böbrek yetmezliği; aniden gelişen oligüri ya da anüri ve azotemi ile karakterize olur. Nedenleri, iskemik şok, akut glomerulonefritler, iki taraflı piyelonefritisi akut tubulus nekrozu ve akut idrar durgunluğudur. Sebebi ortadan kaldırılırsa böbrekler eski haline dönebilir. Kronik böbrek yetmezliğinde glomeruler filtrasyon sürekli azalır. Nefrosklerozda, böbreğin korteks hipoplazilerinde ve kistik böbreklerde görülür. Böbreklerin normal haline dönmesinin imkansız olduğu söylenmiştir. (8)

4. Akut Böbrek Hastalığı

Renal fonksiyonların saatler-günler içerisinde akut olarak bozulması olarak tanımlanabilir. (1) Etkilenen hayvanlar akut şekilde hastalanır ve belirgin klinik bulgular ortaya çıkar. Böbrek dokusu tamamen yıkılmamışsa geri dönüş için bir olasılık bulunduğundan hastanın hayatını normal şekilde sürdürebilmesi amacıyla yeterli süre destekleyici sağaltım yapılmalıdır. (12)

Bu olumsuz gelişimin sonucunda artık maddeler ekskrete edilemez, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesi korunamaz ve akut üremik kriz şekillenmektedir. Akut böbrek yetmezliği ve akut üremik krizin tek nedeni primer böbrek yetmezlikleri değildir. Köpek ve kedilerde akut böbrek yetmezliğinin nedeni genellikle işemi ya da nefrotoksik etkili maddeler olduğu bildirilmiştir. (1)

4.1. Etiyolojisi

ABH (akut böbrek hastalığı)'nin kesin nedeni kedi hastalarının yaklaşık üçte birinde belirlenmemişken, tedavi ve prognoz üzerindeki potansiyel etkisi

nedeniyle etiyojolojiyi belirlemek için her türlü çabayı göstermek zorunlu olduğu bildirilmiştir. ABH ile sonuçlandığı bilinen çeşitli harabiyet türleri arasında en yaygın olanı, ABH'li kedi hastalarının %50'den fazlasında tetikleyici neden olan toksinlerdir. Kediler zambaklar, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler), etilen glikol (EG), aminoglikositler, doksorubisin, D vitamini ve gıda kontaminantları dahil (ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) çeşitli nefrotoksik maddelere maruz kalabilir. ABH için diğer olası etiyojiler arasında iskemik yaralanmalar, üst üriner sistem enfeksiyonu (piyelonefrit), neoplazi, uzamış üreteral veya üretral obstrüksiyon ve sepsis yer almaktadır. (13) Akut böbrek yetmezliğinin birçok nedeni vardır. Bunlar üç başlık altında toplanabilir. Prerenal nedenler, primer renal nedenler ve postrenal nedenler. (12)

Prerenal nedenler: Prerenal azotemi birincil böbrek hastalığından değil, böbreklere yetersiz kan temini ile sonuçlanan kalp debisindeki azalmadan kaynaklanır. (7) Hipovolemi: Dehidrasyon, kanama, hipoadrenokortisizm, hipoalbuminemi, diüretik ilaçların kullanılması, efektif kan volümünün azalması: Uzun süren anestezi, konjestif kalp yetmezliği, antihipertensif ilaç kullanılması, sepsis, renal hemodinamik değişiklikler: Epinefrin, prostaglandin sentezi inhibitörleri, hemolitik-üremik sendrom. (12)

Primer renal nedenler: Böbreklere içsel hasar, böbrek parankimindeki hasardan kaynaklanmaktadır. Kedilerde hasar genellikle toksinlerden, bulaşıcı hastalıklardan ve iskemik nedenlerden kaynaklanır. (7) Nefrotoksik: ethylene glycol, aminoglycoside antibiyotikler, ağır metaller, radyografik kontrast ajanlar, enfeksiyöz: Leptospirozis, erlichiosis, Lyme hastalığı, diğer nedenler: Hiperkalsemi (lenfosarkoma, cholecalciferol rodentesit). (12)

Postrenal nedenler: Bir kedi tıkanıldığında, üretra ve mesane içindeki basınç üreterlerden böbreklerin nefronlarına iletilir; sonunda bu, GFR sıfır olana kadar GF (glomerular filtrasyon) basıncını değiştirmeye başlamaktadır. (7) Tıkanmalar: Üretral plaklar (mukoid/hüresel/kristal), üretral urolitiazis, üretral daralma (neoplazi veya travma), iki taraflı ureter tıkanmasına neden olan kes neoplazisi, yırtılma: Tıkanma sonucu, travma. (12)

Akut böbrek yetmezliği için risk faktörleri; önceden var olan renal hastalıklar, prerenal azotemi ile ilişkili koşullar, hiperbilirubinemi, geriatric hastalar. (1)

4.2. Klinik Semptomlar

Klinik belirtiler akut böbrek yetmezliği (ABY) bulunan hastalarda ani başlayan depresyon, kusma, anoreksi ve polidipsi olarak gözlenmektedir.

Hastalarda oligüri en sık rastlanan bulgudur. Fakat akut böbrek yetmezliğinin nedenine göre yetmezliğin başlangıç döneminde veya oligürinin iyileşme döneminde poliüri dikkati çekmektedir. Nöbet ve kas seyirmeleri gözlenebilir, hastalığın son döneminde koma gelişmekte olduğu bildirilmiştir. ABY’de görülen diğer semptomlar yetmezliğin oluşumunda rol oynayan bozukluklara ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. (12)

İdrar çıkışının bilinmesi akut böbrek yetmezliğinin prognozu açısından çok önemlidir. İdrar çıkışının belirlenmesi ancak rehidrasyondan sonra güvenilir olabilir. Anürik ve oligürik hastalar, başlangıç dönemini atatabilmeleri halinde iyileşebilirler. Nonoligürik hastalarda prognoz daha iyidir. Akut böbrek yetmezliği klinik olarak 3 fazda seyretmektedir; başlangıç dönemi, genelde 1-2 gün sürer, idrar çıkışı ve glomeruler filtrasyon hızı azalmıştır. Oligürik ya da idame fazı, glomeruler filtrasyon hızı ve oligürinin azalması devam eder. Günler-haftalarca sürebilir. Diüretik faz, idrar çıkışı progresif olarak artar. Genellikle 2-3 hafta sürer. Bu dönemde böbreğin yenilenmesi başlamış olabilir. Buna rağmen klinik belirtilerde önemli bir düzelme olmaz. Bu fazda sıvı elektrolit dengesizliklerinin dengelenmesine dikkat edilmelidir. (1)

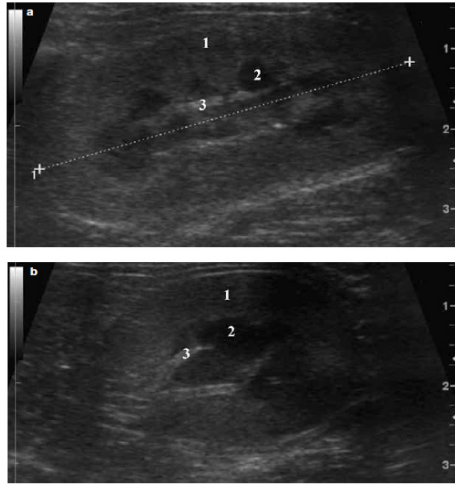
Fiziksel muayenede hastalar dehidre görünebilir. Nefeslerinde karakteristik üre kokusu belirlenebilir. ABY bakteriyel enfeksiyona bağlı değilse hastalar genellikle hipotermiktir. Palpasyonda böbreklerin normalden daha geniş ve ağrılı olduğu belirlenmektedir. Postrenal nedenlere bağlı olarak gelişen akut böbrek yetmezliği bulunan hastalarda geniş ve şişkin idrar kesesi vardır veya yırtılan yere göre değişmek üzere karın boşluğunda, retroperitoneal aralıkta veya perineal bölge derisi altında sıvı birikimi dikkati çekmektedir. Dilde, sert damakta ve diş etinde nekroz şekillenebilir. Lenfopeni sıkça rastlanan bir bulgudur. Serum kreatinin, BUN (üre) ve serum fosfat düzeyleri hızla yükselmektedir. Böbreklerdeki yıkım çok şiddetli ise bu değerler ölüm şekilleninceye kadar veya diyaliz uygulamasına başlanıncaya kadar yükselmeye devam etmektedir. Hastalarda hiperfosfatemiyeye birlikte hipokalsemi de belirlenmektedir. Postrenal azotemi veya akut böbrek yetmezliğinin oligürik formunun görüldüğü hastalarda sıklıkla geniş anyon gap’lı şiddetli metabolik asidozis ve hiperkalemi gelişmektedir. Poliürik formda normokalemi hatta hipokalemi meydana gelebilir. Kan glukoz düzeyi hafif yükselmiş olabilir. Dehidrasyona karşın idrar dansitesi düşük olduğu bildirilmiştir (<1017). Şiddetli hipergliseminin bulunmadığı proteinüri, hematüri ve glukozüri sıkça belirlenmektedir. İdrar sedimentinde epitel hücreleri, eritrositler, nötrofiller, lenfositler ve silindirler (hyalin, granüler ve selüler) genellikle aktiftir. (12)

4.3. Teşhis

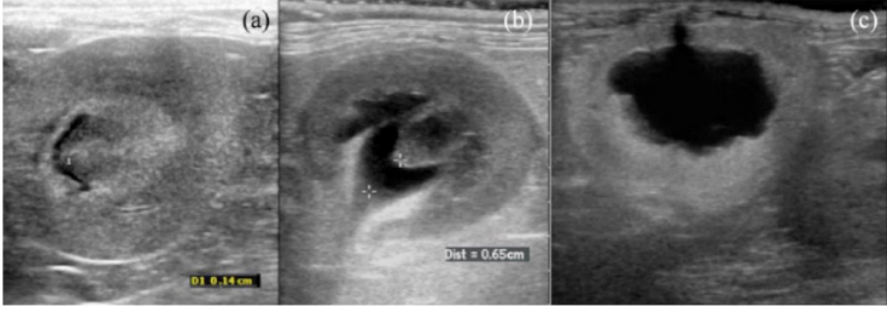
Tanısal değerlendirmede anamnez, klinik muayne, idrar muaynesi ve diğer uygulamaların sonuçları birlikte değerlendirilmektedir. (1) Tanı ABY'li hastalarda ani başlayan depresyon, letarji, anoreksi, kusma, ishal, oligüri veya poliüri, tremor, nöbet ve koma tipiktir. Bu belirtilerden hangilerinin görüleceği ve şiddetinin ne olacağı renal yıkımın boyutuna ve primer nedenin ne olduğuna bağlı olarak değişmektedir. Azoteminin geliştiği hastalarda prerenal, primer renal ve postrenal azoteminin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Prerenal azotemili hastaların çoğunda idrar dansitesi yüksektir ve FeNa (Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu) + <1'dir. (12) FeNa'nın yorumlanması, sağlam tübüllerin prerenal durumlarda sodyumu yeniden emdiği, buna karşın yaralı tübüllerin emmediği önermesine dayanmaktadır. (14) Rehidrasyon ve spesifik prerenal faktörlerin sağaltımı yapılarak azoteminin düzeltilmeye çalışılması sırasında prerenal azotemi tanısını kuvvetlendirecek veriler elde edilebilir. Postrenal azotemiye neden olan idrar kesesinin aşırı genişlemesi veya idrar yolu yırtığına ilişkin veriler ayırıcı tanının konulmasında önemli olduğu belirtilmiştir. (12)

Hastalara uygun sağaltım yapabilmek ve hastanın prognozu hakkında tam bilgi verebilmek için akut böbrek yetmezliğinin kronik böbrek yetmezliğinden (KBY) ayırt edilmesi şarttır. Bir nefrotoksin ile temas geçmişi bulunan hastalarda serum kreatinin ve BUN (üre) düzeylerinde hızlı bir yükseliş de varsa ABY tanısı konulmuş olmaktadır. Bununla birlikte KBY şekillenen hastalarda da azotemiye bağlı nispeten ani olarak başlayan klinik bulgulara rastlanabilir. ABY'li hastalar genellikle oligürik olmaktadır. Fakat hastalığın daha hafif olduğu olgularda ve bazı nefrotoksinlerin (aminoglycoside, amphotericin B ve hiperkalsemi) neden olduğu böbrek yetmezliklerinde poliüri belirlenmektedir. (12) Üriner NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)'ın, hem deneysel olarak indüklenen hem de doğal olarak oluşan ABH'li köpeklerde ABH'nin hassas ve erken bir belirleyicisi olduğu ve böbrek hastalığının serum kreatinin veya SDMA ile tespit edilmesinden bir haftadan daha erken bir süre önce ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. (15) Ek olarak, ABH teşhisi sırasında, uNGAL'in hastalığın seyri sırasında veya belirli tedavilerden (örn. renal replasman tedavisi) sonra seri olarak değerlendirilmesi köpeklerde daha iyi bir prognostik gösterge olabilir. (16) Plazma sodyum ve potasyumundaki majör yer değişiklikleri büyük olasılıkla ABY'de KBY göre daha belirgin olmaktadır. ABY'li hastalarda ayrıca anemiye neden olabilecek başka bir bozukluk yoksa genellikle anemi gelişmez. İdrar analizinde hafif proteinüri ve pek çok granüler

silindirler ile dökülmüş epitel hücrelerini içeren aktif idrar sedimenti dikkati çekmektedir. Etilen glikol intoksikasyonunda kalsiyum okzalat dihidrat ve/veya monohidrat kristalüri belirlenmektedir. Radyografik muayenede böbrek boyutlan normaldir veya genişlemiştir. Kontrast radyografide idrar yolundaki tıkanma ve yırtılma bölgeleri belirlenebilir. Ultrasonografik muayene tanının konulmasına yardımcı olmaktadır. Örneğin, etilen glikol toksikasyonunda böbreklerdeki ekojenite artmaktadır. Bazı olgularda ABY'yi ile KBY'ni ayırt edebilmek ve böbreklerdeki yaralanmanın şiddetini belirleyebilmek için böbrek biyopsisinin yapılması gereklidir. Yüksek kanama riski nedeniyle böbrek biyopsisinin rutin olarak uygulanması önerilmemektedir. (12) Ultrasonografi, stabil olmayan hastaların çoğunda uygulanabilen, invazif olmayan bir prosedür olup, ABH (akut böbrek hasarı) araştırmalarında onu ilk basamakta faydalı bir araç haline getirmektedir. Böbrek boyutlarını değerlendirmek, pelvisi ve parankimal ekojeniteyi karakterize etmek için kullanılabilir ve böbrek hasarının nedensel mekanizmasını belirlemede bir rolü olabilir. Böbrek boyutu ve böbrek ekojenitesi ile ilgili bilgilerin, insanlarda böbrek hastalığını yönetirken teşhis ve karar vermede en değerli bilgiler olduğu ileri sürülmektedir. ABH'li köpeklerde ve kedilerde yayınlanmış ultrasonografik bulgular arasında böbrek boyutunda artış, kortikal ekojenitede artış, perirenal sıvı varlığı, medüller halka işareti, pyelektazi, perirenal yağın ekojenitesinin artması ve idrarın anormal ekojenitesi yer aldığı bildirilmiştir. (17) Genellikle böbrekler genişler ve düzgün bir konturu korurlar. (2)



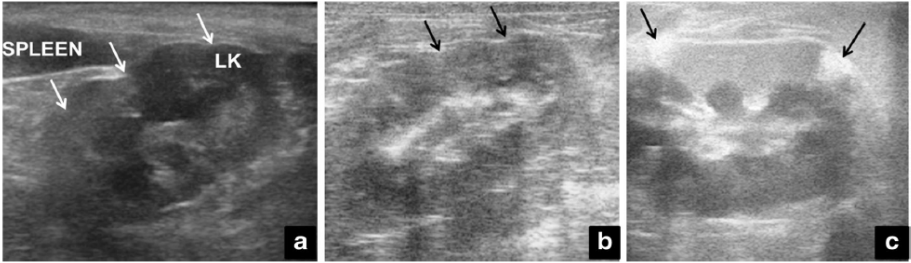
Şekil 1. Korteks (1), medulla (2) ve sinüsü (3) gösteren normal bir böbreğin sagittal (a) ve enine (b) taraması. (2)



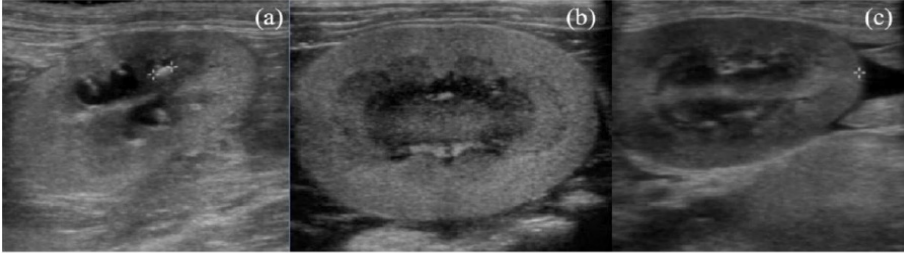
Şekil 2. Normal bir böbreğin dorsal ultrason taraması, korteks (1), medulla (2) ve medüller halka işaretini gösteriyor. (2)



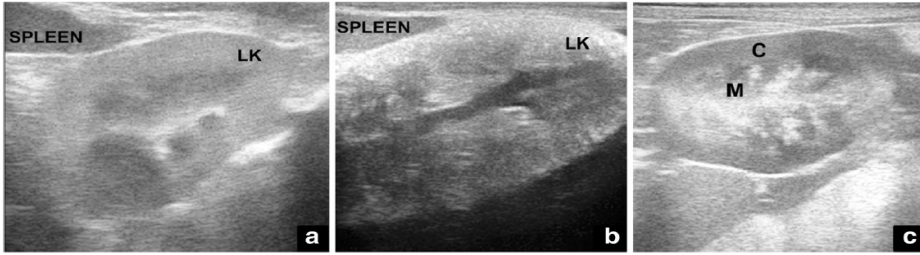
Şekil 3. Pyelektazi; (a) Hafif, (b) Orta, (c) Şiddetli. (17)



Şekil 4. Kontur anormalliği olan böbrekler; (a) Tüm renal kontur anormalliği (oklar), renal mimaride hafif bozulma ile birlikte. (b) Anormal konturlu (oklar), artmış ekojenite ve kortikomedüller farklılaşma kaybı olan karakteristik son dönem böbrek. (c) Böbrek konturunu hafifçe deforme eden kama şeklindeki hiperekoik görünüme sahip renal enfarktüs alanları (oklar) olan böbrek. (28)



Şekil 5. Akut böbrek hasarı olan kedilerde ultrasonografik bulgular (a) Nefrolit (b) Artan kortikal ve medullar ekojenite (c) Retroperitoneal sıvı. (17)



Şekil 6. Renal ekojenitedeki değişiklikler. (a) Sol böbreğin korteksi (LK) dalağa göre hiperekoik, artan kortikal ekojeniteyi karakterize eder. (b) Sol böbreğin (LK) yaygın ekojenitesinde kortikomedüller farklılaşma kaybıyla birlikte artış. (c) Artmış medüller (M) ekojenite, kortikal (C) ekojeniteye göre hiperekoik sunum. (28)

4.4. Tedavi

Kalıcı böbrek yıkımlanmasını en aza indirebilmek için ABY'nin başlamasına neden olan faktörler saptanmalı ve düzeltilmelidir. İlave böbrek yıkımının önlenmesi için ABY'yi başlatan veya ona predispozisyon yaratan olası faktörler ortaya konulup düzeltilmeli ve antidot özelliğindeki maddelerin kullanımını içeren sağaltım olabildiğince çabuk başlatılmalıdır. (12)

Öncelikle; sıvı dengesizlikleri düzeltilmelidir. Hastanın aldığı ve çıkarttığı sıvı miktarı ve vücut ağırlığı düzenli olarak kontrol edilmelidir. Bunun için katater yerleştirilerek idrar çıkışı kayıt altına alınır. Vücut ağırlığında önemli değişiklikler olması, sıvı dengesinin bozulduğunu gösterir. Çünkü aç kalan hayvanlar doku katabolizmasıyla ilişkili olarak günde vücut ağırlığının ancak %0.5-1'ini kaybederler, bu değerlerin üzeri dehidrasyonun göstergesidir. Oligürik hastalarda sıvı takviyesini takiben idrar çıkışının artması problemin prerenal orjinli olduğunu göstermektedir. Oligürik hastalarda aşırı sıvı

yüklemesi olabileceğinden diyaliz gerekebilir. Sıvı açığı düzeltildiğinde alınan sıvı miktarıyla kaybedilen sıvı miktarı eşit olmalıdır. Hasta EKG ile monitörize edilmelidir. Şiddetli olgularda tedaviye kalsiyum glokonat, orta dereceli olgularda insülin/glukoz bikarbonat eklenmelidir. Uzun süreli olgularda diyaliz önerilir. Oligüriyi poliüriye çevirmek için mannitolle ozmotik diürez uygulanabilir. Ozmotik diürez; renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon oranını artırmaktadır. Mannitol (0.25-05 g/kg dozda %20'lik solüsyon halinde) verilir. Diürez sağlandığında %10'luk solüsyonla idame uygulaması yapılır. İlk doz uygulandıktan sonra diürezin sağlanamaması halinde halinde tekrarlanmaz. Loop diüretikler (furasemid+dopamin) diürezi sağlayan diğer seçenektir. Leptospirozis gibi spesifik bir enfeksiyon varsa tedavi edilir. Kusmaya karşı H₂ blokörleri ve metoklopramid uygulanır. Hastanın yaşama şansını arttırmak için gıdai destek çok önemlidir. Zor hastalarda hemodiyaliz ya da peritoneal diyaliz uygulanabilir. (1)

5. Kronik Böbrek Hastalığı

Kedi ve köpeklerde yaygın bir hastalık olan kronik böbrek yetmezliği (KBY), primer böbrek hastalıklarının aylar hatta yıllarca ilerlemesiyle ortaya çıkmaktadır. (18) Bir veya iki böbreğin yaklaşık 3 aydan uzun süredir var olan yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. (9) Kedi ve köpeklerde kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı için literatürde farklı değerler verilmektedir. Köpekler için gerçek prevalansın %0.37 gibi yüksek olduğu, 12 yaşından büyük köpeklerde yaklaşık %5.79'a çıktığı ve aynı zamanda ana ölüm nedeni olduğu bildirilmektedir. (19) KBY, hastalığı oluşturan nedene bağlı olmayıp nefronlarda fonksiyon kaybı ile karakterize, geri dönüşümsüz ilerleyici bir hastalık olduğu söylenmektedir. (18) Çoğu hastada KBH ile fonksiyon ve yapı kaybı vardır; bununla birlikte, işlevsel bozulmanın derecesinin her zaman yapı kaybını yansıtmadığı bildirilmiştir. (9) Daha çok yaşlı hayvanların hastalığı olarak kabul edilmekle beraber her yaşta kedi ve köpeklerde rastlanabilmektedir. Edinsel olgular glomerulus, tubulus, intersitisyum ya da böbrekleri besleyen damarlarda oluşan çeşitli bozukluklar ve yıkımlanmalara bağlı olarak ortaya çıkar ve çoğu olguda asıl nedeni belirlemek çoğu zaman mümkün değildir. (18) Bazı hastalarda KBH, durumu kötüleştirebilecek eşzamanlı prerenal ve/veya postrenal problemlerle komplike olabilir, ancak yönetilirse durumu iyileştirebilir. (9) KBH geliştirme riski taşıyan bazı sağlıklı kedilerin erken yavaş ilerleyen glomerüler hasara veya

KBH dışında yaşlı kedileri de etkileyen hastalıklara sahip olması mümkündür. Bununla birlikte, KBH'li kedilerde, özellikle KBH'nin erken evrelerinde, glomerüler hasarın hafif ve nadir olduğu bildirilmiştir. (20)

Klinik uygulamada, erken müdahalenin yapılabilmesi için yaşlanan kedilerde subklinik KBH'nin saptanması için yıllık bir ila yılda iki kez laboratuvar tarama testleri önerilir. (4) KBH tanısının ardından evreleme yapılmaktadır. Uluslararası Renal İlgili Derneği (IRIS), normal hidrasyon durumu ve stabil böbrek fonksiyonu olan hastalara uygulanan ve açlık serum/plazma kreatinin konsantrasyonuna dayanan bir evreleme sistemi oluşturmuştur. (21) Kronik böbrek hastalığı dört aşamada ilerler.

1. Aşama- Azalmış böbrek rezervi: Bu süre zarfında üre nitrojen ve kreatinin konsantrasyonlarında artış eğilimi olabilir, ancak yine de referans aralıkları içindedir. SDMA konsantrasyonları artabilir. Klinik belirti yoktur, ancak böbrekler dehidrasyonu veya azalmış perfüzyonu daha az kompanse edebilir.

2. Aşama- Kronik böbrek yetersizliği: Ek böbrek fonksiyonu kaybı, idrar konsantrasyon yeteneğinde azalmaya ve poliüriye yol açacaktır ve sonunda azotemi eşlik edecektir.

3. Aşama- Kronik böbrek yetmezliği: Böbrek hastalığı ilerledikçe kötüleşen azoteminin eşlik ettiği üreminin klinik belirtileri gelişir. Bu aşamada, hayvanın 3. aşamada veya kronik böbrek yetmezliğinde olduğu kabul edilir. Evre 3 IRIS, hayvanlarda ilişkili klinik patolojik anormallikler veya klinik belirtiler yoksa erken veya ikincisini gösteriyorsa geç olabilen orta derecede bir azotemiye dayanır.

4. Aşama- Böbrek hastalığında son dönem: IRIS evre 4, daha yüksek klinik belirti ve klinik patolojik anormallik riski olan ciddi bir azotemiye dayanmaktadır. (30)

Alt evreleme, idrar proteini: kreatinin oranı (UPC) ve sistolik kan basıncı (SBP) için gerçekleştirilmektedir. Proteinüri ve hipertansiyon, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlayan yönetim için terapötik hedefler olduğundan, bunun önemli olduğu söylenmiştir. (21)

5.1. Etiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilgili en zor zorluklardan biri, kedinin, sahibi tarafından çok az semptomun fark edilmesi veya hiç olmaması için telafi

etmesini sağlayan nispeten yavaş ilerlemesidir. KBH, konjenital, ailesel veya edinsel olarak sınıflandırılabilir. (7)

Kongenital böbrek hastalığı: Konjenital nedenler genellikle kedinin yaşı, ırkı ve aile öyküsü temel alınarak şüphelenilir. (7) Genetik anormalite ya da zararlı etkenlere uterus içinde maruz kalınması nedeniyle meydana gelebilir. (1)

Ailesel böbrek hastalığı: Ailesel böbrek hastalıklı birçok hayvan doğum esnasında normal böbreklere sahiptir, fakat hayatının ileriki dönemlerinde böbreklerinde progresif bozukluklar ortaya çıkmaktadır. (1)

Edinsel nedenler: Edinilmiş KBH, böbrekleri nefronların artık düzgün çalışmayacağı bir noktaya kadar yaralayan herhangi bir hastalık sürecinden kaynaklanabilir. (7) Akut böbrek yetmezliği, glomerülonefropatinin ilerlemesi ya da çeşitli nedenlerden dolayı meydana gelen amiloidoz sonucu sekonder olarak şekillenmektedir. Spesifik nedenlerden dolayı sekonder olarak gelişir, örneğin; enfeksiyon: Piyelonefrit, leptospirozis, fungal, viral, riketsiyal nedenler, yangısal: Piyogranulamatöz, immun ilişkili nedenler, neoplastik: Lenfosarkoma, Hiperkalsemi, renal vasküler oklüsif (tıkayıcı) hastalık, bilateral hidronefroz, böbrek taşları, kronik nefropatlere neden olan faktörlerdir. (1)

İdeopatik nedenler: Birçok KBY'li hastada, renal hasarı teşvik edici neden bilinmemektedir. (1)

Tiroid hormonları böbrek kan akışını artırarak GFR'yi desteklemeye yardımcı olur; bu nedenle hipertiroidizm tedavi edilmezse böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hipertiroidizm genellikle sistemik hipertansiyon ile sonuçlanır; bu glomerüllere iletilerek glomerüler hipertansiyona ve glomerüler hiperfiltrasyona neden olabilir. Ne yazık ki, tiroid hastalığını tedavi etmek, hipertansiyonun dramatik bir şekilde azalmasına neden olarak böbrek kan akışında ve GFR'de bir azalmaya neden olmaktadır. Çalışmalar, hipertiroidizmi olan kedilerin %14'ünün önceden var olan böbrek hastalığına sahip olduğunu, yaklaşık %30'unun ise hipertiroidizm tedavisinden sonra azotemik hale geldiğini bildirmiştir. (7)

Böbrek iskemisi/reperfüzyon (I/R) hasarı, KBH için köklü bir deneysel modeldir ve son çalışmalar, böbrek iskemisi/hipoksisinin kedi KBH'sine neden olabileceği hipotezini desteklemektedir. Ayrıca, epidemiyolojik ve histopatolojik kanıtlar, hipoksinin kedi KBH gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü dolaylı olarak desteklemektedir. Hipoksi, sırasıyla ABH'den KBH'ye geçiş ve KBH'nin ilerlemesi bağlamında kronik böbrek iltihabını ve fibrozu hem başlatabilir hem de devam ettirebilir. Ayrıca, tubulointerstisyel hipoksi, son dönem böbrek hastalığına yol açan son ortak yol olarak kabul edilir ve kedi KBH'sinde spesifik kanıtlar sınırlı olsada, histopatolojik bulgular ve biyobelirteç çalışmaları

böbrek oksijenasyonunun azaldığını gösterilmektedir. Bu nedenle, hipoksinin neden olduğu böbrek fibrozunun altında yatan moleküler mekanizmaları hedef alan terapilerin, ileriye yönelik bir ortamda kullanılırsa kedilerde ilerlemeyi yavaşlatabileceği veya KBH gelişimini önleyebileceği ileri sürülmektedir. (22) KBH olan hastalarda, tübül veya glomerüler yaralanmanın bir sonucu olarak proteinüri gelişebilir. Proteinüri, tubulointerstisyel inflamasyonu, fibrozu ve atrofiyi teşvik ederek KBH'nin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Proteinürinin rolü tam olarak anlaşılammakla birlikte KBH'li kedi ve köpeklerde negatif prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiş ve hastalığın ilerlemesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Proteinürinin böbrek hasarına neden olabileceği mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak tübül hücrelere doğrudan toksisite, enflamatuvar tepkileri tetikleme veya tübül tıkanmaya neden olan proteinli silendirlerin oluşumunu içerebilir. Alternatif olarak, tübüllere zarar veren proteinin yanı sıra hasarlı bir glomerulustan süzülen diğer çözünenlerin varlığı olabilir. (21)

5.2. Klinik Semptomlar

KBY'de en tipik klinik bulgular, idrar yapma alışkanlığında değişiklik, çok su içip bol idrar yapma, su ve gıda alımını takiben kusma, ishal ve ağız kokusu olduğu bildirilmiştir. (18) Hepsi olmasa da çoğu hasta, vücut kondisyonu, vücut ağırlığı ve kas kütlesi kaybı ve dağınık bir görünüm gibi kronik hastalığın klinik belirtilerini gösterir. Poliüri ve polidipsi, böbreklerin su dengesini düzenleyememesi nedeniyle oluşmuştur. Hiporeksi/anoreksi, kusma, ağız kokusu ve ülseratif stomatit ve gastroenterit mevcut olabilir. KBH olan hastalar, KBH evresine bağlı olarak bir dereceye kadar anoreksi sergileyebilir. Anoreksi ve mide bulantısının nedenleri arasında üremik toksinlerin tutulması, dehidrasyon, biyokimyasal değişiklikler (azotemi, metabolik asidoz, elektrolit dengesizlikleri ve mineral dengesizlikleri), anemi, renal sekonder hiperparatiroidizm ve üremik gastroenterit yer almaktadır. KBH ile böbrekler genellikle küçük ve düzensiz palpe edilir ve bu, karın radyografisi ve ultrasonografi ile doğrulanır. Bazen renal neoplazi, piyelonefrit veya üreteral obstrüksiyon mevcut olduğunda KBH ile renomegali mevcut olduğu bildirilmektedir. (9) Ayrıca, tüylerde karışıklık, deri elastikiyetinde azalma, abdominal ağrı, gastrointestinal kanama, mukozalarda solgunluk, aşırı dehidratasyon, zayıflık, halsizlik ve ağızda ülserlere kadar varan lezyonlar vardır. Abdominal palpasyonda böbreklerde küçülme ve idrar kesesinde dolgunluk anlaşılabilir. KBY olan hastalarda, solunum ve nabız sayıları artar, ancak beden ısısında önemli bir değişiklik olmaz. (18) Egzersize

intolerans ve sinirsel belirtiler (depresyon, letarji, halsizlik, titremeler, tremorlar, baş sallama ve nöbet) ortaya çıkmaktadır. (12)

Protonların renal atılımı, gastrointestinal veya idrar yolları yoluyla veya metabolik asitlerin solunum tamponlaması yoluyla kaybedilen bikarbonatı etkili bir şekilde yeniden üretmektedir. Progresif KBY'nin bir sonucu olarak işleyen nefronların miktarı azaldıkça, hidrojen iyonlarının idrarla atılımı, büyük ölçüde, hayatta kalan nefronlar tarafından atılan amonyum miktarını artırarak (artan amonyajenez) korunmaktadır. Bununla birlikte, KBY daha şiddetli hale geldikçe, daha fazla nefron kaybı renal amonyak oluşumunu bozar ve metabolik asidoz ortaya çıkmaktadır. Metabolik asidozun ayrıca bazı türlerde böbrek yetmezliğinin ilerlemesini desteklediği varsayılmıştır. (23) Böbreklerin kronik yetmezliğe bağlı olarak suyu tutamaması ve idrarı yoğunlaştıramaması nedeniyle KBY'nde idrar miktarı artar ve dansite düşer. KBY olan kedilerde glomeruler filtrasyon hızının normal kedilerden üç kat daha düşük olabileceği; hafif ve orta derece KBY olgularında hastalığı gruplamada kullanılabilir düzeyde önemli farklılık gösterdiği bildirilmiştir. (24)

5.3. Teşhis

Hastalığın tanısında hematolojik, biyokimyasal, elektrokardiyografik, radyografik, ultrasonografik ve patolojik muayenelerden yararlanılmaktadır. (18) Tutarlı tarihsel veya klinik bulgular mevcut olduğunda KBH'den şüphelenilir. Hastalığın kronikleşmesine, işlevsel ve/veya yapısal değişikliğe ve/veya böbrek hasarına dair kanıtlar bulunmalıdır. Teşhis çalışması genellikle tam fizik muayene, kan ve idrar testinin yanı sıra görüntülemeyi içerir. (21) KBH, korteks ve medullada normal veya artmış ekojenite, azalmış kortikomedüller ayırım ve zayıf bir şekilde ayırt edilebilen içyapı gösteren küçük, düzensiz hatlara sahip (son aşama) böbreklerle sonuçlanmaktadır. İleri evrelerde, distal akustik gölgeleme olsun ya da olmasın, ultrason görüntülerinde küçük mineralizasyon alanları hiperekoik odaklar olarak görülebilir. (2)

Test sonuçlarından tipik olanlar normositik, normokromik anemi, lenfopeni, azotemi, hiperfosfatemi ve artmış anyon gaplı metabolik asidozistir. Hastalarda pankreatitis olmamasına karşın hem amilaz hem de lipaz değerleri normalin 2-3 katına çıkmaktadır. İdrar analizinde izostenüri, hafif proteinuri (hastalık özellikle glomeruluslan etkilemediyse) ve benign idrar sedimenti belirlenmektedir. İdrarda tubuler silindirlerin görülmesi hastalığın çapının geniş olduğuna işaret etmektedir. Radyografik ve ultrasonografik muayenede böbreklerin şekli, boyutları ve dansitesinde anormallikler belirlenmektedir. Renal

biopside glomerular ve tubular atrofi, değişik derecelerde glomerulosklerozis, mononükleer intersitisyel infiltrasyon ve fibrozis belirlenmektedir. Hasta kliniğe getirildiğinde klinik bulgularda ve azoteminin derecesinde aşırı farklılık gözlemlendiği bildirilmiştir. (12) KBY’de kanda lökosit, retikulosit ve MCV’de artış, eritrosit sayısı ve hematokrit değerinde düşüş, kan serumunda üre, kreatinin, fosfor ve potasyum değerlerinde artış, idrar muayenesinde idrarda koku, dansitede düşme, hematüri, albuminüri, sedimentte çok sayıda hücre, epitel, kristal, globul ve iplikçikler belirlenebilmekte, idrarın mikrobiyolojisinde E.coli, Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Entobacter spp. gibi çeşitli mikroorganizmalar izole edilebilmektedir. Elektrokardiografik kontrollerde; sinüs aritmi. P dalgasında genişleme, P-R aralığında uzama ve kalp frekansında artış, ultrasonografik yoklamada; böbreklerde küçülme, konturunda bozulma ve ekojenitede farklılıklar, abdominal radyografide; böbreklerde küçülme ve düzensizlikler gözlemlenebilmektedir. Göğüs radyografisinde, arteriyel hipertansiyona bağlı gelişen kardiyak hipertrofi ile diffuz alveolar ve intersitisyel infiltrasyon belirlenebilmektedir. (18)

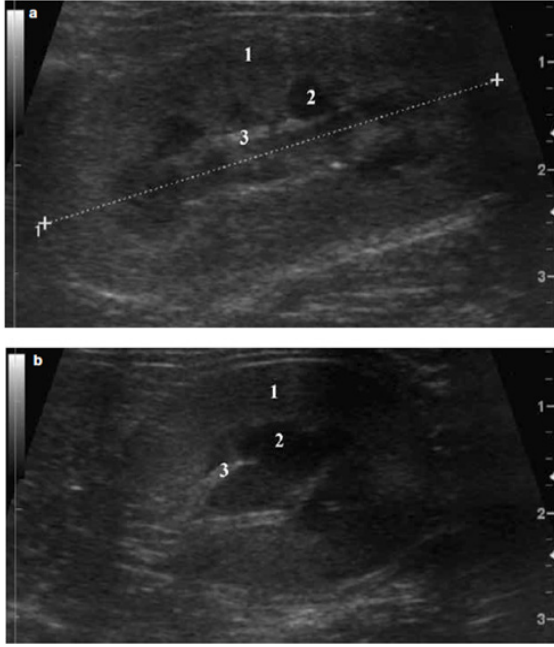
Biyokimyasal olarak azotemi, uygun olmayan şekilde seyreltilmiş idrar (idrar özgül ağırlığı köpeklerde 1.030 ve kedilerde 1.035), metabolik asidoz ve hiperfosfatemi mevcuttur. (9) KBH’li kedilerde sürekli olarak 1.035’in altına düşen idrar özgül ağırlığı görülür ve bu, idrar özgül ağırlığı tipik olarak azotemi ölçülebilir hale gelmeden önce tipik olarak 1.035’in altına düştüğü için, özellikle erken aşamalarda KBH tanısına yardımcı olabilir. (25) Ek olarak, bazı hastalarda hipokalemi (kedilerde köpeklerden daha sık görülür), rejeneratif olmayan anemi, hipoalbuminemi, dislipidemi ve bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu olabilir. Arteriyel sistemik hipertansiyon hastaların %40 ila %80’inde görülür. (9) KBH geliştirme riski taşıyan proteinürik olmayan kedilerde proteinürinin doğasını belirlemek için SDS-AGE (Semi-Denaturing Detergent Agarose Gel Electrophoresis)’nin kullanılması, birçok kedide glomerüler proteinüriyi tanımlayabilir ve klinik önemi bilinmemektedir ve potansiyel olarak minimal olduğu bildirilmektedir. (20) Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) doğrudan ölçümü, fonksiyonel böbrek kütlelerini değerlendirmenin en doğru yoludur, ancak şu anda evcil hayvanlarda bunu değerlendirmek için pratik bir yöntem yoktur. Tek bir biyobelirteç GFR ile ilişkili değildir, ancak biyobelirteçler bunun dolaylı bir göstergesi olarak alınabilir. Üre ve kreatinin, kan testlerinde böbrek fonksiyonu için geleneksel belirteçlerdir, ancak bunlar GFR’nin duyarlı belirteçleridir ve nefron işlevinin %75’i kaybolana kadar referans aralığın üzerine yükselmeye başlamadıkları bildirilmiştir. Kreatinin, GFR’nin bir belirteci olarak üreye

tercih edilir, ancak GFR ile üstel ilişkisi, GFR'deki önemli erken düşümlere kreatinin düzeylerinde yalnızca küçük değişikliklerin eşlik edebileceği anlamına gelir, oysa daha sonra hastalıkta kreatinin düzeylerindeki büyük bir değişiklik, GFR'de yalnızca küçük bir değişikliği temsil edebilir. (25) Kreatinin, kas yıkımının ana metaboliti olduğu için kas kütlesine bağlıdır. (3) Yağsız vücut kütlesindeki azalmalar kreatinin konsantrasyonlarını düşürebilir ve GFR'yi olduğundan yüksek tahmin edebilir. (26) Sonuç olarak, ağır kaslı hayvanlarda seviyeleri yanlış bir şekilde yükselebilir ve bu hastalarda böbrek fonksiyonlarını hafife alabilir. Ek olarak, kas kütlesini kaybetmekte olan kaşektik hastalar veya düşük kas kütlesine sahip geriatrik hayvanlar, yanlış bir şekilde düşük kreatinin seviyelerine sahip olabilir ve bu da böbrek fonksiyonunun olduğundan fazla tahmin edilmesine neden olabilir. (3)

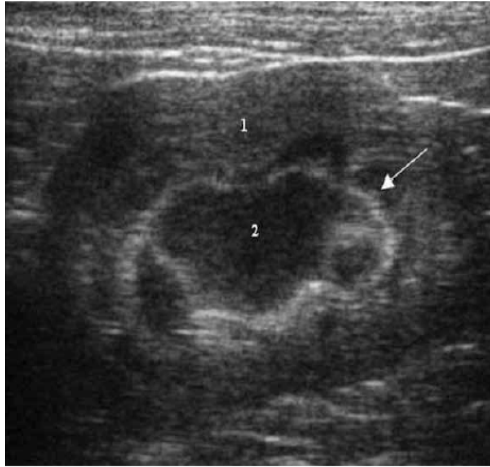
Serum kreatinin ve SDMA (simetrik dimetilarginin), böbrek rezervini ve devam eden nefron kaybına telafi edici adaptasyonları ve fonksiyonel böbrek kütlesindeki belirgin azalmaları içerebilen, böbrek fonksiyonunun kararlı durum tahminlerini yansıtan böbrek kütlesinin statik belirteçleridir. (15) Bununla birlikte, tipik referans aralıkları temelinde yorumlandığında, tek başına serum kreatinin konsantrasyonu, erken böbrek hastalığının varlığı için nispeten zayıf bir biyobelirteçtir. (4) SDMA'nın erken böbrek hastalığı için kreatinin'den daha duyarlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Daha da önemlisi, SDMA seviyeleri kas kütlesinden etkilenmez. SDMA esas olarak renal klirens ile elimine edilir ve plazma konsantrasyonları GFR ile ilişkilidir. SDMA seviyeleri böbrek fonksiyonunun azalmasının bir sonucu olarak artar: böbrek fonksiyonunun %25'i kaybolduğunda ve ortalama olarak böbrek fonksiyonunun %40'ı kaybolduğunda yükselebilirler. SDMA, azotaemik olmayan kedilerde, özellikle belirgin kas kaybı olanlarda erken KBH'yi belirlemek için yararlı bir biyobelirteçtir. Bir çalışmada, SDMA referans aralığının üzerine çıktı ve serum kreatinin konsantrasyonları referans aralığının üzerine çıkmadan ortalama, 6 ay önce ve bir vakada serum kreatinin konsantrasyonları referans aralığının üstüne çıkmadan 48 aya kadar KBH'nin saptanmasına yardımcı oldu. Bu bulgular ayrıca SDMA konsantrasyonları >14 µg/dl olan azotaemik olmayan kedilerin sonunda azotemik KBH'ye ilerlediğini gösterdi. (25) Serum CysC (cystatin C)'nin KBH için bir biyobelirteç olarak kullanılması, serum CREA (kreatinin) ve SDMA'yı ölçmektense köpeklerde böbrek işlev bozukluğunun daha erken saptanmasına olanak sağlamıştır. (26)

Böbrek biyopsisi potansiyel olarak kesin bir KBH tanısı sağlayabilir, aynı zamanda altta yatan böbrek hasarının ciddiyeti hakkında da bilgi sağlayabilir. Bir renal biyopsinin toplanması, yalnızca patolojik değişikliklerin

tanımlanmasının hasta için terapötik seçenekleri değiştirmek için yararlı olabileceğine inanıldığında yapılmalıdır. Bununla birlikte, prosedürün riski her zaman herhangi bir potansiyel faydaya karşı tartılmalıdır. (21)



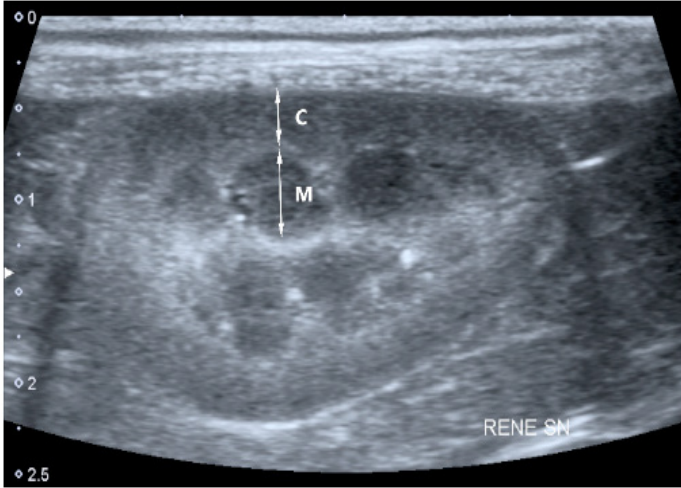
Şekil 7. Korteks (1), medulla (2) ve sinüsü (3) gösteren normal bir böbreğin sagittal (a) ve enine (b) taraması. (2)



Şekil 8. Normal bir böbreğin dorsal ultrason taraması, korteks (1), medulla (2) ve medüller halka işaretini gösteriyor. (2)



Şekil 9. Kronik böbrek hastalığı ile uyumlu düzensiz böbrek konturu ve zayıf kortikomedüller ayırım. (2)



Şekil 10. Kortikal ve medüller oranının (C/M oranı) ölçümü için kronik böbrek hastalığı olan 10 yaşındaki bir köpeğin sol böbreğinin sagittal düzlemi: kortikal kalınlık (C), kapsüle dik bir medüller piramit üzerinde ölçüldü; medüller kalınlık (M), renal hilumdan kortiko-medüller bileşkenin dış kenarına kadar ölçüldü. Bu köpekte C/M oranı 0.64 idi. (29)

5.4. Tedavi

KBY ile getirilen hayvanların çoğunda uygun sıvı ve elektrolit tedavisi ile akut kriz döneminin stabil hale getirilmesi gerekmektedir. Mümkünse renal yıkımın ve renal yetmezliğin ilerlemesinin nedenleri saptanıp elimine edilmelidir.

(12) KBH tedavisi bu dengesizlikleri düzeltmeye ve ilerlemeyi yavaşlatmaya yöneliktir; ömür boyu sürer çünkü KBH geri döndürülemezdir. Ek olarak tedavi, KBH'nin klinik belirtilerini iyileştirmeye ve KBH'li bir hastayı etkileyebilecek böbrek dışı hastalığı düzeltmeye veya kontrol etmeye yöneliktir. (9) Hayvan sahiplerine ani çevre ve gıda değişikliklerini sınırlı yapması önerilir. (12)

KBY'nin tedavisinde genel hedefler; herhangi bir üremik krizi gidermek, üreminin klinik bulgularını kontrol etmek ve yaşam kalitesini arttırmak, iyi sıvı, elektrolit, asit-baz ve gıdai statüyü sağlamak, renal yetmezliği agra eden diğer yardımcı faktörleri tedavi etmek (dehidrasyon, idrar kanalı enfeksiyonları vb.), renal yetmezliğin ilerlemesini yavaşlatmak olmalıdır. İlaç tedavisini belirlerken; nefrotoksik ilaçlardan sakınılmalıdır. Azalan organ fonksiyonunu kompanze edebilmek amacıyla böbrekler yolu ile anılan ya da metabolize olan ilaçların dozları plazma ilaç seviyelerinin monitorizasyonu temelinde ayarlanmalıdır. Doz ayarlaması, glomeruler filtrasyon oranındaki azalma temelinde yapılmalıdır. (1) Böbrekler, bileşiklerin filtrasyonu, yeniden emilmesi, salgılanması ve metabolizması yoluyla homeostaz ile ilgilidir. KBH'nin konservatif tıbbi tedavisi, ortaya çıkan fazlalıkları ve eksiklikleri düzeltmek için tasarlanmış destekleyici ve semptomatik tedaviden oluşmaktadır. (9) Diyet değişikliklerinin uygulanması kolaydır ve evcil hayvan sahibinin uyumu yüksektir ve şimdiye kadar, IRIS KBH evre 2 veya daha yüksek olan kedi ve köpeklere böbrek diyetleri verilmesi, etkinliğine dair güçlü klinik kanıtlarla standart bakım olarak kabul edilmiştir. Kanıtlanmış diyet değişiklikleri, protein, fosfor ve sodyumun yanı sıra çözünür lif, omega 3 ve 6 yağ asitleri ve antioksidanları içermektedir. (3)

Hastalara alışkın olduğu gıdalar ılık olarak verildiğinde iştah artmaktadır. KBY'yi bulunan hastalarda protein ve tuz miktarı düşük diyet önerilir. Fakat köpek ve kediler için bu diyet iştah açıcı değildir. Bu diyete geçişin hastanın alışkın olduğu ev ortamında yapılması yararlı ve etkili olduğu bildirilmektedir. Hastaların az az ve sık beslenmesi iştahın yavaş yavaş artmasına yardımcı olmaktadır. Düşük doz da kalsitriol ve eritropoietin uygulamaları iştahın artmasını sağlamaktadır. Simetidin hidroklorür (köpeklerde 5 mg/kg p/o q 6-8 saat, kedilerde 2.5-5 mg/kg q 12-24 saat) ve ranitidin hidroklorür (köpek ve kedilerde 0.5 mg/kg p/o 12 saat arayla) gibi H₂-histamin reseptörü antagonistleri hastalarda kusmanın azalması ve iştahın artmasını sağlamaktadır. Gastrik motilite bozukluklarında metoklopramid (0.2-0.4 mg/kg po 8 saat arayla) kullanılarak köpek ve kedilerdeki kusmalar etkili şekilde kontrol edilebilir. Refrakterik

kusmalarda son çare olarak santral etkili antiemetiklerden trimetobenzamid (sadece köpeklerde 3 mg/kg po 8 saat arayla), proklorperazin (köpek ve kedilerde 0.13 mg/kg po 6-8 saat arayla), klorpromazin (köpek ve kedilerde 0.5-2 mg/kg po 6 24 saat arayla) kullanılabilir. Uyuşuklama ve uyuşukluğa neden olduklarından santral etkili antiemetiklerin uzun süre kullanılmaları önerilmediği bildirilmiştir. (12)

Kronik hastalığı olan herhangi bir hastanın beslenme desteğinin temel amacı, yağsız kas kütleini ve optimal vücut kondisyonunu korumaktır ve bu, KBH'li hastalar için geçerlidir. (9) Kronik böbrek yetmezliği olan hastaları yönetmenin birincil yolu olarak böbrek yetmezliği diyetlerinin kullanılması, veteriner mesleğinde standart uygulama haline gelmiştir. (23) Diyetteki yağ, diyetteki protein ve karbonhidratlardan daha kalorik olarak yoğun olduğu için, KBH'li hastalar için formüle edilen diyetler, yetişkin idame yiyecekleriyle karşılaştırıldığında tipik olarak daha yüksek yağ içermektedir. Mevcut diyetler %12 ila %30 ham yağ (kuru madde bazında) içermektedir. Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili bulantı ve anoreksi, hipergastrinemi ve gastrik hiperasidite nedeniyle de ortaya çıkabilir. (9) Protein miktarının ve kalitesinin değiştirilmesi, onlarca yıldır böbrek yetmezliği için diyet tedavisinin temel taşı olmuştur. (23) Diyet proteini mide asidi salgısını uyarır; bu nedenle diyetle protein kısıtlaması gastrik hiperasiditeyi azaltabilir. Yemek yiyemeyen veya yemek yiyemeyen hastalarda nazogastrik, özofagostomi ve gastrostomi besleme tüpleri içeren besleme tüpleri ile beslenme sağlanabilir. Kalori (enerji) sağlamaya ek olarak, köpeklerde ve kedilerde KBH'nin ilerlemesini değiştirebilecek belirli besinler vardır. İndüklenmiş KBH'li köpeklerde, omega-3 yağ asitleri içeren beslenme diyetlerinin intraglomerüler hipertansiyonu azalttığı, glomerüler filtrasyon hızını koruduğu ve sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. B vitaminleri suda çözünen vitaminlerdir ve poliürik duruma bağlı olarak KBH ile azalabilir. B vitamini eksikliği, kısmen, yaygın olarak KBH ile ortaya çıkan hiporeksi/anoreksi ile ilişkili olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, KBH olan hastalarda B vitamini eksikliğini yaygın olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, köpeklerde ve kedilerde KBH için formüle edilen diyetler B vitaminleri ile desteklenmektedir. (9) KBY'li hastalarda diyet sodyum içeriğinin sınırlandırılması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu önerinin arkasındaki mantık, aşırı sodyum alımının arteriyel hipertansiyonu ve bunun hipertansif retinopati, kardiyovasküler hastalık ve akut nörolojik hastalık gibi çeşitli sonuçlarını destekleyebileceğidir. (23) Fosforu kısıtlanmış diyet, hafif ve orta şiddetli KBY durumlarında serum fosfor seviyesini normalize edebilir.

Yumuşak doku mineralizasyonunu azaltır, renal sekonder hiperparatiroidizmin gelişimini yavaşlatmada yardımcı olur, üreminin bulgularını azaltır ve KBY'nin ilerleyişini yavaşlatır. Protein kısıtlanmış diyet kullanılabilir. Proteinli gıdalar gıdai fosforun en önemli kaynağı olduğu bildirilmiştir. (1) Protein kısıtlaması KBY bulunan köpeklerde protein alımı BUN düzeyinin <80 mg/dl'ye (üre 13.3 mmol/l) düşürülmesini hedeflemektedir. KBY bulunan köpeklerde düşük proteinli diyet verildiğinde hastalar daha canlı ve güçlü görünürler ve kıl örtüleri daha sağlıklı görünümündedir. Ayrıca bu hastalarda idrar volümü de azalır. Üremik köpekler katabolik tabloya eğilim içinde olduklarından günlük protein gereksinimi sağlıklı köpeklerdekinden daha fazla olduğu bildirilmektedir. KBY bulunan köpeklerde protein kısıtlaması çok şiddetli ise hipoalbuminemi, anemi ve metabolik asidozis gelişebilir. Bu durumdaki hastalar düzenli laboratuvar analizleri ile izlenmelidir. (12) KBH'nin ve özellikle böbrek fibrozunun altında yatan ayrıntılı patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır ve mevcut tedaviler KBH ilerlemesini yavaşlatmada büyük ölçüde etkisizdir. Bunun bir istisnası, hayatta kalmayı iyileştirdiği ve böbrek yetmezliğine bağlı üremik krizler ve ölüm olasılığını azalttığı gösterilen, fosfatla sınırlı böbrek destekli bir diyetle beslenme olduğu bildirilmiştir. (22) Köpeklerde renal yetmezlikler için formüle edilmiş diyetlerde %0.13-0.28 oranında kuru madde temelli fosfor bulunmalıdır (kedilerde %0,5). Normal köpek mamaları kuru madde temelli %1-2 oranında fosfor içerir (kedilerde %1-4). (1) KBH ilerledikçe, serum fosfat artma eğilimindedir ve diyet fosfat kısıtlaması ile kontrole daha dirençli hale gelebilir. Diyetin tek başına yetersiz olduğu durumlarda bağırsak fosfat bağlayıcılarının kullanımı önemlidir. Bu amaçla çeşitli ajanlar kullanılabilir. (27) Diyet fosfat miktarının azaltılması serum fosfor düzeyini yeterli düzeye düşürmede yetersiz kalırsa oral fosfat bağlayıcılar kullanılarak bu amaca ulaşılabilir. Kullanılabilecek uygun fosfat bağlayıcıları alüminyum hidroksit ve alüminyum karbonattır. Bu ilaçların likit formları tablet veya kapsül formlarından daha etkilidir ve köpek tarafından daha kolay alınır. Alüminyum hidroksit ve alüminyum karbonatın köpek ve kedilere 10-30 mg/kg dozunda p/o 8 saat arayla verilmesi önerilmektedir. Fosfat bağlayıcılarının verilmesi ile düşük fosfat diyet uygulaması birlikte yapıldığında serum fosfat düzeyindeki düşüş daha hızlı olduğu bildirilmektedir. KBY bulunan insanlarda kalsiyum tuzları etkili fosfat bağlayıcılarıdır. Fakat KBY bulunan köpek ve kedilerde kalsiyum verilmeden önce serum fosfat düzeyinin normale getirilmesi gerekmektedir. Kalsiyum tuzlarının hiperkalsemik etkisini en aza indirmek için kalsiyum tuzları yemeklerle birlikte verilmelidir. Yemek

aralarında verilmemelidir. Hiperkalsemi ile birlikte kalıcı hiperfosfatemi durumu varsa yumuşak doku mineralizasyonu ve böbrek yetmezliğinde hızlı ilerleme meydana gelmektedir. KBY bulunan hayvanlarda düşük fosfatlı diyet verilse de ve fosfor bağlayıcı ilaçlar kullanılıyor olsa da Serum PTH (paratiroid hormon) düzeyi anormal derecede yüksek olabilir. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyinin her ikisi de normal düzeyde ise kalsitriol'ün 1.2- 3.5 mg/kg dozunda po 24 saat arayla kullanımıyla PTH düzeyi direkt olarak inhibe edilmektedir. (12) Altın standart tedavi diürezdir. Kusma ve ishal gibi devam eden kayıpların yanı sıra vücuttaki herhangi bir su eksikliğini (dehidrasyon) hesaba katmak önemlidir. Başlangıç hidratlama solüsyonları genellikle izotonik kristaloitlerdir, bir hastada kalp hastalığı veya hipernatremi varsa, sodyum klorür gibi düşük sodyumlu sıvılar kullanılmalıdır. (7) Stabil olmayan veya dekompanse KBH'li kedilerde hastaneye yatış ve tipik olarak laktatlı Ringer solüsyonu veya Hartmann solüsyonu ile intravenöz sıvı tedavisi gerekebilir. Ayrıca ele alınması gerekebilecek eşlik eden elektrolit ve asit-baz bozukluklarına da dikkat edilmelidir. (27)

Önce basit yaklaşımlar getirilebilir. Hastaların önünde her zaman taze ve temiz su bulundurulmalıdır. Gıdalarına çeşitli et ve balık suları ilave edilebilir (ton balığı suyu gibi) fakat sodyum içeriğine dikkat edilmelidir. (1) Dehidrasyonu düzeltmek için gereken sıvı (ml olarak) şu şekilde hesaplanır: vücut ağırlığı (kg) x tahmini dehidrasyon (%) x 1000 ve bu (idame sıvıları ile birlikte, örneğin, 50 ml/kg/24 saat) tipik olarak şu şekilde sağlanır: 24-48 saat, ancak bazı kediler daha hızlı rehidrasyonu tolere edebilir. (27) Oligüri durumunda, ek sıvılar veya tedavi gerekebilir. En yaygın olarak, loop diüretik furosemid seçilir, çünkü GF'yi önemli ölçüde etkilemeden tübüler ve renal akışı artırmaya yardımcı olur; ayrıca furosemidin Henle kulpu içindeki hücreleri koruyabileceğine dair bazı kanıtlar da vardır. Furosemid kullanırken hastanın susuz kalmaması için hacim ve potasyum gereksinimlerini hesaba katmak önemlidir. (7)

Köpek ve kedilerde alkali tedavisinde amaç serum bikarbonat düzeyini <17 mEq/l (mmol/l) düzeyinde tutmaktır. Uygulamaya bikarbonatın 0.1 mEq (mmol/l) kg dozunda po 8-12 saat arayla verilmesiyle başlanır. Bu doz sodyum bikarbonat için 10 mg/kg dozunda po 8-12t arayla verilmesine karşılık gelmektedir. Metabolik asidozisi düzeltirken aşırı tuz alınmasından kaçınmak için potasyum sitrat ve potasyum glukonat gibi alkalileştiriciler kullanılabilir. Antihipertensif ilaçlar şiddetli hipertansiyonun geliştiği saptanan (sistolik: >180 mmHg (24 kPa), diastolik: >120 mmHg (16 kPa) ve ortalama: >140 mmHg (18.7 kPa)), hastalarda kullanılmaktadır.

Hipertansiyonun tedavisinde ilk adım düşük sodyumlu diyet verilmesidir. İkinci adım anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü (örneğin enalapril veya benazapril) köpeklerde 12-24 saat arayla 0.5 mg/kg po ve amlodipine kedilerde 24 saat arayla 0.625-1.25 mg/kg dozunda po kullanılmaktadır. Üçüncü adım beta blokörler (örneğin atenolol) köpek ve kedilerde 24 saat arayla 2 mg/kg dozunda po verilmektedir. Vazodilatasyon için diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri kullanılmaktadır. Birden fazla ilacın bir arada kullanımını gerektiğinde ilaçların potansiyel etkileşimleri ve özellikle de böbrek yetmezliğinde ilaçların sekresyonundaki aksamalar dikkate alınmalıdır. (12)

6. Sonuç

Kedilerde %50'sinden fazlasını toksik etkilerin oluşturduğu akut böbrek hastalıklarının diğer nedenleri olarak iskemik yaralanmalar, üst üriner sistem enfeksiyonu (piyelonefrit), neoplazi veya üretral obstrüksiyon ve sepsis sayılabilir.

Akut böbrek yetmezliğinin prognozu idrar çıkışına bağlıdır. Anürik ve oligürük hastalar, başlangıç evresini atlatmalarından sonra iyileşebilirken nonoligürük hastalarda prognoz daha iyi durumdadır. Klinik olarak, başlangıç dönemi, oligürük ya da idame fazı ve diüretik faz olmak üzere 3 fazda seyretmektedir.

Palpasyonda böbreklerin daha büyük ve ağırlı olması dışında hasta dehidre olabilir, hastaların nefeslerinde üre kokusu alınabilir. Dil, sert damakta ve diş etinde nekrozlar görülebilir. Eğer hastada bakteriyel bir enfeksiyon durumu yoksa hipotermik olabilir. Bazı hasalarda geniş ve şişkin olan idrar kesesi perfor olabilir ve perforasyon gelişen bölgeye göre karın boşluğunda, retroperitoneal aralıkta veya perianal bölgede sıvı birikimi olabilir.

Tanı anamnez, klinik muayene ve bulgular, idrar muayenesi, abdomen ultrasonu ve diğer uygulamaların sonuçları ile birlikte değerlendirilmektedir.

Öncelikle sıvı sağaltımına başlanmalı ve kaybedilen elektrolit dengesi düzeltilmelidir. Kalıcı böbrek yıkımlanmasını en aza indirmek için ABH'yi başlatan neden ve predispozisyon yaratan olası faktörler düzeltilmeli ve antidot içeren sağaltım olabildiğince çabuk başlatılmalıdır. Kusmayı engellemek için H₂ blokörleri verilebilir ve hastanın yaşama şansını artırabilmek için gıdai destek verilebilir.

Daha çok yaşlı hayvanların hastalığı olarak kabul edilse bile her yaştaki kedi ve köpeklerde görülebilen KBH, çoğu hastada fonksiyon ve yapı kaybı oluştursa bile bunun işlevsel bozulmanın derecesini yansıtmadığı belirtilmiştir.

KBH ile ilgili karşılaşılan zorluklardan en önemlisi, kedi sahipleri tarafından semptomların çok az fark edilmesi veya hiç fark edilememesidir. KBH; konjenital, ailesel veya edinsel olarak sınıflandırılabilir.

KBH olan hastalarda, KBH evresine bağlı olarak bir dereceye kadar anoreksi, aşırı dehidrasyon, kusma, poliüri, polidipsi, abdominal ağrı, halsizlik ve ağız içinde ülserlere kadar varabilen lezyonlar görülebilir. Abdominal palpasyonda böbreklerde küçülme ve idrar kesesinde dolgunluk anlaşılabilir.

Hastalığın tanısında anamnez ve klinik muayene haricinde kan hemogram ve biyokimyası; elektrokardiyografik, radyografik, ultrasonografik ve patolojik muayenelerden yararlanılmaktadır.

KBH geri döndürülemediği için tedavi süreci ömür boyu devam eder ve tedavi klinik belirtileri iyileştirme, böbrek dışı hastalığı düzeltme ya da kontrol etme, sıvı dengesizliğini düzeltme ve ilerlemeyi yavaşlatma amaçlıdır.

Kaynak

1. Aytuğ N. Köpek ve kedilerin iç hastalıkları klinik el kitabı. 3. Baskı, Malatya: Medipres Yayınevi; 2019.

2. Debruyun K, Haers H, Combes A, Paeppe D, Peremans K, Vanderperren, K ve ark. Ultrasonography of the feline kidney technique, anatomy and changes associated with disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2012; 14: 794-803.

3. Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2016; 46: 961-993.

4. Greene JP, Lefebvre SL, Wang M, Yang M, Lund EM, Polzin DJ. Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *JAVMA*. 2014; 244 (3): 320-327.

5. Pedrinelli V, Lima DM, Duarte CN, Teixeira FA, Porsani M, Zarif C ve ark. Nutritional and laboratory parameters affect the survival of dogs with chronic kidney disease. *Plos one*. 2020; 1-12.

6. Pashley HS. Anatomy and physiology of the kidney. *Aorn journal*. 1998; 68 (5): 800-813.

7. Breton A. Pathophysiology and treatment of kidney disease in cats. *The veterinary nurse*. 2012; 3(10).

8. Erer H, Çiftçi MK, Ortatlı M, Hatipoğlu F, Özdemir Ö. Veteriner sistemik patoloji. II. cilt, Konya: Selçuk Üniversitesi Basım Evi; 2016.

9. Bartges JW. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*. 2012; 42: 669-692.

10.Bölükbaşı MF. Fizyoloji ders kitabı (Vücut ısısı ve sindirim). Cilt 1, Ankara: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları; 1989.

11.Jepson RE. Current understanding of the pathogenesis of progressive chronic kidney disease in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2016; 46: 1015-1048.

12.Schaer M. Clinical medicine of the dog & cat (Kedi ve köpeklerin klinik hekimliği), Çev: Deprem O, Yeşildere T, İstanbul: Nobel tıp kitapevleri; 2006.

13.Monaghan K, Nolan B, Labato M. Feline acute kidney injury 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2012; 14: 775.

14.Lima C, Macedo E. Urinary biochemistry in the diagnosis of acute kidney injury. *Disease Markers*. 2018; 2018: 1-7.

15.Cowgill LD, Polzin DJ, Elliot J, Nabity MB, Segev G, Grauer GF ve ark. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury?. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2016; 46: 995-1013.

16.Monari E, Troia R, Magna L, Gruarin M, Grisetti C, Fernandez M ve ark. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocain to diagnose and characterize acute kidney injury in dogs. *Journal of Feline Veterinary Internal Medicine*. 2020; 94: 176-185.

17.Cole LP, Manits P, Humm K. Ultrasonographic findings in cats with acute kidney injury: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2018; 1-6.

18.Börkü MK, Durgut R, Kurtdede A, Pekkaya S, Aydın Y, Özkanlar Y. Kronik böbrek yetmezliği belirtileri gösteren kedi ve köpeklerde klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.* 2000; 47: 281-289.

19.Böswald LF, Kienzle E, Dobenecker B. Observation about phosphorus and protein supply in cats and dogs prior to the diagnosis of chronic kidney disease. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2017; 102: 31-36.

20.Giraldi M, Paltrinieri S, Scarpa P. Electrophoretic patterns of proteinuria in feline spontaneous chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2019; 22: 1-8.

21.Maniaki E, Finch N. Chronic kidney disease in cats and dogs: managing proteinuria. *In Practice*. 2018; 40: 266-280.

22.Spencer S, Wheeler-Jones C, Elliott J. Hypoxia and chronic kidney disease: Possible mechanisms, therapeutic targets, and relevance to cats. *The Veterinary Journal*. 2021; 274: 105-714.

23.Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, Jacob F. Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2000; 2: 75–82

24.Altıntaş A, Üren N, Pekcan M, Karadeniz A, Kırmızıgül AH. Kronik böbrek yetmezliği gösteren kedilerde biyokimyasal ve hematolojik değişiklikler. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg.* 2006; 53: 97-102.

25.Groves E. Diagnosis of the cat with early chronic kidney disease. *Companion Animal*. 2020; 25 (5).

26.Ko H, Kim J, Geum M, Kim H. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for chronic kidney disease in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2021; 45: 100-580.

27.Sparkes HA, Caney S, Chalhoub S, Elliot J, Finch N, Gajanayake I ve ark. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2016; 18: 219–239.

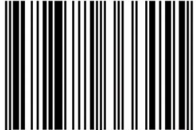
28.Bragato N, Borges NC, Soares MC. B-mode and doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Research Communications*. 2017; 41: 307-315.

29.Perondi F, Lippi I, Marchetti V, Bruno B, Borelli A, Citi S. How ultrasound can be useful for staging chronic kidney disease in dogs: ultrasound findings in 855 cases. *Vet. Sci.* 2020; 7: 147.

30. Cornell University Collage of Veterinary Medicine, New York
<https://eclinpath.com/chemistry/kidney/types-of-renal-disease/> Erişim tarihi: 8 Nisan, 2023.



ISBN 978-2-38236-645-5



9 782382 366455



LIVRE DE LYON



livedelyon.com



[livedelyon](https://twitter.com/livedelyon)



[livedelyon](https://www.instagram.com/livedelyon)



[livedelyon](https://www.linkedin.com/company/livedelyon)