

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ  
DERGİSİ**

**JOURNAL OF HEALTH SCIENCES OF YUZUNCU YIL UNIVERSITY**

**CİLT  
VOLUME 6**

**SAYI  
NUMBER 1-2**

**YIL  
YEAR 2000**

---

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ**  
**DERGİSİ**

---

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES OF YUZUNCU YIL UNIVERSITY

**EDİTÖR / Editor-in-Chief**

Doç. Dr. İsmail Meral

**EDİTÖR YARDIMCILARI / Associate Editors**

Yrd. Doç. Dr. Gürkan Öztürk

Yrd. Doç. Dr. Hanefi Özbek

**YAYIN KURULU / Publication Board**

Prof. Dr. Duran Bolat

Prof. Dr. Nihat Mert

Prof. Dr. Z. Tevfik Ağaoğlu

Prof. Dr. Zühre Şentürk

Doç. Dr. İsmail Meral

Doç. Dr. Mecit Yörük

Doç. Dr. Serdar Değer

ISSN:1300-7866

CİLT  
VOLUME

**6**

SAYI  
NUMBER

**1-2**

YIL  
YEAR

**2000**

---

# YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

---

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES OF YUZUNCU YIL UNIVERSITY

## SAHİBİ / Owner

Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adına  
On Behalf of Yuzuncu Yil University  
Institute of Health Sciences

Doç. Dr. Fetih Gülyüz  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü  
65080-VAN

## BU SAYININ YAZI İNCELEME KURULU / Advisory Board

Prof. Dr. Ali Bahadır  
Prof. Dr. Arif Altuntaş  
Prof. Dr. Arif Kurtdede  
Prof. Dr. Cahit Kalkan  
Prof. Dr. Duran Bolat  
Prof. Dr. Fuat Odabaşoğlu  
Prof. Dr. Hakani Sabiroğlu  
Prof. Dr. Hüseyin Karadağ

Prof. Dr. Kemal Yanık  
Prof. Dr. Mehmet Nizamlıoğlu  
Prof. Dr. Mehmet Şahal  
Prof. Dr. Nesrin Sulu  
Prof. Dr. Nihat Mert  
Prof. Dr. Sakine Yalçın  
Prof. Dr. Zahit Ağaoğlu

## DİZGİ / Composition

Doç. Dr. İsmail Meral  
Yrd. Doç. Dr. Hanefi Özbek

## KAPAK DÜZENİ / Cover

Doç. Dr. İsmail Meral

Copyright © 1995

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Her Hakkı mahfuzdur  
Institute of Health Sciences, University of Yuzuncu Yil, All Rights Reserver*

## YAZARLARA BİLGİ

1. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün yayın organı olup ilgili alanlardaki orijinal araştırmalar, olgu bildirimleri, derlemeler, tez özetleri, bilim haberleri ile bilimsel kitap ve dergilerin tanıtma yazılarını yayınlar.
2. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Ocak ve Temmuz aylarında olmak üzere 6 ayda bir yayımlanır. İki sayıda bir cilt tamamlanır.
3. Dergide daha önce başka bir yerde yayımlanmamış ve dergi "Yazı İnceleme ve Yayın Kurulu'nca" oluşturulacak heyet tarafından uygun görülen yazılar yayımlanır.
4. Yazıların her türlü hukuki ve cezai sorumluluğu yazarlara aittir.
5. Dergide yazı dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde İngilizce, İngilizce makalelerde Türkçe özetin bulunması gerekmektedir.
6. Türkçe yazıların Türk Dil Kurumu'nun "Türkçe Sözlüğü ve Yeni Yazım Kılavuzu"na uygun olması gerekir.
7. Makaleler ve derlemelerin tamamı; tablo, fotoğraf, şekil dahil 20; olgu bildirimleri 10; editöre mektup bölümüne gönderilen yazılar 3, tez özetleri ise 20 daktilo sayfasını geçmemelidir.
8. Metinler 3 nüsha olarak A-4 formuna (240 X 297 mm) uygun kağıtlara 2 satır aralıklarla "Times New Roman" yazı stilinde 12 punto büyüklükte yazılmalı, sayfanın 4 kenarından 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır.
9. Yazının bölümleri aşağıdaki sıralamada belirtilen şekilde olmalıdır.

**I-Başlık:** Yazının başlığı metine uygun, kısa ve açık ifadeli olmalıdır. Yazarların ad ve soyadları ünvan yazılmadan başlığın altına konmalı, yazarların soyadlarının üzerlerine konacak rakamlar ile çalıştıkları kuruluş veya adresleri sayfanın altında metinden çizgi ile ayrılarak yazılmalıdır. Yazı bir bilimsel toplantıda tebliğ edilmiş ya da bir kurum tarafından desteklenmiş ise ilk sayfanın altında, adreslerin üstünde belirtilmelidir.

**II-Özet:** Türkçe makalelerde önce Türkçe, sonra İngilizce; İngilizce makalelerde ise önce İngilizce, sonra Türkçe olmak üzere 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalı ve ayrı dilde yazılan özetin başında yine o dilden başlık bulunmalıdır. Her özetin altına o dilde yazılan ve beş kelimeyi geçmeyecek anahtar kelimeler eklenmelidir.

### III-Giriş

### IV-Materyal ve Metot

### V-Bulgular

### VI-Tartışma ve Sonuç

### VII-Kaynaklar

10. Tablolar alt ve üst çizgiler ve gerektiğinde ara ve sütun çizgileri içermeli, Arap rakamları ile numaralanmalı, sıra numarasından sonra nokta kullanılmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne, sol kenardan başlanarak yazılmalıdır. (**Tablo 1.** Antibiyotiklerin..... gibi.) Tablo içinde mikroorganizma adları cins ismi kısaltılmış olarak yazılmalıdır.
11. Metin içinde kullanılan Latince terim adlarının altı italik basılmalarını sağlamak amacı ile çizilmelidir. İlk kullanıldığında tam olarak yazılan mikroorganizma adı, daha sonraki kullanımlarda cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltılmalıdır (Streptococcus pyogenes..... S.pyogenes gibi). Escherichia coli ve Entamoeba coli gibi kısaltmaları aynı olacak adlar aynı yazıda geçtiğinde yazı boyunca kısaltılmadan kullanılmalıdır. Türkçeye yerleşmiş kimyasal maddeler ve terimler (örn: tentürdiyot, stafilokok gibi) Türkçe olarak yazılabilir. Yazıda geçen 10'dan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir (örn: üç, hastaların 15'i gibi) yazılar bir zorunluluk olmadıkça "mişli geçmiş" edilgen kip ile (bulunmuştur, gözlenmiştir gibi) yazılmalı, mülkiyet ifade eden kelimeler (yaptım, gördüm, araştırmamızda) kullanılmamalı, bunların yerine üçüncü şahıs ifade eden kelimeler (yapıldı, görüldü, araştırmada) tercih edilmelidir.
12. Kaynaklar listesinde yer alan kaynakların tamamının metin içinde kullanılmış olması gereklidir. Kaynaklar metin içinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve metin içinde cümle sonuna konacak paranteze numarası yazılmalıdır "gösterilmiştir (1, 5, 7) gibi". Metinde kaynak verilirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır "Smith ve Gordon'a (2) göre ..... gibi". Kaynak numaraları (1, 2, 3, 4, 5) gibi birbirini takip ediyorsa (1-5) şeklinde yazılmalıdır.

Kaynak olarak yazılacak dergi, kitap ve kitap bölümleri aşağıdaki örneklere uygun olarak yazılmalıdır.

**Dergi:** -Davies J, Courvalin P: Mechanism of resistance to aminoglycosides. Amer J Med 62: 868, 872, (1977).

**Kitap:** -Pelczar MJ, Chan ECS, Krieg NR: Microbiology, p133, 5<sup>th</sup> Ed, Mc Graw-Hill Co, New York, (1986).

**Kitap bölümü:**-Cade AR, Gump WS: The bispenols. "G F Reddish (ed): Antiseptics, Disinfectants and Fungicides", p319, Lea Febiger, Philadelphia, (1957).

Kendisi görülmeyen, bir başka yazıda site edilen yazılar kullanılmamaya çalışılmalıdır. Mutlaka kullanmak gerekiyorsa yukarıdaki gibi kaynak verilmeli, tarihten sonra ("X" nolu kaynakta site edilmiştir.) diye yazılmalı ve "X" numaradaki kaynağın alındığı yazı veya kitap bulunmalıdır.

- Yazı veya kitap bölümlerinde yalnız başlangıç sayfasının numarası verilmelidir. Yerli kitaplarda basımevinin değil, yayımlayan kuruluşun adı ve varsa yayın numarası kullanılmalıdır “İst Tıp Fak Yayın No. 20, İstanbul (1987) gibi”.
13. Şekil, grafik ve kimyasal formüller çini mürekkebi ile aydınlar kağıdı veya beyaz kuşe kağıda çizilmeli ya da fotokopi olarak hazırlanmalıdır. Fotoğraflar parlak fotoğraf kağıdına siyah-beyaz veya renkli ve net basılmış olmalıdır. Şekil, grafik ve fotoğrafların arkasına yumuşak bir kurşun kalemle yazar adı, makale başlığı ve şekil numarası yazılıp ayrı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir. Şekil, fotoğraf altı yazılar Şekil 1..... diye numaralanıp sıralanmalıdır. Şekillerde ölçü önemli ise üzerine cm veya mm’yi gösteren bir ölçek çizgisi konmalıdır.
  14. Yazılarla birlikte, IBM uyumlu bilgisayarlarda en az Microsoft Word 6.0 veya üstü, Times New Roman 12 punto ve 2 aralıklı yazılmış disketteki kaydının da verilmesi gereklidir.
  15. Dergiye gönderilen yazılar yayımlansın veya yayınlanmasın iade edilmez.
  16. Dergiye gelen yazılar Yayın Kurulu’nun belirleyeceği diğer üniversitelerden bir öğretim üyesine gönderilip inceletirildikten (gerekirse gerekli düzeltmeler yapıp “**Yayınlanabilir**” raporu alındıktan) sonra yayınlanır.
  17. Dergiye yayınlanmak üzere gönderilen yazılardan sayfa başına 2.000.000 TL yayın ücreti alınmaktadır. Renkli basımlar için ise sayfa başına ayrıca 25.000.000 TL. yayın ücreti alınacaktır. Ücret Yapı Kredi Bankası Van Şubesi 1015554-9 nolu hesaba yatırılıp banka dekontu yayınlarla birlikte gönderilmelidir.
  18. Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmelidir.
  19. Dergimizde yayımlanacak her yazı için, yazarın yayın hakkı devrini dergimize verdiğine dair bir belge makaleyle birlikte gönderilmelidir. Belgenin bir örneği dergimizin altıncı sayfasındadır.
  20. Deney hayvanı üzerinde yapılan çalışmalarda “Yerel Etik Kurul Onayı” birlikte gönderilmelidir.

Doç. Dr. İsmail MERAL  
Yüzyüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
65080 - VAN.

**Tel:** 0-432-225 10 01/2754  
**Fax:** 0-432-225 12 68

# YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

**Editör:**

Doç. Dr. İsmail MERAL  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
65080 - VAN.

**Tel:** 0-432-225 10 01/2754

**Fax:** 0-432-225 12 68

**KONTROL LİSTESİ**

- İki nüsha yazı konuldu.
- Orijinal resim ve grafiklerden iki kopya konuldu.
- Word for Windows programında yazılmış olan makalenin bulunduğu bir adet disket konuldu.
- Makale ücretinin yatırıldığına dair banka dekontu konuldu.
- Yayın hakkının devrine ait yazı tüm yazarlarca imzalanmış olarak konuldu.

**Yayın Hakkı Devri Sözleşmesi**

Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orjinal olduğunu; herhangi bir başka dergiye yayınlanmak üzere verilmediğini; daha önce yayınlanmadığını; gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkını, yazının yayınlandığı günden itibaren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz.

Tarih:

Yazının Adı:

.....  
.....

Yazarların Adı:

Yazarların İmzası:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## İÇİNDEKİLER / Contents

### ARAŞTIRMALAR (Research Reports)

<b>Lipoprotein (a), plasma cholinesterase and other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus</b> .....1	1
Tip 2 diabetik hastalarda lipoprotein (a), plazma kolinesteraz ve diğer risk faktörleri M. Şekeroğlu,, S. Topal, E. Algün, M. Tarakçıoğlu, H. Dülger	
<b>Koyun kanında iz element (Zn ve Cu) analizi için kullanılan bazı numune hazırlama metotlarının karşılaştırılması</b> .....5	5
Comparison of some sample preparation methods used for determination of trace elements in sheep blood Y. Değer, S. Dede	
<b>Tavşanların sağ ve sol Nervus ischiadicus'larını oluşturan sinir demetlerinin karşılaştırmalı morfolojik analizi</b> .....9	9
Eine vergleichende morphometrische analyse über rechte und linke Nervus ischiadicus bildende nervenbündel bei hase A. Serbest	
<b>Post-partum anöstrusta teşhis ve tedavi metodları</b> .....13	13
Studies on diagnosis and treatment of post-partum anestrus in cows Y. Nak	
<b>Beyaz Yeni Zelanda Tavşanlarında Nervus ischiadicus'un makroanatomik yapısı ile bunu oluşturan sinir demetlerinin morfolojik özelliklerinin incelenmesi</b> .....21	21
A study on the macro-anatomical structure of Nervus ischiadicus and the morphometrical characteristics of nerve bundles forming Nervus ischiadicus in white New Zealand Rabbits A. Serbest, H. Yıldız, B. Yıldız, G. Eren	
<b>Kıvırcık X Morkaraman (F1) ve Sakız X Morkaraman (F1) melezlerinde döl verimi ve süt verimi özellikleri</b> .....26	26
Fertility and milk yield characteristics of Kıvırcık x Redkaraman and Chiose x Redkaraman first crosses (F1) O. Özbey, MH. Aysöndü	
<b>Effect of programmed feed intake on performance, economic value, and ruminal fermentation of growing lambs</b> .....32	32
Toklularda programlı yem tüketiminin performans, ekonomik değerlilik ve ruminal fermantasyon üzerine etkisi K. Şahin, T. Güler, N. Şahin, H. Çerçi	
<b>Ratlarda gıda kısıtlamasının lipit peroksidasyon ve kanın antioksidan durumuna etkisinin araştırılması</b> .....37	37
The effect of the food restriction on lipid peroxidation and blood antioxidant levels in rats F. Bayıroğlu, D. Kılıçalp, R. Aslan	
<b>Gebe keçilerde serum adenozin deaminaz aktiviteleri üzerine bir çalışma</b> .....42	42
A study on serum adenosine deaminase activities in pregnant goats M. Alan, ZT. Ağaoğlu, N. Altuğ, A. Uyar, İ. Taşal	
<b>Serum erythropoietin level and some hematologic parameters in Turkish Van Cats</b> .....46	46
Van kedilerinde serum eritropoietin seviyesi ve bazı hematolojik parametreler ZT. Ağaoğlu, E. Ceylan	
<b>Van ve yöresinde ineklerde östürüsün pratik tespiti ve sun'i tohumlama üzerine araştırmalar</b> .....48	48
Studies on artificial insamiation and practically determining the estrous of cattle in van region H. Demir, F. Gülyüz	

<b>Van ili et satış yerlerinde çevre ve personel hijyeni üzerine araştırmalar</b> .....	53
Studies on hygien of environment and personnel of the meat-markets in the city of Van S. Alemdar, S. Ağaoğlu	
<b>Distribution of non-peptidergic primary afferents in trigeminal ganglion of the rat</b> .....	61
Ratın trigeminal ganglionundaki non-peptidergic primer afferentlerin dağılımları Z. Soygüder, Z. Özüdoğru	
<b>Köpeklerde deneysel nefrotoksikozisde eritropoietin seviyesi ve bazı hematolojik parametreler üzerinde araştırmalar</b> .....	64
Investigation on erythropoietin level and some blood parameters in experimental nephrotoxicosis in dogs E. Ceylan, ZT. Ağaoğlu	
<b>Deneysel enterotomiyi takiben uygulanan metenolon enantat'ın yara iyileşmesi üzerine etkisi</b> .....	72
The wound healing effect of the methenolone enanthate after experimental enterotomy O. Yılmaz, N. Atasoy, A. Aksoy, G. Dağoğlu, S. Uğraş	
<b>Siçanlarda östrus siklusunda endometriyum dokusunun hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücreleri üzerinde histokimyasal ve histometrik araştırmalar</b> .....	77
Distribution of the cellular and the humoral immune system cells in the endometriyum tissue of the rat at various stages of the estrous cycle A. Yalçın, M. Kanter	
<b>Malondialdehyde and glucose-6-phosphate dehydrogenase levels in healthy and subclinical mastitic cows</b> .....	84
Sağlıklı ve subklinik mastitisli ineklerde malondialdehit ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz seviyeleri Y. Dünder, A. Eryavuz, R. Aslan, M. Uçar	
<b>Yeni zelanda tavşanları ve evcil kedilerde N. facialis üzerine karşılaştırma makroanatomik ve subgros bir çalışma</b> .....	87
The comparative macroanatomic and subgros investigation on the facial nerve (VII) in New zealand rabbit and domestic cats İH. Nur, BE. Teke	
<b>Determination of serum antioxidant vitamin concentration (vitamin E, C, retinol, β-carotene) in the patients with diabetes mellitus (type II) in Van region</b> .....	97
Van bölgesindeki diabetli hastalarda (tip II) serum antioksidan vitamin konsantrasyonlarının saptanması N. Mert, S. Dede, Y. Değer, H. Gündüz, S. Ekin	
<b>Van ve yöresinde aktinomikoz ve aktinobasillozun insidans, patogenezi ve sağaltımı üzerine karşılaştırma çalışmaları</b> .....	101
Comperative studies on the incidance, pathogenesis and therapy of actinomycosis and actinobacillosis in Van and its province E. Düz, B. Bakır	
<b>Buzağılarda umbilikal lezyonların ayırıcı tanısında ultrasonografi kullanımı üzerine klinik çalışmalar</b> .....	114
Clinical studies using ultrasonography on diagnosis of umbilical lesions of calves A. Daş, A. Belge	
<b>Siçanlarda implantasyonda endometriyum dokusunun hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücreleri üzerinde histokimyasal ve histometrik araştırmalar I. Hücresel savunma sistemi hücreleri</b> .....	122
Investigation of the cellular and humoral immune system cells in the endometrium tissue of the rat with histochemical staining and histometric methods during implantation I. Cellular immune system cells A. Koç, M. Kanter	



<b>Sıçanlarda implantasyonda endometriyum dokusunun hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücreleri üzerinde histokimyasal ve histometrik araştırmalar II. Sıvısal savunma sistemi hücreleri</b> .....	131
Investigation of the cellular and humoral immune system cells in the endometrium tissue of the rat with histochemical staining and histometric methods during implantation II. Humoral immune system cells	
A. Koç, M. Kanter	

#### **DERLEMELER (Reviews)**

<b>Propofol</b> .....	136
Propofol	
O. Yılmaz	
<b>Eritropoietin: Yapısı, yapım yeri, metabolizması, etki mekanizması ve ölçüm metotları</b> .....	142
Erythropoietin: Structure, production site, metabolism, mechanism of effect and measurement	
E. Ceylan	
<b>Pankreas'ın morfolojik gelişimi</b> .....	148
Morphologic development of pancreas	
İH. Nur, A. Yoldaş	

## Lipoprotein (a), plasma cholinesterase and other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus\*

M. Ramazan Şekeroğlu Selim Topal Ekrem Algün  
Mehmet Tarakçıoğlu Haluk Dülger

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Abstract:** The serum Lipoprotein (a) [Lp(a)] concentration is an independent risk factor for atherosclerosis. Atherosclerosis is the most common cause of death in diabetic patients. Thirty patients with type 2 diabetes mellitus (age: range 40-63 years; mean 51.9 years), and 30 healthy controls (age: range 40-58 years; mean 49.7 years) participated in this study. The levels of Lp (a), glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, apo A, apo B, HbA<sub>1c</sub> and cholinesterase activity in both groups were determined. Cholinesterase, apo B, triglyceride, glucose and Hb A<sub>1c</sub> values of diabetic group were higher than those of the control group ( $p<0.05$ ). There was no significant difference between the other parameters of both groups. Although no difference was observed in total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, apo A levels compared to the control groups; apo B, triglyceride, plasma cholinesterase levels were higher which indicate the risk of atherosclerosis for those patients. Additionally, Lp(a) did not show any significant variation between the both groups, suggesting that Lp(a) was an independent parameter from diabetes.

**Key Words:** Diabetes mellitus, Lp(a), cholinesterase.

### Tip 2 diabetik hastalarda lipoprotein (a), plazma kolinesteraz ve diğer risk faktörleri

**Özet:** Serum Lipoprotein (a) [Lp(a)] konsantrasyonu ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz da diabetik hastalarda ölümün en yaygın sebebidir. Bu çalışma 30 sağlıklı kontrol (ortalama yaş: 49.7 yıl) ile glisemik kontrol altında olan 30 tip 2 diabetes mellituslu hastada (ortalama yaş:51.9 yıl) gerçekleştirildi. Her iki grupta da Lp(a), glukoz, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, Apo A, Apo B ve HbA<sub>1c</sub> seviyeleri ile kolinesteraz aktivitesi saptandı. Diabetik grupta kolinesteraz, apo B, trigliserid, glukoz ve HbA<sub>1c</sub> seviyeleri kontrol grubundan yüksekti ( $p<0.05$ ). Her iki grubun diğer parametreleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Diabetik grupta kontrollere göre apo B, trigliserid ve plazma kolinesteraz seviyelerinin yüksek olması glisemik kontrol altında olsalar bile bu hastaların ateroskleroz açısından diabetik olmayanlardan daha yüksek bir riske sahip olduklarını göstermektedir. Ayrıca, Lp(a)'nın diabetik grupta değişmemiş olması bu parametrenin diabetten bağımsız bir parametre olduğu şeklindeki görüşleri desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, Lp(a), kolinesteraz.

### INTRODUCTION

Diabetes mellitus is characterised by hyperglycaemia, definitive or relative insulin deficiency and certain complications. Diabetes leads to disorders of carbohydrate, lipid and protein metabolisms. The most widespread complication of diabetes mellitus is accelerated atherosclerosis (1).

This has been thought to be due to alterations in lipoprotein metabolism (2). Lp(a) was defined by Berg

in 1965 that suggested as an independent risk factor in the pathogenesis of atherosclerosis. Lipoprotein(a) is a heterogeneous family of macromolecular particles consisting of an apolipoprotein (a) molecule joined by disulphide linkage to apolipoprotein B-100 which is solidly anchored in a lipid-rich LDL-like core (3). Apo(a) is a glycosylated protein with structural homology to plasminogen. Due to this homology, Lp(a) has both thrombotic and atherogenic activities. Recent studies have demonstrated that Lp(a) inhibited

\* Presented at the "8<sup>th</sup> Asian - Pacific Congress of Clinical Biochemistry" in Kuala Lumpur, Malaysia 1998.

fibrinolysis by competing with plasminogen for binding to fibrin. Higher plasma Lp(a) levels increase the risk of thrombosis (4, 5). Epidemiological studies reveal that, serum lipoprotein (a) {Lp(a)} concentration is an independent risk factor for atherosclerosis (6, 7). Therefore, recent studies have been directed towards the investigation of the role of Lp(a) in the pathogenesis of diabetes mellitus. Although some studies revealed high levels of Lp(a) in diabetes mellitus (8, 9), the others did not support these findings (10-12).

Plasma cholinesterase has been considered as a risk factor for coronary heart disease due to ability in affecting lipid and lipoprotein metabolisms (13-15). A recent study showed a relationship between a high level of cholinesterase and triglyceride (16).

In this study, we investigated serum Lp(a), plasma cholinesterase levels and some other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus.

## MATERIALS AND METHODS

The present study included 30 patients with type 2 diabetes mellitus as patient group and 30 healthy subjects as control group. The characteristics of controls and patients with type 2 diabetes mellitus are given Table 1.

**Table 1.** Characteristics of patients and control subjects.

	Control Group (n: 30)	Patient Group (n: 30)
Mean age (ranges) Years	49,7 (28-67)	51,9 (32-70)
Sex ratio Male / female	13/17	11/19
Duration of diabetes (mean years)	---	13.4
Smoking (%)	46	43
Atherosclerosis of Lower limb (%)	---	10.2
Coronary artery Disease (%)	---	27.8

The frequency of coronary artery disease (CAD) and peripheral vascular disease (PVD) as an atherosclerotic complication were evaluated in patients with type 2 diabetes mellitus. The frequency of CAD and PVD were 27.8 % and 10.2 % in type 2 diabetes mellitus group, respectively. The diagnosis of CAD was based on history of proven myocardial infarction.

Doppler sonography of the lower limbs was performed for the diagnosis of vascular disease. The patient group consisted of those from our outpatient clinic.

Blood samples were collected in tubes with anticoagulant and without in the morning by venipuncture after overnight fast. Serum and plasma samples were separated from blood. Each of the sera was divided into two aliquots. One of the aliquots was stored at -70 °C in plastic tubes until the analysis of Lp(a). The other analysed for lipids, apolipoproteins and glucose. Plasma was analysed for cholinesterase. An automated enzymatic colorimetric method was used for cholesterol and triglyceride determination. High density lipoprotein (HDL) cholesterol was measured after precipitation of other lipoprotein with phosphotungstic acid - magnesium acetate (cromatest kit). Low - density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated according to the method of friedewald et al. (17) formula.

Apolipoprotein AI and B levels were measured by an immunoturbidimetric assay (Sentinel CH kit, Italy). Lp(a) was measured using a commercially available antibody reagent set for Lp(a) kit (INCSTAR, SPQ Test System, Minnesota, USA). This assay permits the quantitative determination of human lipoprotein (a) by immunoprecipitin analysis. A calibration curve was generated by assaying a series of standards with known concentration of lipoprotein (a). Concentrations for the controls and samples were interpolated from the calibration curve.

Glucose levels were determined by the glucose oxidase method in serum (biotrol kit, France). Also plasma cholinesterase levels were determined by enzymatic colorimetric method (Ciba-Coming kit, USA). Glycosylated haemoglobin value (specific for Hb A1C) was assayed by cation exchange chromatography method (Helana kit, USA).

Statistical analysis was performed using a non-parametric test (Mann-Whitney U test) for Lp(a). The student's test was used for evaluating other parameters.

## RESULTS

Because it has been shown in previous studies that serum Lp(a) levels did not show differences according to sex, we did not divide the subgroups by male and female. All parameters of control and diabetic groups are shown in Table 2. Serum Lp(a), apo AI, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol levels showed no significant difference between control and diabetic groups. We found that serum apo B, glucose, triglyceride, plasma cholinesterase and HbA1c levels increased significantly in the diabetic group according to the control group.

**Table 2.** All parameter values of control and diabetic group.

Parameters	Control Group	Diabetic Group
Lp (a) (mg/dl)	20.4±15.1	13.7±14
Plasma Cholinesterase (U/L)	3808±649	4331±799*
Apo A (mg/dl)	135±30.8	138±33.1
Glucose (mg/dl)	78.05±9.73	186.4±90.7**
Triglyceride (mg/dl)	118.7±58.6	178±103 *
Total Cholesterol (mg/dl)	208.4±39.8	209.4±56.3
HDL-Cholesterol (mg/dl)	44.62±7.46	44.64±6.59
LDL-Cholesterol (mg/dl)	140.4±38.2	133.6±47.7
Hb A1c (%)	5.33±0.37	9.37±3.39

\*p < 0.05, \*\* p < 0.001 , All values are expressed as mean ± SD.

## DISCUSSION

Abnormalities in the concentrations of plasma lipoproteins in patients with type 2 diabetes include an increase in VLDL triglyceride concentration and a decrease in HDL cholesterol concentration (18). Increased plasma TG level in type 2 diabetes mellitus has been reported to be due to increase of hepatic VLDL-TG synthesis and secretion. The following mechanism of action has been used for explanation: The resistance to the insulin-dependent glucose uptake increases plasma concentration of insulin and this leads in turn to an increase in hepatic VLDL-TG synthesis and secretion (19, 20). This finding was supported by animal studies in which VLDL-TG secretion was shown to be directly related with insulin concentration in perfused rat liver (21). In humans this is also true; the resistance to insulin leads to hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia may occur in patients with type 2 diabetes as a result of an increase in hepatic VLDL-TG synthesis and secretion (20).

In diabetic patients, total and LDL-cholesterol levels usually did not differ from those of non diabetics (22). However, in some studies LDL-cholesterol levels have been reported to increase in poorly controlled diabetic patients (23). We did not detect any significant differences regarding to serum total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels compared to controls. Patients with type 2 diabetes are usually obese and dietary restrictions, exercise, weight lowering and

good glycemic control may improve lipoprotein metabolism in these patients (22, 23). Therefore; normal HDL, LDL, and total cholesterol levels in our patients may be due to dietary restrictions and good glycemic control.

Studies on the alterations of Lp(a) levels have controversial results. Some studies revealed lower serum (a) levels compared to controls (24), while others found no statistically significant differences (12, 25). In addition some studies revealed higher serum Lp(a) levels in diabetics compared to controls (26, 27). In our study we found no statistically significant differences although Lp (a) levels in diabetics appeared lower than those of controls. Higher Lp (a) levels are explained to be due to hyperinsulinemia in those patients (26). Also, some studies reported that higher Lp(a) levels in uncontrolled diabetics might be reduced by increasing glycemic control (9). However, it should be emphasised that, plasma Lp(a) levels were under control of apo(a) gene and revealed inverse relation with apo(a) (28, 29). Therefore, studies, indicating that Lp(a) levels did not have alterations, pointed out that diabetes had no significant relationship with Lp (a) and that, Lp (a) was an independent parameter (30). Our results support these findings.

We found significant higher apo B levels while apo A1 levels in diabetics were not different significantly from that of the control group. As known, increases in apo B levels are consistent with a dismal prognosis whereas an increase in apo A1 is with a fair one. Increases in apo B levels are considered as a better indicator than LDL and HDL for the risk of atherosclerosis (31).

It has been suggested that plasma cholinesterase have some effects on lipid and lipoprotein metabolisms and also have close relationships with LDL, although the biological effects of plasma cholinesterase has not been fully understood (32, 33). Therefore, an increase in plasma cholinesterase levels is considered as a risk factor for atherosclerosis (14, 15). This is consistent with the findings of our study in which diabetics had higher plasma cholinesterase levels than controls. However one would expect that diabetics would have increased levels of LDL cholesterol as a result of increased plasma cholinesterase levels. Ragoobirsingh et al. (16) reported a close relationship between cholinesterase and triglyceride levels in diabetics.

In conclusion, patients with type 2 diabetes mellitus have various disorders associated with carbohydrate and lipid metabolisms. We also concluded that patients with higher levels of Apo B, triglyceride and plasma cholinesterase had higher risk for atherosclerosis although total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and apo A1 levels have been found to be unchanged compared to controls in patients with type 2 diabetes mellitus. Lp(a) levels which were statistically not different from the control

group supported that Lp(a) was an independent parameter from diabetes.

## REFERENCES

1. Türkmen F, Akkuş İ, Büyükbaş S, Çığlı A: Diyabetes mellitusta biyokimyasal değişiklikler ve komplikasyonlar. *T Klin Tıp Bilimleri* 10 (1): 1-10, (1990).
2. Dunn FL. Hiperlipidemia and diabetes. *Med Clin North Am* 66(6): 1347- 1360, (1982).
3. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM, Morrisett JD, Dahlen GH: Isolation and characterisation of the two major apoproteins in human lipoprotein (a). *J Biol Chem* 258: 4582- 4589, (1983).
4. Mc Clean JA, Tomlinson J, Kuang WJ, Eaton D, Chen E, Flees G, Scanu A, Lawn R: DNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 330: 132-137, (1987).
5. Hajjar AA, Gawish D, Breslow JL, Nachman RL: Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 39: 303-330, (1989).
6. Uterman G: Lipoprotein (a) : a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1: 404-410, (1989).
7. Koster GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB: Lipoprotein (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 38: 51-61, (1981).
8. Guillausseau PJ, Peynet J, Chanson P, Legrand A, Altmann JJ, Poupon JN, Guyen M, Rousselet F: Lipoprotein (a) in diabetic patients with and without chronic renal failure. *Diabetes Care* 15(8): 976-979, (1992).
9. Brucket E, Davidoff P, Grimaldi A, Truffert G, Giral P, Doumitou R, Tervet F, Degennes JI: Increased serum levels of lipoprotein (a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemetic control. *J Am Med Assoc* 263: 35-36, (1990).
10. Ritter M.M, Coscar M, Richter US, Schwandt P: Lipoprotein (a) in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 214: 45-54, (1993).
11. Haffner SM, Morales, PA, Stern MP, Gruber MK: Lp (a) concentrations in NIDDM. *Diabetes* 41: 1267-1272, (1992).
12. Taupin JM, Durlach V, Hassaim M, Giller P, Jolly D, Boirie Y, Grulet H, Leutenegger M: Lipoprotein (a) and diabetes, relationship based on 224 cases. *Diabet Metab* 19(2): 250-256, (1993).
13. Kostner GM: Standardization of Lp (a) Assay (letter). *Clin Chim Acta* 211: 191-194, (1992).
14. Kutty KM, Jain R, Huang SN: Serum pseudo-cholinesterase; High density lipoprotein cholesterol as an index of risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 115: 55-61, (1981).
15. Jain R, Kutty KM, Huang SN: Pseudocholinesterase; High density lipoprotein cholesterol ratio in serum of normal persons and of hyperlipoproteinemics. *Clin Chem* 29: 1301-1033, (1983).
16. Ragaobirsingh D, Bharaj BS, Morrison RY: Change in serum cholinesterase activity in Jamaican diabetics. *J Natl Med Assoc* 84: 853-855, (1992).
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502, (1972).
18. Goldberg RB: Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561-572, (1981).
19. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607, (1988).
20. Reaven GM, Greenfield MS: Diabetic hipertriglyceridemia. Evidence for three clinical syndromes. *Diabetes* 30: 66-75, (1981).
21. Reaven GM, Mondon CE: Effect of in vivo plasma insulin levels on the relationship between perfuse free fatty acid concentration and triglyceride secretion by perfused rat livers. *Horm Metab Rev* 16: 230-1107, (1984).
22. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary heart disease: Insights from the Framingham study. *Am Heart J* 110: 1100-1107, (1985).
23. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW: Plasma low density lipoprotein transport kinetics in noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 171: 655-667, (1983).
24. Joren J, Vielle E: Serum levels of lipoprotein (a) in patients with well controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 265: 1113-1114, (1991).
25. Ören A, Değer O, Karaman SC, Yıldırım S, Yazıcıoğlu Y: Lipoprotein (a) levels in patients with diabetes mellitus. *Türk J Med Sci* 25: 251-255, (1995).
26. Pyola K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis : an epidemiologic review. *Diabetes Metab Rev* 3: 463-524, (1987).
27. Velho G, Erlich D, Tupin E, Neel D, Chen D, Froguel P, Pasa P: Lipoprotein (a) in diabetic patients and normoglycemic relatives in familial NIDDM. *Diabetes Care* 742- 747, (1993).
28. Uterman G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmer HG, Seitz CJ: Lp (a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp (a)- lipoprotein concentrations in plasma. *Clin Invest* 80: 458-465, (1987).
29. Austin MA, Sandholzer C, Selby JV, Newman B, Krauss RM, Uterman G: Lipoprotein (a) in women twins : heritability and relationship to apolipoprotein (a) phenotypes. *Am J Hum Genet* 51: 829-840, (1992).
30. Özer EM, Akın V, Kutlu H: Tip II diyabetes mellitusta metabolik kontrol ile Lp(a) seviyelerinin ilişkisi. *Türk Diabet Yıllığı* 11: 185-188, (1996).
31. Stein EA, Myers GL: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: Burtis CA Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*: Philadelphia: WB Saunders 1002-1093, (1994).
32. Kutty KM, Redheendran R, Murphy D: Serum cholinesterase function in lipoprotein metabolism. *Experientia* 33: 420-423, (1977).
33. Kutty KM, Jacop JC: Serum Cholinesterase activity in hiperlipidemia and the in vitro effect of isoniazid on serum cholinesterase. *Canadian of Biochemistry* 50: 32-34, (1972)

### Yazışma Adresi:

M. Ramazan Şekeroğlu  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Maraş Cad.  
VAN-TÜRKİYE  
E-mail: mrseker@hotmail.com

## Koyun kanında iz element (Zn ve Cu) analizi için kullanılan bazı numune hazırlama metotlarının karşılaştırılması

Yeter Değer Semiha Dede

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Koyunların kan serumu ve plazmasında Zn ve Cu konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılan iki farklı metodun karşılaştırıldığı bu çalışmada materyal olarak, 15 adet sağlıklı koyundan alınan kan örneklerinden yararlanıldı. HCl ile sulandırılarak yapılan metot A ve protein çöktürme esasına dayanan metot B ye göre numuneler hazırlandı. İz element analizleri atomik absorpsiyon spektrofotometresinde yapıldı. Metot A ya göre hazırlanan serum ve plazma örneklerinde Cu konsantrasyonları bakımından önemli bir farkın olmadığı görüldü. Aynı şekilde metot B’ de de serum ve plazma Cu konsantrasyonlarının birbirinden istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi. Ancak metot A serum ve plazma bakır seviyelerinin metot B den önemli oranda yüksek ( $p<0.05$ ) olduğu saptandı.

Metot A ya göre hazırlanan plazma ve serum örnekleri arasında Zn konsantrasyonları bakımından istatistiksel olarak ( $p<0.05$ ) oranında anlamlı bir fark saptanırken, metot B deki serum Zn seviyeleri plazmaya göre nispeten yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı. Ancak metot A serum ve plazma çinko düzeylerinin metot B den önemli oranda farklı ( $p<0.05$ ) olduğu saptandı. Sonuç olarak metot A ya göre hazırlanan hem plazma, hem de serumda geri alma yüzdelerinin her iki iz element için de daha yüksek olduğu ortaya konuldu.

**Anahtar Kelimeler:** İz element analizi, Numune hazırlama, Kan, Koyun.

### Comparison of some sample preparation methods used for determination of trace elements in sheep blood

**Abstract:** Atomic absorption spectrophotometer (AAS) is unique instrument for determination of trace elements in different biological materials. There are so many procedure for this purpose. In this study, two different methods were used for the determination of plasma and serum Zn and Cu levels. Fifteen sheep were used as research material. Blood samples were taken from V. Jugularis in to heparinized test glass tubes for plasma and serum samples preparation, respectively. Two different samples preparation methods were used as named A and B. In method A, proteins were diluted by HCl and, in method B, they were precipitated by TCA, later Zn and Cu levels were determined by AAS. It was concluded that there were no significant differences in methods A and B on the levels of plasma and serum. But the levels of serum and plasma Cu was significantly high ( $p<0.05$ ) in method A than method B.

The zinc content of plasma and serum of sheep were significantly different  $p<0.05$  in method A. It was high of serum Zn than plasma Zn levels in method B, but there was no significant difference between plasma and serum levels. The Zn levels of serum and plasma in methods A was significantly higher than method B ( $p<0.05$ ). As conclusion, the levels and recovery of this elements was estimated higher in method A than method B.

**KeyWords:** Trace element analysis, Sample preparation, Blood, Sheep.

### GİRİŞ

İz elementler, besinler ve su ile dışarıdan alınan, insan, hayvan ve bitkilerin sağlıklı büyüme, gelişme ve canlılıklarını devam ettirebilmeleri için gerekli olan anorganik maddelerdir. Vücuda giren iz elementler çeşitli kan proteinlerine bağlanarak bütün dokulara dağılırlar (1). Organizmanın iz element profilini ortaya koymak için, tüm kan, kan serumu ve plazması başta olmak üzere bütün doku ve organlar materyal olarak kullanılmaktadırlar. Yaş, hastalık, fizyolojik durumlar,

cinsiyet, çevresel faktörler vücudun iz element seviyelerini etkiledikleri gibi (2-5), konsantrasyonlarının saptanmasında kullanılan teknikler de oldukça önemlidir. Kan serumu ve plazmasındaki iz element konsantrasyonlarının belirleneceği numunelerin hazırlanmasında; protein çöktürme (6), asit ile sulandırma (7), bidistile deiyonize su ile sulandırma (8) gibi metotlar kullanılmaktadır. Numunelerin hazırlanmasını takiben, iz element tayinleri atomik absorpsiyon spektrofotometresinde

(AAS) yapılmaktadır. Bu metotlardan başka, numunelerin  $\text{HClO}_4$ ;  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;  $\text{HNO}_3$  (2:1:4) karışımıyla yıkılmasından sonra bakır konsantrasyonunun spektrofotometrik olarak tayin edildiği bir teknik de bildirilmiştir (9).

AAS ile çinkonun da kandaki konsantrasyonları saptanmaktadır (10). Çinko analizlerinde, serum proteinlerinin interferensini önlemek için serum sulandırılmakta (11), bir başka ucuz ve kolay metotta ise örnekler asit ile işleme tabi tutulmakta, böylece bir yandan ölçüm 0.02-2.0 ppm' e kadar duyarlı olurken, diğer taraftan geri alma yüzdesi 95-105 'e kadar çıkmaktadır (12). Farklı proteinlere bağlı olan çinko tayininde, numuneler ultrafiltrasyona tabi tutularak taşıyıcı proteinlerden ayrılması sağlamakta, daha sonra AAS ile ölçüm yapılmaktadır (13). Ayrıca çinkonun farklı yükteki atomlarının saptanması için AAS yerine, Zn taşıyıcı proteinlerin kolon kromatografide bağlanması esasına dayanan metot kullanılmakta ve insan serum proteinleri çöktürülerek konsantrasyonları belirlenmektedir (14).

Bu çalışma, iz element tayininde plazma ve serum kullanmanın ve numune hazırlanmasında kullanılan protein çöktürme ve HCl ile sulandırma yöntemlerinin birbirine bir avantajının olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

## MATERYAL VE METOT

Çalışmada, araştırma materyali olarak, Van Belediye Mezbahasında kesilmek üzere bulunan 15 adet koyunun V.jugularisinden, antikoagülanlı (lithium heparin) ve cam serum tüplerine ayrı ayrı, usulüne uygun olarak alınan kan örnekleri kullanıldı. Numunelerin 3000 rpm de plazma ve serumları ayrıldı. Böylece aynı hayvandan hem plazma hem de serum örnekleri elde edilmiş oldu. Örneklerde Cu ve Zn analizlerine hazırlık amacıyla, iki farklı metot kullanıldı:

### Metot A.

Cu ve Zn analizleri için serum ve plazma 0.1 N HCl ile 1/20 oranında sulandırıldı (7).

### Metot B.

Cu ve Zn analizleri için, serum ve plazma örnekleri üzerine eşit miktarda %15 TCA ilave edilir. 5 kağı sulandırılıncaya kadar distile su ile tamamlandı. 10 dakika bekletildikten sonra 5 dakika süreyle 3000 rpm de santrifüjlendi. Üstte toplanan berrak sıvıda mineral tayinleri gerçekleştirildi (6).

Her bir koyun için dört adet olmak üzere hazırlanan örneklerde iz element konsantrasyonları UNICAM marka AAS (atomik absorpsiyon spektrofotometresi) cihazında çift okuma yapılarak

saptandı. Aynı numunelerin üzerlerine belirli konsantrasyondaki (1 ppm) standart solüsyonlardan numune ile eşit miktarda ilave edilerek geri alma (recovery) numuneleri hazırlandı. Bunların tekrar AAS de okunması ile elde edilen sonuçlar aşağıdaki formüle göre değerlendirilerek numunelerin geri alma yüzdesi (recovery) hesaplandı (15).

$$\frac{a}{b+c} \times 100$$

- a:** geri alma numunesinde alınan değerlerin ortalaması  
**b:** çalışma sonucunda elde edilen değerlerin ortalaması  
**c:** çalışma standartlarının ortalaması

Sulandırma oranları dikkate alınarak iz element konsantrasyonları hesaplandı. Çalışma sonucunda her bir iz element için, iki metodun serum ve plazmasındaki Cu ve Zn düzeylerine ait değerler istatistiksel olarak değerlendirildi (16).

## BULGULAR

Çalışma sonucunda elde edilen bulgular Tablo 1 ve 2 de özetlenmiştir. Metot A ya göre hazırlanan serum ve plazma örneklerinde Cu konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Metot B ye göre hazırlanan plazma ve serum örneklerindeki Cu konsantrasyonları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Metot A ya göre hazırlanan örneklerdeki Cu konsantrasyonlarının, metot B den anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ).

Metot A ya göre hazırlanan serum ve plazma örnekleri arasında Zn konsantrasyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken ( $p<0.05$ ), metot B deki plazma ve serum Zn düzeyleri arasında önemli bir fark olmadığı görüldü. Metot A ve B arasında hem serum, hem de plazmadaki Zn düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli fark ( $p<0.05$ ) olduğu saptandı.

Ayrıca her iki element için de geri alma yüzdesinin metot A ya göre hazırlanan numunelerde daha yüksek olduğu görüldü.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Canlı organizmanın iz element durumunu ortaya koymak amacıyla en çok kullanılan materyal kandır. Kandaki iz element konsantrasyonları tür, yaş v.s. başta olmak üzere fizyolojik ve patolojik koşullardan etkilenmekle birlikte, normal sağlıklı koyunların kan plazmasındaki Cu konsantrasyonları 46-137  $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak saptanmıştır (1,17). Çeşitli koyun ırkları üzerinde ve farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda

serum bakır miktarlarının 63-115 µg/dl arasında değiştiği bildirilmektedir (18, 19).

Koyunların kan serumunda ortalama çinko konsantrasyonları da çeşitli fizyolojik dönemlerden etkilenmekle birlikte 60-80 µg/dl (20), plazmada ise ortalama 30-110 µg/dl arasında değişmektedir (1, 11, 21).

Kan plazması ve serumunda iz element analizlerinin yapılmasında kullanılan numune hazırlama tekniklerini karşılaştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada, koyunların Zn ve Cu düzeylerinin, yukarıdaki literatürlerde bildirilen sınırlar arasında olduğu bulunmuştur.

**Tablo1.** Koyun kan serumu ve plazması bakır konsantrasyonları (µg/100 ml) ve geri alma yüzdeleri.

	NUMUNE HAZIRLAMA METOTLARI			
	METOT A		METOT B	
	Plazma (x±Sx)	Serum (x±Sx)	Plazma (x±Sx)	Serum (x±Sx)
Çalışma numunesi	87.67 ± 4.20	86.11 ± 2.83	52.78 ± 3.75	42.13 ± 1.56
Geri alma numunesi	157.64 ± 7.44	141.44 ± 6.49	100.84 ± 3.28	105.18 ± 3.91
Geri alma % si	%84	%76	%66	%74
Numune sayısı	15	15	15	15

**Tablo 2.** Koyun kan serumu ve plazması çinko konsantrasyonları (µg/100 ml) ve geri alma yüzdeleri.

	NUMUNE HAZIRLAMA METOTLARI			
	METOT A		METOT B	
	Plazma (x±Sx)	Serum (x±Sx)	Plazma (x±Sx)	Serum (x±Sx)
Çalışma numunesi	41.80 ± 1.46	45.47 ± 1.43	35.97 ± 3.55	36.04 ± 5.10
Geri alma numunesi	119.11 ± 6.23	122.19 ± 7.91	103.34 ± 4.35	99.31 ± 6.76
Geri alma % si	%82	%84	%76	%73
Numune sayısı	15	15	15	15

Sunulan çalışmada, her iki numune hazırlama metoduna göre hazırlanan plazma ve serum örnekleri arasında Cu konsantrasyonları arasında önemli bir fark olmadığı saptandı. Memelilerin kan plazmasındaki Cu konsantrasyonu eritrositte bulunandan daha yüksektir. Plazma bakırının % 80 i seruloplazmin tarafından taşındığı için daha stabildir ve bu nedenle iz element durumunu ortaya çıkarmak için daha iyi bir indikatördür (1, 19, 20). Geri alma yüzdesinin metot A ya göre hazırlanan, proteinlerin mevcut olduğu plazma örneklerinde en yüksek bulunması bu görüşü doğrular mahiyettedir. Bu durum, kanda bakır düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda söz konusu metotların güvenle kullanılabilceğini düşündürmektedir. Ancak metot A da bakır konsantrasyonlarının ve geri alma yüzdelerinin daha yüksek bulunmasının, metot B deki bakırı taşıyan proteinlerin çöktürülmesinden kaynaklandığı söylenebilir.

Metot A ya göre hazırlanan plazma örneklerindeki Zn konsantrasyonları ile serum örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.05) bulundu. Bu sonuç insan serumundaki çinko miktarlarının, plazmadakinden ortalama %16 daha yüksek olduğu bilgileri (1) ile uygunluk göstermektedir. Bununla birlikte, metot B deki serum Zn seviyeleri

plazmadakine oranla yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı. Metot A ya göre hazırlanan serum örneklerindeki Zn konsantrasyonlarının metot B ye göre hazırlanan serum örneklerinden anlamlı (p<0.05) şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Kelson ve Schamberger (22), TCA ile deproteinize edilerek ölçülen serum Zn konsantrasyonlarının, su ile sulandırıldıktan sonra ölçülen serum Zn dan daha yüksek olduğunu, ama serum ve eritrositteki çinkonun çoğu α2-makroglobulin, metallothionin, karbonik anhidraz, süperosit dismutaz gibi proteinlere bağlı olduğu için deproteinizasyondan sonra ölçülürse, çinkonun bir kısmının geri çekilebileceğini bildirmektedirler. Nitekim bu çalışmada da TCA ile proteinlerin çöktürülmesi esasına dayanan metot B deki Zn konsantrasyonlarının 0.01 N HCl ile sulandırılan örneklerden daha düşük bulunmasının, söz konusu iz elementlerin yapısında bulunduğu proteinlerin çökmesine bağlı olduğu kanısına varıldı.

Sonuç olarak kan bakır analizleri için kan plazması ve serumu arasında önemli bir farklılık gözlenmezken, metot B ye göre hazırlanan numunelerin bakır düzeylerinin metot A ya göre önemli



ölçüde düşük olmasının, söz konusu metotta bakır içeren proteinlerin çöktürülmesinden kaynaklandığı söylenebilir. Kan plazması Zn konsantrasyonları serumunkinden daha yüksek bulundu. Ayrıca metot A geri alma yüzdelерinin daha yüksek bulunması, bu metodun en azından bu koşullar altında daha elverişli olduğunu düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

- Underwood EJ: Trace Elements in Human and Animal Nutrition. 4. Th. Ed., Academic Press, New York, London, (1977).
- Uyanık F, Saraymen R, Çınar M: Kayseri Yöresinde Endüstriyel Alanlarda Yetiştirilen Süt İneklerinde Çinko Düzeyleri. 1. Ulusal Çinko Kongresi, 619-624, (1998).
- Enigk K, Feder H, Dey-Harza A, Weingartner E: Element Content of Blood Plasma, Erythrocytes and Liver During The Prepatent Period of Fascioliasis in Cattle. Helminth. Abs. Series-A, 043-05089, (1974).
- Millar KR, Albyr AT, Meads WJ, Sheppard AD: Changes in Blood Levels of Zinc, Copper, Selenium, Glutathione Peroxidase, Vitamin B 12 and Total and Free Thyroxine in Sheep Removed From Pasture and Held without Food 50 Hours. N.Z.Vet.J., 34:1/2, 1-3, (1986).
- Ghosal AK, Shekhawat VS: Observations on Serum Trace Elements Levels (Zinc, Copper and Iron) in Camel (Camelus Dromedarius) in The Arid Tracts of Thar Desert in India. Vet. Bul. 063-05481, (1993).
- Attıyat AS, Christian GD: Flow Injection Analysis-Atomic Absorbstion Determination of Serum Zinc. Clin. Chim. Acta, 137, 151-157, (1984).
- Anonim: Atomic Absorption Spectrophotometry: John Edward Cattle Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-Oxford-New York,(1982).
- Gromadzka-Ostrowska J, Zalewska B, Jakubow K, Gozłinski H: Three Year Study on Trace Element Concentration in The Blood Plasma of Shetland Pony Mares. Comp. Biochem. Physiol. 82A:3, 651-660, (1985).
- Bayşu N, Dündar Y, Bayrak S: Koyun ve Kuzularda Yün ve Kan Bakır Değerleri Arasındaki İlişki ve Bunun Diagnostik Önemi. TÜBİTAK Veterinerlik ve Hayvancılık Araştırma Grubu, Proje No:VHAG-563, Ankara, (1983).
- Jepsen LV: Determination of Zinc in Erythrocytes, Granulocytes and Serum by Flame Atomic Absorption Spectrophotometry. Scand.J.Clin.Invest., 299-303, (1984).
- Antaplı M: Koyunların Kanında Çinko Seviyeleri ile Karbonik Anhidraz Aktiviteleri Arasındaki İlişkilerin Araştırılması. Doktora Tezi. U. Ü. Sağ. Bil. Ens. Biyokimya A.B.D., (1988).
- De-Blas OJ, Rodriguez RS, Mendez JH, Tomero JA, Gomez BL, Gonzalez SV: Determination of Zinc in Serum, Blood, and Ultrafiltrate Fluid From Patients on Hemofiltration by Graphite Furnace/ Atomic Absorption Spectroscopy or Flow Injection Analysis/ Atomic Absorption Spectroscopy. J.AOAC.Int., 77:3, 722-727, (1994).
- Lin TH, Cheng SY: Determination of Zinc Fractions in Human Blood and Seminal Plasma by Ultrafiltration and Atomic Absorption Spectrophotometry. Biol.Trace Elem. Res., 51:3, 267-276, (1996).
- Reyes JG, Santander M, Martinez PL, Arce R, Benos DJ: A Fluorence Method to Determine Picomole Amounts of Zn (II) in Biological Systems. Biol.Res., 27:1, 49-56,(1994).
- Akyüz A: Van Gölünde Yaşayan İnci Kefali (Chalcaburnus Tarichi, Pallas,1811) Balğındaki Vitamin E Miktarlarının Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Tayini. Yüksek Lisans Tezi. Y.Y.Ü. Sağ. Bil. Ens. Biyokimya A.B.D., Van, (1995).
- Düzgüneş O, Kesici T, Kavuncu O, Gürbüz F: Araştırma ve Deneme Metotları (İstatistik Metotları-1) A.Ü. Zir. Fak. Yay. No:1021, Ankara, (1987).
- Mert N, Güler A, Çetin M, Oğan C: Plasma Copper Levels of Five Different Breeds of English Sheep. 150. Years of Veterinary Education, Proceedings, 24-31 May1992, 462-464, Ankara- Cappadocia-İstanbul, (1992).
- Niekerk FE, Van Cloete SWP, Heine EWP, Van-Niekerk FE: Concentrations of Blood Elements and Metabolites, As Well As Production Characteristics of Angora Goats in The Southern Cape. Vet.Bull. 061-03775, (1991).
- Mc Dowell LR, Conrad JH, Ellis GL, Loosli JK: Elements for Grazing Ruminants in Tropical Regions. Bulletin, Dept. Anim. Sci. Center Trop. Agr. University of Florida, Gainville, The U.S. Agency For International Deveopment. Library Of Congress, Cat.No: 84-70238, (1983).
- Ramos JJ, Fernandez A, Peiro JM, Ferre LM, Verde MT, Sanz MC: Study on The Serum Levels of Copper in Sheep from The Valle Medio Del Ebro, Spain. Index Vet.061-00012, (1993).
- Güçüş AI, Öncüler A, Kalkandelen G, Bakioğlu T: Koyun ve Sığırlarda Plazma Çinko Düzeyinin Bölgesel ve Mevsimsel Değişimleri. 1. Ulusal Çinko Kongresi, 629-636, (1998).
- Kelson JR, Schamberger RJ: Methods Compared for Determining Zinc in Serum by Flame Atomic Absorption Spectroscopy. Clin.Chim., 24, 240-244, (1978).

### Yazışma Adresi:

Yeter Değer  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
VAN / TÜRKİYE

## Tavşanların sağ ve sol Nervus ischiadicus'larını oluşturan sinir demetlerinin karşılaştırmalı morfometrik analizi

Ayşe Serbest

Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Bursa, TÜRKİYE

**Özet:** Bu araştırmada 10 erişkin Beyaz Yeni Zelanda Tavşanı kullanıldı. Tavşanlar usulüne uygun şekilde %10'luk formaldehid solusyonunda kadavra haline getirildikten sonra nervus ischiadicus'ları diseke edildi. Daha sonra ramus ventralis'lerden, ramus ventralis'lerin birleşerek meydana getirdikleri birleşimlerden ve nervus ischiadicus'un gövdesinden 0,2-0,4 cm kalınlığında enine sinir kesitleri alındı. Bu kesitler çini mürekkebi ile boyandıktan sonra üstten aydınlatma ile 2x2x10 büyütmede stereomikroskopta incelendi.

Araştırmada sinir demeti sayıları ve sinir demeti çapları için sağ ve sol tarafın, ramus ventralis'lerin meydana getirdikleri birleşmelerin ve nervus ischiadicus'un gövdesinden alınan kesitlerin regresyon katsayıları hesaplandı. Araştırmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

- 1- Ramus ventralis'lerde, bunların meydana getirdikleri birleşmelerde ve nervus ischiadicus'un gövdesinde bulunan sinir demetlerinin sayılarında sağ ve sol taraf arasında bulunan farklılıklar önemli bulundu ( $p < 0,001$ ).
- 2- Ramus ventralis'ler, bunlara ait birleşmeler ve nervus ischiadicus'un gövdesinde bulunan sinir demetlerinin çaplarında sağ ve sol taraf arasındaki farklılıkların önemli olmadığı tespit edildi.
- 3- Ramus ventralis'ler, bunlara ait birleşmeler ve nervus ischiadicus'un gövdesindeki sinir demetlerinin çapları ile sayılarındaki sağ ve sol taraf arasında görülen farklılıkların genel olarak önemli olmadığı saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Tavşan, Nervus ischiadicus, Sinir demeti, Morfometrik analiz.

### Eine vergleichende morphometrische analyse über rechte und linke Nervus ischiadicus bildende nervenbündel bei hase

**Zusammenfassung:** Zur Untersuchung werden 10 auferwachsene Neuzelandshasen als Versuchstiere verwendet. Nachdem die Tiere in der 10% Formalinlösung gemaess der Forschungsprozesses praepariert worden sind, kam der Nervus ischiadicus hervor. Danach wurden die Schnitte (ca. 0,2-0,4 cm dick) aus den Rami ventrales, und daraus zustandekommende Aestae und aus dem Korpus des Nervus ischiadicus genommen. Diese Schnitte wurden mit der Tusche gefaerbt und deren Oberflaeche unter dem Licht bei der Stereomikroskop in Grösse von 2x2x10 untersucht.

Bei dieser Studie wurden zur Bestimmung der Anzahl und der Durchmesser der Nervenbündel die Regressionskoeffizirten der rechten und linken Seite, der vereinten Aeste der Rami ventrales und des Korpus des Nervus ischiadicus errechnet.

Die Befunde dieser Forschung sind:

- 1- Der Unterschied zwischen der Zahlen der Nervenbündel auf der rechten und linken Seite der Rami Ventrales, der daraus entstandene Aeste und aus dem Korpus des Nerven Ischiadicus als wichtig aufbewertet ( $p < 0,001$ ).
- 2- Der Unterschied der Durchmessergrösse der Nervenbündel bei drei Forschungselementen erscheint nicht beachtenswert.
- 3- Es wurde dabei festgelegt, dass der Unterschied zwischen der Zahl der Nervenbündel und der Durchmesser der Nervenbündel auf der rechten und linken Seite bei all diesen drei Forschungselementen in allgemeinen nicht so wichtig sind.

■ **Schlüsselwörter:** Hase, Nervus ischiadicus, Nervenbündel, Morphometrische analyse.

### GİRİŞ

Tavşanlarda da arka bacakların ana siniri vücudun en kalın siniri olma özelliğini taşıyan nervus

ischiadicus'tur. (1-4). Periferik sinirlerin yapısını içlerinde çok sayıda sinir telleri taşıyan sinir demetleri ve bağ doku oluşturur. Demetler (fasciculus'lar ya da fasciculi) bağ dokudan yapılmış perineurium adı

verilen bir kılıf ile sarılmıştır. Bu demeti oluşturan sinir telleri arasında da yine bağ dokudan yapılmış bölmeler bulunur. Perineurium'dan ayrılan ve tek bir sinir lifini saran bu bölmelere de endoneurium denir. Periferik siniri dıştan bir bütün olarak saran bağ dokusu kılıfa da epineurium denir (5-11). Periferik sinirlerden yapılan kesitlerde perineurium ile sarılan sinir tellerinde büyüklük bakımından farklılıklar görülmektedir (12, 13). Ayrıca bu farklılık aynı bireyin farklı sinirlerinde olduğu gibi farklı bireylerin aynı sinirlerinde de ortaya çıkmaktadır (14, 15). Yılmaz ve ark.' na göre (16) sığırlarda plexus ischiadicus gerek oluşumuna katılan ramus ventralis'lerin sayısı bakımından, gerekse de bu ramus ventralis'leri oluşturan sinir demetlerinin sayısı ve çapları bakımından nervus pudendus'tan daha kapsamlıdır. Bunun da plexus ischiadicus'un daha geniş bir innervasyon alanına sahip olmasından ileri geldiğini bildirilmektedirler.

Periferik sinirlerin kalınlıkları başlangıçlarından innervasyon bölgelerinin sonlarına kadar aynı bulunmamaktadır. Innervasyon bölgelerinin sonlarına doğru incelendiği makroskopik olarak da görülen bir özelliktir. Dolayısı ile sinirin kalınlığı ile innerve edeceği alanın büyüklüğü arasında doğru bir orantı bulunmaktadır.

Bu çalışmada tavşanların sağ ve sol taraf nervus ischiadicus'larının oluşumuna katılan sinir demetlerinin demet sayı ve çaplarının durumunu istatistiksel olarak inceleyerek, hatta sinirin innervasyon alanını da etkileyebilecek böyle bir durumun aynı bireyin aynı sinirinin sağ ve sol taraf arasında sinir demeti sayı ve çapları bakımından fark gösterip göstermediğini araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Araştırmada 10 adet erişkin Beyaz Yeni Zelanda Tavşanı kullanıldı. Tavşanlar anestezi altında iken a. carotis communis'lerinden kanları boşaltıldı. Yine aynı damardan %10'luk formaldehit solusyonundan verilerek hayvanların tespit işlemleri gerçekleştirildi. Tespitten sonra diseksiyon işlemine geçilerek her bir hayvanın sağ ve sol nervus ischiadicus'ları açığa çıkartıldı.

Aşağıda da verildiği şekilde önce nervus ischiadicus'un oluşumuna katılan ramus ventralis'lerden ve daha sonra bunlara ait birleşmelerden birer, nervus ischiadicus oluştuktan sonra da gövde kısmından proximal'den distal'e doğru üç adet 0,2-0,4 cm kalınlığında enine sinir kesitleri alındı.

Enine sinir kesitleri alınan yerler:

1. Kesit: L<sub>6</sub> ramus ventralis'lerden.
2. Kesit: L<sub>7</sub> ramus ventralis'lerden.
3. Kesit: S<sub>1</sub> ramus ventralis'lerden
4. Kesit: S<sub>2</sub> ramus ventralis'lerden.

5. Kesit: L<sub>6</sub>+L<sub>7</sub> birleşiminden. L<sub>6</sub> ile L<sub>7</sub> ramus ventralis'in birleşerek oluşturdıkları kısımdan.

6. Kesit: L<sub>6</sub>+L<sub>7</sub>+S<sub>1</sub> birleşiminden. L<sub>6</sub>+L<sub>7</sub> ramus ventralis birleşimine S<sub>1</sub> ramus ventralis'in katılımı ile meydana gelen birleşimden.

7., 8. ve 9. Kesitler: Bu kesitler nervus ischiadicus oluştuktan sonra trochanter major ossis femoris düzeyine kadar olan bölümden arka arkaya alınan kesitlerdir. Bu kesitler aynı zamanda L<sub>6</sub>+L<sub>7</sub>+S<sub>1</sub> birleşimine S<sub>2</sub> ramus ventralis'in katılmasıyla meydana gelen birleşimdir.

Yukarıda belirtilen yerlerden alınan kesitlerdeki sinir demeti sayı ve çaplarının ölçülmesi için kesitlerin inceleme yüzeyleri çini mürekkebi ile sürme şeklinde boyandı ve boyanın fazlasını dokudan uzaklaştırmak için doku bir petri kutusu içindeki sudan geçirildi. Tüm kesitler 2x2x10 büyütmede SMZ 10 stereomikroskopta üstten aydınlatma ile incelendi. Herbir sinir demetinin büyüklüğünü saptamak için transversal ve longitudinal olarak iki şekilde ölçüm yapıp, bunların ortalaması alınarak sinir demetlerinin demet çapı büyüklükleri tespit edildi. Demet çapları okuler içine yerleştirilen "okuler mikrometre" yardımı ile ölçüldü. (1 birim = 0,025 mm). Elde edilen veriler Minitab istatistik programı kullanılarak sinir demeti sayıları ve çapları için sağ-sol tarafın, ramus ventralis'lerin, bunlara ait birleşmelerin ve nervus ischiadicus'un regresyon katsayıları hesaplanarak regresyon denklemleri çıkartıldı. Regresyon denklemlerinde istatistiki bakımdan önemli bulunan değerlerin yanına önem derecesini belirten yıldız "\*" işareti konuldu. Az önemli için (p < 0,05) "\*", önemli için (p < 0,01) "\*\*", çok önemli için de (p<0,001) "\*\*\*", işaretleri kullanıldı.

Araştırmada Anatomi Anabilim Dalında her zaman kullanılan araç ve gereçlerden yararlanıldı.

Ayrıca metin içersinde akıcılığın sağlanması için lumbal için (L), sacral için (S) ve nervus ischiadicus için (N.i.), sinir demeti sayıları için (ds), sinir demeti çapı için de (dç) kısaltmaları kullanıldı.

## BULGULAR

Ramus ventralis'lerden ve nervus ischiadicus'un oluşumuna kadar bunların meydana getirdikleri birleşmelerden ve nervus ischiadicus'un gövde kısmından alınan kesitlerdeki (Resim 1) sinir demeti sayıları ve sinir demeti çapları için sol/sağ taraf, ramus ventralis'ler, bunlara ait birleşmeler ve nervus ischiadicus'un gövdesine ait regresyon katsayıları hesaplanarak regresyon denklemleri çıkartıldı. Elde edilen veriler şu şekildedir.

L<sub>6</sub>+L<sub>7</sub> birleşiminin regresyon denklemleri:

$$L_6 + L_7 \text{ ds} = 0.857 L_6 \text{ ds}^{***} + 0.371 L_7 \text{ ds}^* + 0.176 \text{ sol/sağ}$$

$$L_6 + L_7 \text{ ds} = 0.30 L_6 \text{ dç} + 0.073 L_7 \text{ dç} + 0.352 \text{ sol/sağ}$$

$$L_6 + L_7 \text{ dç} = 0.196 L_6 \text{ dç} + 0.536 L_7 \text{ dç} + 0.452 \text{ sol/sağ}$$

Yukarıdaki verilere göre  $L_6 + L_7$  birleşimindeki sağ ve sol taraf arasındaki demet sayıları, demet çapları ve demet sayıları-demet çapları arasındaki farklılıkların önemli olmadığı görülmektedir. Sadece  $L_6$ 'nın demet sayısının  $p < 0,001$  düzeyinde ve  $L_7$ 'nin demet sayısının ise  $p < 0,05$  düzeyinde  $L_6 + L_7$  birleşimindeki demet sayısını etkilediği, fakat sağ ve sol taraf arasındaki bu farklılığın da önemli olmadığı tespit edilmiştir.

$L_6 + L_7 + S_1$  birleşiminin regresyon denklemleri de şu şekildedir:

$$L_6 + L_7 + S_1 \text{ ds} = 0,227 L_6 + L_7 \text{ ds} + 0,084 S_1 \text{ ds} + 0,901 \text{ sol/sağ}^{***}$$

$$L_6 + L_7 + S_1 \text{ ds} = - 0.915 L_6 + L_7 \text{ dç} + 0.71 S_1 \text{ dç} + 1.31 \text{ sol/sağ}$$

$$L_6 + L_7 + S_1 \text{ dç} = - 0.156 L_6 + L_7 \text{ dç} + 0.975 S_1 \text{ dç} + 0.196 \text{ sol/sağ}$$

$L_6 + L_7 + S_1$  birleşimindeki demet sayısındaki sağ ve sol taraf arasındaki farklılığın önemli olduğu ( $p < 0,001$ ), fakat demet sayısı-demet çapı arasındaki farklılığın ise önemli olmadığı tespit edildi. Yine bu verilere göre  $S_1$ 'in demet çapı bu birleşimin demet çapını etkilemektedir ( $p < 0,05$ ).

Nervus ischiadicus'un birinci kesitinin ( N.i.1) regresyon denklemi:

$$N.i.1 \text{ ds} = 0.106 L_6 + L_7 + S_1 \text{ ds} + 0.273 S_2 \text{ ds} * + 3.12 \text{ sol/sağ}^{***}$$

$$N.i.1 \text{ ds} = 1.73 L_6 + L_7 + S_1 \text{ dç} - 1.12 S_2 \text{ dç} + 2.59 \text{ sol/sağ} *$$

$$N.i.1 \text{ dç} = 0.504 L_6 + L_7 + S_1 \text{ dç} - 0.392 S_2 \text{ dç} + 0.202 \text{ sol/sağ}$$

Nervus ischiadicus'un gövdesinden alınan birinci kesitte (N.i.1) yukarıda görüldüğü üzere sağ ve sol taraf demet sayıları arasında farklılığın çok önemli ( $p < 0,001$ ), demet sayısı-demet çapı arasındaki farklılığın da az önemli olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Ayrıca  $S_2$ 'nin demet sayısı N.i.1'in demet sayısını etkilemektedir ( $p < 0,05$ ).

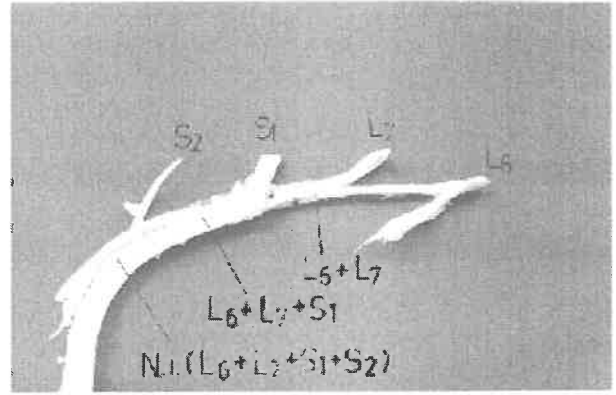
Nervus ischiadicus'un ikinci kesitinin ( N.i.2) regresyon denklemi:

$$N.i.2 \text{ ds} = 0.0086 L_6 + L_7 + S_1 \text{ ds} + 0.345 S_2 \text{ ds} * + 3.19 \text{ sol/sağ}^{***}$$

$$N.i.2 \text{ ds} = 2.34 L_6 + L_7 + S_1 \text{ dç} - 0.91 S_2 \text{ dç} + 1.82 \text{ sol/sağ}$$

$$N.i.2 \text{ dç} = 0.841 L_6 + L_7 + S_1 \text{ dç} - 1.26 S_2 \text{ dç} + 0.420 \text{ sol/sağ}$$

N.i.2 için elde edilen regresyon denklemlerinde N.i.2'nin sağ ve sol taraf arasında demet sayılarında görülen farklılığın önemli olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Yine bu verilere göre  $S_2$ 'nin demet sayısı da N.i.2'nin demet sayısını etkilemektedir ( $p < 0,05$ ).



**Resim 1:** Tavşanda sağ nervus ischiadicus ile bunu oluşturan ramus ventralis'lerin genel görünümü.

Nervus ischiadicus'un üçüncü kesitinin (N.i.3) regresyon denklemi:

$$N.i.3 \text{ ds} = 0.300 L_6 + L_7 + S_1 \text{ ds}^{***} + 0.686 S_2 \text{ ds}^{***} + 2.55 \text{ sol/sağ}^{***}$$

$$N.i.3 \text{ ds} = 4.11 L_6 + L_7 + S_1 \text{ dç} - 5.39 S_2 \text{ dç} + 3.14 \text{ sol/sağ}$$

$$N.i.3 \text{ dç} = 1.23 L_6 + L_7 + S_1 \text{ dç} - 1.16 S_2 \text{ dç} + 0.028 \text{ sol/sağ}$$

N.i.3'ün regresyon denklemlerinden de görüldüğü üzere bu kesitteki demet sayısındaki sağ ve sol taraf arasındaki farklılık da önemli bulundu ( $p < 0,001$ ). Ayrıca  $L_6 + L_7 + S_1$  birleşimi ile  $S_2$ 'nin demet sayısı N.i.3'ün demet sayısını etkilemektedir ( $p < 0,001$ ). Yine  $S_2$ 'nin demet çapının da N.i.3'ün demet çapını etkilediği saptandı ( $p < 0,05$ ).

N.i.1, N.i.2, N.i.3 ile  $L_6$ ,  $L_7$ ,  $S_1$  ve  $S_2$  ramus ventralis'lerin demet sayıları, demet çapları ve demet sayıları-demet çapları arasındaki ilişkinin regresyon denklemleri ve regresyon katsayıları da şu şekilde bulunmuştur.

N.i.1 için:

$$N.i.1 \text{ ds} = 0.653 L_6 \text{ ds}^{***} + 1.85 L_7 \text{ ds}^{***} - 0.683 S_1 \text{ ds} * + 0.527 S_2 \text{ ds}^{***} + 1.99 \text{ sol/sağ}^{***}$$

$$N.i.1 \text{ dç} = - 0.520 L_6 \text{ ds} + 0.367 L_7 \text{ ds} - 0.095 S_1 \text{ ds} + 0.141 S_2 \text{ ds} + 0.254 \text{ sol/sağ}$$

$$N.i.1 \text{ dç} = - 0.037 L_6 \text{ dç} + 0.467 L_7 \text{ dç} + 0.128 S_1 \text{ dç} + 0.089 S_2 \text{ dç} + 0.059 \text{ sol/sağ}$$

N.i.2 için:

$$N.i.2 \text{ ds} = 0.456 L_6 \text{ ds} * + 1.75 L_7 \text{ ds}^{***} - 0.087 S_1 \text{ ds} + 0.612 S_2 \text{ ds}^{***} + 1.78 \text{ sol/sağ}^{***}$$

$$N.i.2 \text{ dç} = - 0.0351 L_6 \text{ ds} + 0.120 L_7 \text{ ds} + 0.131 S_1 \text{ ds} + 0.0889 S_2 \text{ ds} + 0.291 \text{ sol/sağ}^{***}$$

$$N.i.2 \text{ dç} = - 0.072 L_6 \text{ dç} - 0.029 L_7 \text{ dç} + 0.520 S_1 \text{ dç} - 0.313 S_2 \text{ dç} + 0.304 \text{ sol/sağ}$$

N.i.3 için:

$$N.i.3 \text{ ds} = 0.392 L_6 \text{ ds} * + 0.908 L_7 \text{ ds} * + 0.640 S_1 \text{ ds} + 0.895 S_2 \text{ ds}^{***} + 1.63 \text{ sol/sağ}^{***}$$

$$N.i.3 \text{ dç} = - 0.0064 L_6 \text{ ds} + 0.493 L_7 \text{ ds} * - 0.172 S_1 \text{ ds} + 0.140 S_2 \text{ ds} * + 0.183 \text{ sol/sağ} *$$

$$N.i.3 \text{ dç} = 0.0540 L_6 \text{ dç} * - 0.114 L_7 \text{ dç} + 0.525 S_1 \text{ dç} - 0.069 S_2 \text{ dç} - 0.230 \text{ sol/sağ}$$

N.i.1, N.i.2, N.i.3'ün sinir demeti sayıları ile ramus ventralis'lerin sinir demeti sayılarının sağ ve sol taraf arasındaki farklılıkları önemli bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Ayrıca N.i.2'nin demet çapı ile sağ ve sol taraf ramus ventralis'lerdeki demet sayıları arasındaki farklılıkların da ( $p < 0,001$ ) düzeyinde, N.i.3'te ise bu önemlilik daha az önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Yine N.i.3'ün regresyon denkleminde de görüldüğü üzere N.i.3'ün demet çapını  $L_7$ 'nin demet sayısı  $p < 0,05$  düzeyinde,  $S_2$ 'nin demet sayısı  $p < 0,05$  düzeyinde,  $L_6$ 'nın demet çapı da  $p < 0,05$  düzeyinde etkilemektedir.

Bütün kesitlerde sağ ve sol taraf arasındaki demet sayıları ile demet çapları genel değerlendirildiği zaman bir kesit hariç ( $L_6 + L_7$  birleşimi) diğer bütün kesitlerdeki sinir demeti sayıları arasındaki farklılıkların çok önemli olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Demet çapları arasındaki farklılıklar bir kesitte çok önemli ( $p < 0,001$ ) ve iki kesitte de az önemli ( $p < 0,05$ ) olarak bulundu, diğer kesitlerde ise önemli bulunmadı. Bu önemli bulunan kesitlerdeki demet çaplarındaki farklılıkların sinirin innervasyon alanında büyük bir farklılık yaratmadığı düşüncesindeyiz. Çünkü demet sayıları ile demet çapları arasındaki farklılıkların hiçbir kesitte önemli olmadığı tespit edilmiştir. Bu da sağ ve sol tarafta iki tarafın demet sayıları arasında görülen farklılıkların sinirin innervasyon alanına etkisi olmadığını sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan literatür taramalarında sinir demetleri üzerinde yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte (15-18) bizim çalışmamızda olduğu gibi aynı bireyin sağ ve sol tarafta aynı sinirinin morfolojik analizinin çıkarılarak incelendiği bir çalışmaya rastlamadık. Dolayısı ile biz mevcut bulgularımızı tartışma olanağı bulamadık.

Çalışmamızda nervus ischiadicus'un oluşumu sırasında sinir demeti sayıları ve sinir demeti çapları için sağ-sol taraf, ramus ventralis'ler, ramus ventralis'lere ait birleşmeler ve nervus ischiadicus'un gövdesinden yapılan kesitlerdeki regresyon katsayılarında, sağ ve sol taraf arasında demet sayılarındaki farklılıkların istatistiksel bakımdan önemli olduğunu tespit ettik. Demet çapları arasında ise nervus ischiadicus'un gövdesine ait kesitlerden birinde  $p < 0,001$ , ikisinde de  $p < 0,05$  düzeyinde farklılık görülmesine karşılık, bütün kesitlerde sağ ve sol tarafta sinir demeti sayısı ile sinir demeti çapları arasındaki regresyonda regresyon katsayılarının önemli olmadıkları saptandı.

Sonuç olarak nervus ischiadicus'u oluşturan sinir demetlerinin sayılarında görülen farklılıkların sinir demetlerinin çaplarını etkilememesinden dolayı sinirin sağ ve sol taraf innervasyon alanları arasında da farklılığa yol açmadığı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Popesko P, Rajtova V, Horak J: A Color Atlas of Anatomy of Small Laboratory Animals, Volume one: Rabbit- Guinea Pig, Wolfe Publishing Ltd. (1992).
2. Popesko P: Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere, Band III, Becken und Gliedmassen, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1979).
3. Barone R, Pavaux C, Blin PC, Cuq P: Atlas D'anatomie Du Lapin, Preface de P. Mornet, Masson & C<sup>ie</sup>, Editeurs 120, Boulevard Saint-Germain, Paris (Vie) (1973).
4. Koch T: Lehrbuch der Veterinaer-Anatomie, Band III, Dritte Auflage, VEB Gustav Fisher, Verlag Jena (1976).
5. Tecirlioğlu S: Komparatif Veteriner Anatomi, Sinir Sistemi, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 184, (1983).
6. Nickel R, Schummer A, Seiferle E: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. IV, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 21, (1975).
7. Ackerknecht EB: Das Nervensystem, Ellenberger/Baum's Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Haustiere, 18. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 810, (1977).
8. Çimen.A.: Anatomi, U.Ü. Basımevi, 443-607, (1987).
9. Odar, İ.V.: Anatomi Ders Kitabı, Birinci Cilt, 12. Baskı, 288, (1978).
10. Kalaycı Ş: Histoloji, U.Ü. Yayınları, Yayın No: 2-034-0130, U.Ü. Basımevi, 205, (1986).
11. Dere,F: Nöroanotomi ve Fonksiyonel Nöroloji, Adana, 23, (1990).
12. Braud KG, Steiss JE, Marshall AE et al: Morphological and Morphometric Studies of the Vagus and Recurrent Laryngeal Nerve in Clinically Normal Adult Dog, American Journal of Veterinary Research, 49(12): 2111-2116, (1988).
13. Illanes O, Henry S, Skerit TG: Light and Electron Microscopy Studies of the Ulnar, Saphenous and Caudal Cutaneous Sural Nerve of the Dog, American Journal of Anatomy 187(2): 158-164, (1990).
14. Bailey CS, Kitchell RL, Haghigi SS et al: Spinal Nerve Root Origins of the Cutaneous Nerves of the Canine Pelvic Limb, American Journal of Veterinary Research, 49(1): 115-119, (1998).
15. Cuddon, PA, Kitchell RL, Johnson RD: Motor Fiber in the Canine Distal Caudal Cutaneous Sural Nerve Dual Innervasyon of the Hind Limb Plantar Muscles, Anatomia Histologia Embryologia, 18(4): 366-373, (1989).
16. Yılmaz O, Bahadır A, Serbest A, Yıldız B: Aynı Yaşlı Simental Boğaların Plexus İschadicus ve Nervus Pudendus'larının Oluşumuna Katılan Ramus Ventralis'lerdeki Sinir Demetlerinin Morfolojik ve Morfolojik İncelenmesi, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 12 (2), 1-11, (1993).
17. Serbest A, Bahadır A, Yıldız B, Yılmaz O: Tavuklarda Plexus Sacralis ile Bunu Oluşturan Ramus Ventralis'lerinin Macro-Anatomik ve Subgros İncelenmesi, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 12 (2), 46-55 (1993).
18. Yılmaz,O.: Sığırlarda Plexus İschadicus'un Oluşumu ve Rami Ventrals'deki Sinir Demetlerinin Dağılımı ve Yerleşimi, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 12 (2), 21-29 (1993).

### Yazışma Adresi:

Ayşe Serbest  
Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı  
BURSA-TÜRKİYE

## Post-partum anöstrusta teşhis ve tedavi metodları

Yavuz Nak

*Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Bursa, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu çalışma, doğumdan sonra 60 gün veya daha uzun bir süre geçmesine rağmen kızgınlık göstermemiş olan ineklerde, 6 farklı hormonal uygulamanın fertil bir kızgınlığı uyarmadaki etkinliğini araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışma da 140 sütü inek kullanıldı. İneklerden 7 grup oluşturuldu ve aşağıdaki uygulamalar yapıldı:

- Grup 1: 15 mg Luprasitiol (bir PGF<sub>2</sub> α analogu) im  
Grup 2: 15 mg Luprasitiol 11 gün arayla iki kez im  
Grup 3: 3 mg norgestomet içeren kulak altı implant, 3 mg norgestomet ve 6 mg östradiol volerate im (SMB tedavisi) İmplantlar 9 gün sonra uzaklaştırıldı.  
Grup 4: SMB + 15 mg Luprasitiol im  
Grup 5: SMB + 600 IU PMSG im  
Grup 6: SMB + 15mg Luprasitiol im + 600 IU PMSG im.  
Grup 7: Kontrol

Hormonal uygulamaları takip eden 5 günlük süreç içerisinde;1.,2.,3.,4.,5. ve 6. gruplarda ve kontrol grubundaki ineklerin sırasıyla : % 20, % 30, % 30, % 40, % 50, % 70, % 25'inin kızgınlık gösterdiği belirlendi.

Gebe kalma oranı 1, 2, 3, 4, 5, 6. gruplarda ve kontrol grubunda sırasıyla % 40, % 40, % 37.5, % 47.5, % 55.55, % 87.5, % 83.3 olarak belirlendi. Gebelik oranları ise % 20, % 30, % 30, % 40, % 50, % 70 ve % 25 olarak tespit edildi. Gebe kalma ve gebelik oranlarının 6.grupta, diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (P<0.05).

Sonuç olarak, PGF<sub>2</sub> α ve PMSG ile kombine edilen SMB (Syncro-mate B) uygulamasında iyi bir sinkronizasyon ve daha yüksek seviyede bir fertilitate elde edildi.

**Anahtar Kelimeler:** İnek, Anöstrus, Suböstrus, Tedavi.

### Studies on diagnosis and treatment of post-partum anestrus in cows

**Abstract:** This study was conducted to evaluate the effectiveness in the induction of fertile estrus in dairy cows that have not shown estrus by 60 or more days post-partum of six different regimes. One hundred forty dairy cows were used as research material:

- Group 1: A single im Injections of 15mg luprasitiol (an analogue of PGF<sub>2</sub> α)  
Group 2: Two im injections of 15 mg Luprasitiol, 11 day apart  
Group 3: Ear implant containing 3 mg of norgestamet under was received under the skin of the ear. An im (SMB injection of 3 mg norgestomet + 6 mg oestradiol valerate was given at the time of implant Treatment) insertion. Implant were removed 9 days after inserted.  
Group 4: SMB + 15 mg Luprasitiol im  
Group 5: SMB + 600IU PMSG im  
Group 6: SMB + 15mg Luprasitiol im + 600IU PMSG im  
Group 7: Control

Following treatment, proportion of cows observed in estrus within 5 days were 20, 20, 30, 40, 50, 70, 25 % for groups 1, 2, 3, 4, 5, 6 and control respectively.

The conception rates were 40, 40, 37.5, 47.5, 55.5, 87.5, 83.3 % for groups 1, 2, 3, 4, 5, 6 and control, respectively. The pregnancy rates were 20, 30, 30, 40, 50, 70, 25 % for groups 1, 2, 3, 4, 5, 6 and control respectively. The conception and pregnancy rates in group 6 were higher than other groups (P < 0.05).

It was conducted that closer estrus synchronization and higher level of fertility for post-partum anestrus in dairy cows, received PGF<sub>2</sub> α ve gonadotrophic stimulation in combination with SMB treatment were observed.

**Key Words:** Cow, Anestrus, Subestrus, Treatment.

## GİRİŞ

Çiftlik hayvanlarından elde edilen ürünlerin önemli bölümü sığırlardan sağlanmaktadır. Süt ve etin toplam üretim miktarları içerisinde sığır kökenli et ve süt üretimi büyük paya sahiptir. Üreme ile ilgili faaliyetlerin düzeyi, hayvansal üretimin başarısını belirleyen önemli bir faktördür (1). Döl verimi ile ilgili problemler, yavru elde edememe, süt üretiminde ve süttten elde edilen gelirdede azalma, hayvanların boşuna beslenmesi, reformelerin yerine koyulacak hayvanlar için ek bir harcama, fazladan iş gücü kullanımı, sperma ve ilaç için fazladan harcamalar, yatırımda aksamalar gibi bir çok sorunu da beraberinde getirerek parasal kayıplara yol açmaktadır (2, 3). Süt sığırcılığı ile uğraşan bir işletmede gerek döl verimi ve gerekse de süt üretimi açısından en iyi düzeye ulaşmak için, her inekten yılda bir buzağı elde edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu amaca ulaşmak için bir ineğin, doğumu izleyen 70-85 gün içerisinde gebe kalması gerektiği vurgulanmaktadır (1, 4-7). Doğumdan ilk kızgınlığa kadar geçen post-partum anöstrus sürenin fizyolojik sınırları aşması, doğumdan tekrar gebe kalmaya kadar geçen sürenin uzamasına yol açmaktadır (8).

Sütçü ineklerde doğumu izleyen 2.hafta içinde ovaryum faaliyetlerinin yeniden şekillenmeye başladığı belirtilmektedir (6, 9). Post-partum ilk ovulasyonun 10-30. günler arasında oluştuğu (8, 10, 11) ve post-partum ilk ovulasyon sırasında kızgınlığın dış belirtilerinin şekillenmediği (5, 10-12) bildirilmektedir. Doğumdan sonraki ilk belirgin kızgınlığın 28-50. günler arasında şekillendiği ifade edilmektedir (9, 10).

İneklerde post-partum, gerçek anöstrus, ovaryum faaliyetlerinin yokluğu ve kızgınlıkların gözlenmemesi ile karakterizedir (13). Önemli olan, post-partum gerçek anöstrus süresinin fizyolojik sınırları aşmamasıdır (1). Faaliyet göstermeyen ovaryumların rektal muayene ile küçük, düzgün yüzeyle, üzerinde palpe edilebilecek bir oluşum bulunmayan yapılar şeklinde algılandığı belirtilmektedir (14-16). Bunun yanı sıra siklik olmayan ineklerin uteruslarının gevşek bir yapıya sahip olduğu bildirilmektedir (17). Yanılgıları ortadan kaldırmak için 10 gün sonra ikinci bir rektal muayenenin yapılması gerektiği ve gerçek anöstrus gösteren ineklerde birinci ve ikinci rektal muayene bulguları arasında fark bulunmayacağı ve ovaryumun üzerinde yeni bir gelişimin tespit edilemeyeceği ifade edilmektedir. Ovaryum faaliyetleri devam eden, fakat birinci rektal muayene sırasında erken veya geç diöstrus döneminde bulunan ineklerde ikinci rektal muayene sonucu belirgin bir CL' un tespit edileceği vurgulanmaktadır (18).

Sütçü ineklerde doğumu izleyen 60 gün içinde normal östrusların şekillenme oranının %90, buna karşılık kızgınlıkları doğru olarak belirleme oranının ise %60 olduğu belirtilmektedir (3). İneklerde doğumdan sonra 50-60 gün geçmesine rağmen kızgınlıkların gözlenemediği, buna karşılık rektal muayene sonuçları veya kan progesteron düzeyine dayanılarak, ovaryum aktivitesinin devam ettiğinin belirlendiği olgular, siklik post-partum anöstrus olarak nitelendirilmektedir (13). Siklik post-partum anöstrus gösteren ineklerde ovaryum faaliyetlerinin devam ettiği ve bu durumun kanıtı olarak rektal muayene ile bir Cl'un ve inek erken veya geç diöstrusta ise uterusun tonusundaki artışın belirlenebileceği vurgulanmaktadır (18-21). Ayrıca siklik ineklerin uteruslarının ödematöz yapıda olduğu ifade edilmektedir (17). 10 gün sonra yapılacak ikinci bir rektal muayene ile teşhisteki yanılgıların ortadan kaldırılabilceği belirtilmektedir (21).

Luteal kistlerin kalıcı bir Cl gibi davranarak, siklik aktivitenin durması yani anöstrusa yol açtığı belirtilmektedir (18). Ovaryumlar üzerindeki kistik yapıların rektal muayene ile düzgün yüzeyle, yuvarlak, içi sıvı dolu yapılar şeklinde algılandığı ifade edilmektedir (22). İneklerde kalıcı Cl' un anöstrusa yol açtığı ve dikkatli bir rektal palpasyon ve ardışık muayeneler sonucu kalıcı Cl' un tespit edilebileceği belirtilmektedir (4, 18, 23).

Doğum sonrası dönemde asiklik ovaryumlara sahip olan ineklerde eğer kötü beslenme koşulları veya bir sistemik hastalık söz konusu ise, anöstrus süresini kısaltmak amacı ile yapılacak hormonal girişimlerin başarılı olamayacağı vurgulanmaktadır (23).

Doğumdan sonra fizyolojik sınırlar aşıldığı halde kızgınlık göstermemiş ve asiklik ovaryumlara sahip ineklere, kızgınlık ve ovulasyonu uyarmak amacıyla, bir progesteragen olan "norgestomet" içeren kulak implantları uygulanabilmektedir (24-27). İneklerde östrus ve ovulasyonu uyarmak için norgestomet içeren implantlar yalnız başına kullanıldıkları gibi (23), norgestomet içeren implantlar yerleştirildiği anda, norgestomet + östradiol kombinasyonu kas içi enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Kulak implantı ve kas içi enjeksiyon şeklindeki bu uygulamaya, Syncro-mate B (SMB) tedavisi adı verilmektedir (28-30). Siklik olmayan ineklerde sadece SMB tedavisi ile yetersiz sonuçlar alınabileceği bu yüzden küçük dozlardaki PMSG'nin tedaviye eklenerek ovulasyon şansının artırılabilceği vurgulanmaktadır (24).

Doğumdan sonra fizyolojik sınırlar aşıldığı halde, kızgınlıkların iyi takip edilmemesi veya suböstrus nedeniyle kızgınlıkları belirlenemeyen ve bu nedenle tohumlanamayan ineklerde, kızgınlıkları ve ovulasyonu uyarmak amacıyla PGF<sub>2</sub> α ve analogları yaygın biçimde kullanılmaktadır (31-33). İnek siklik olmasına rağmen, çeşitli nedenlerle östrusların belirlenemediği olgularda, kızgınlıkları ve ovulasyonu uyarmak için sadece SMB uygulaması, SMB uygulaması + PMSG, SMB

uygulaması + PGF<sub>2</sub> α + PMSG şeklindeki kombine hormonal sağıtımlar yapılmaktadır (15, 23, 24, 34-36).

Bu çalışmada, doğum sonrası dönemde fizyolojik sınırlar aşıldığı halde kızgınlık göstermemiş ineklerde değişik hormonal uygulamaların kızgınlıkların uyarılması ve gebelik yüzdeleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Bursa ve çevresindeki süt inekçiliği ile uğraşan çeşitli işletmelere ait 4-7 yaşları arasında değişen siyah-alaca ve esmer ırkı, 140 inek kullanıldı.

Sözü edilen işletmelerde, doğumdan sonra 60 gün geçmesine rağmen kızgınlık göstermemiş olan inekler belirlendi. Çalışma için ayrılan ineklere 11 gün arayla çift rektal muayene yapıldı. Her iki rektal muayene sonucu, üzerinde Cl belirlenemeyen, küçük ve düzgün yüzeyli, statik yapıdaki ovaryumlar ve gevşek bir uterus yapısına sahip inek, asiklik olarak kabul edildi. 11 gün arayla yapılan ardışık rektal muayene sonucu, üzerinde Cl bulunan, statik olmayan ve değişim gösteren ovaryumlar ile ödematöz bir uterus yapısına sahip inekler siklik olarak değerlendirildi.

Aralıklarla belirlenen ineklerden, her grup içerisinde 20'şer hayvan olacak şekilde, bir kontrol ve 6 uygulama grubu oluşturuldu. Daha sonra aşağıdaki uygulamalar yapıldı.

- 1.Grup: Rektal muayene ile ovaryumları üzerinde Cl belirlenen 20 ineğe, bir PGF<sub>2</sub> α analogu olan Luprasitiol (Prosolvim, Intervet, Boxmeer, Hollanda), hayvan başına 15 mg olacak şekilde im yolla uygulandı.
- 2.Grup: Rektal muayene uygulamaları sonucu ovaryumları üzerinde Cl belirlenen 20 ineğe, 11 gün arayla iki kez olmak üzere 15 mg Luprasitiol im yolla enjekte edildi.

Diğer gruplardaki ineklere ovaryumları üzerinde bir Cl bulunma şartı aranmaksızın aşağıdaki uygulamalar yapıldı

- 3.Grup: Bu gruptaki 20 ineğin kulak derisi altına 3 mg norgestomet içeren implantlar (Crestar implant, Intervet, Boxmeer, Hollanda) yerleştirildi. İmplantların yerleştirilme işleminden sonra, 3 mg norgestomet ve 5 mg oestradiol valerate içeren 2 ml'lik enjektabl solüsyon (Crestar injection, Intervet, Boxmeer, Hollanda) im yolla uygulandı. İmplantlar 9 gün sonra çıkarıldı.

4.Grup: Bu gruptaki ineklere 3.grupta yapılan işlemler uygulandı. İlave olarak implantlar uzaklaştırıldığı anda, her ineğe 15 mg Luprasitiol im olarak uygulandı.

5.Grup: Bu gruptaki ineklere 3.gruptaki uygulamalar tekrarlandı. Ayrıca implantlar uzaklaştırıldığı anda her ineğe 600 IU PMSG (Chrono-gest PMSG, Intervet, Boxmeer, Hollanda) im yolla uygulandı.

6.Grup: 20 ineğe 3.gruptaki uygulamalar yapıldı. İlave olarak her bir ineğe, implantların yerleştirilmesini takip eden 7. Günde 15 mg Luprasitiol ve implantlar çıkarıldığı anda ise 600 IU PMSG im olarak enjekte edildi.

7.Grup: Bu gruptaki 20 ineğe hiçbir hormonal uygulama yapılmadı ve bu grup kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Kızgınlıklar, hormonal uygulama yapılan ilk 6 grupta, uygulamaların bitimini izleyen 5 günlük ve kontrol grubunda ise, 21 günlük bir period süresince takip edildi. Kızgınlık kontrolleri 6.00,13.00 ve 18.00 saatlerinde olmak üzere 3 kez yapıldı. Kızgın olduğu tespit edilen inekler tohumlandı.

Gebe hayvanlar sun'i tohumlamayı izleyen 60. günde rektal muayene ile belirlendi.

Gruplara ait gebe kalma ve gebelik oranları Roche'un belirttiği şekilde (14), aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Gebe kalma oranı: } \frac{\text{Gebe inek sayısı}}{\text{Kızgınlık gösterip tohumlanan inek sayısı}} \times 100$$

$$\text{Gebelik oranı: } \frac{\text{Gebe inek sayısı}}{\text{Gruptaki toplam inek sayısı}} \times 100$$

Elde edilen veriler Kan'ın belirttiği şekilde (37) istatistiki açıdan değerlendirildi.

## BULGULAR

Doğumdan sonra 60 gün veya daha uzun bir süre geçmesine rağmen kızgınlık göstermemiş 140 ineğe, 11 gün arayla yapılan çift rektal muayene sonucu, 11 ineğin asiklik (% 7.85) ve 129 ineğin ise siklik (% 92.1) olduğu belirlendi.

Hormonal uygulamaların bitimini izleyen 5.günün sonunda kızgınlık gösteren toplam inek sayısı göz önüne alındığında, kontrol grubunda kızgınlık gösteren inek sayısının, tüm uygulama gruplarındaki kızgınlık gösteren



inek sayılarına göre ve 1.gruptaki kızgınlık oranının, diğer uygulama gruplarındaki oranlara göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde az olduğu görülmektedir. SMB + PMSG ve SMB + PGF<sub>2</sub> α +

PMSG uygulamaları yapılan 5. ve 6. Grupta, tüm sinkronize kızgınlıkların, hormon uygulamalarının bitimini izleyen ilk 48 saat içinde toplandığı dikkati çekmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Uygulama ve kontrol gruplarında, uygulamaların bitimini izleyen 5 günlük süreç içerisinde kızgınlıkların kümülatif yayılımı.

Gruplar	Uygulamalar	Hayvan Sayısı	1. günün sonunda kızgınlık göst. inek sayısı (%)	2. günün sonunda kızgınlık göst. inek sayısı (%)	3. günün sonunda kızgınlık göst. inek sayısı (%)	4. günün sonunda kızgınlık göst. inek sayısı (%)	5. günün sonunda kızgınlık göst. inek sayısı (%)
1	Tek doz PGF <sub>2</sub> α	20		1 <sup>a</sup> (%5)	2 <sup>a</sup> (%10)	10 <sup>c</sup> (%50)	10 <sup>c</sup> (%50)
2	11 gün ara ile çift doz PGF <sub>2</sub> α	20		2 <sup>a</sup> (%10)	7 <sup>a</sup> (%35)	15 <sup>d</sup> (%75)	15 <sup>d</sup> (%75)
3	SMB	20		13 <sup>b</sup> (%65)	16 <sup>b</sup> (%80)	16 <sup>d</sup> (%80)	16 <sup>d</sup> (%80)
4	SMB + PGF <sub>2</sub> α	20	1 (%5)	16 <sup>b</sup> (%80)	16 <sup>b</sup> (%80)	17 <sup>d</sup> (%85)	17 <sup>d</sup> (%85)
5	SMB + PMSG	20	1 (%5)	18 <sup>b</sup> (%90)	18 <sup>b</sup> (%90)	18 <sup>d</sup> (%90)	18 <sup>d</sup> (%90)
6	SMB + PGF <sub>2</sub> α + PMSG	20	7 (%35)	16 <sup>b</sup> (%80)	16 <sup>b</sup> (%80)	16 <sup>d</sup> (%80)	16 <sup>d</sup> (%80)
7	Kontrol	20				1 <sup>e</sup> (%5)	1 <sup>e</sup> (%5)

a, b, c, d, e: Aynı sütundaki farklı üst harf taşıyan rakamlar arasında istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde farklılık söz konusudur.

a: b; P < 0.01; c: d; P < 0.05 ; e:d,e:c; P < 0.01

Tablo 2'de görüldüğü gibi, kontrol grubunda kızgınlık gösteren inek sayısı, uygulama gruplarındaki kızgınlık gösteren inek sayılarına göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde az olarak belirlendi. Kızgınlık gösterip tohumlananlara göre

hesaplanan gebe kalma oranı ve tedavi edilenlere göre hesaplanan gebelik oranı, SMB + PGF<sub>2</sub> α + PMSG tedavisi uygulanan 6.grupta, diğer uygulama grupları ve kontrol grubuna göre, istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olarak belirlendi.

**Tablo 2.** Kontrol ve uygulama gruplarında, kızgınlık, gebe kalma ve gebelik oranları.

Gruplar	Uygulamalar	Hayvan Sayısı	Kızgınlık gösteren inek sayısı*	Gebe kalan inek sayısı	Gebe kalma oranı	Gebelik oranı
1	Tek doz PGF <sub>2</sub> α	20	10	4	%40 <sup>a</sup>	%20 <sup>a</sup>
2	11 gün ara ile çift doz PGF <sub>2</sub> α	20	15	6	%40 <sup>a</sup>	%30 <sup>a</sup>
3	SMB	20	16	6	%37.5 <sup>a</sup>	%30 <sup>a</sup>
4	SMB + PGF <sub>2</sub> α	20	17	8	%47.05 <sup>a</sup>	%40 <sup>a</sup>
5	SMB + PMSG	20	18	10	%55.55 <sup>a</sup>	%50 <sup>a</sup>
6	SMB + PGF <sub>2</sub> α + PMSG	20	16	14	%87.5 <sup>b</sup>	%70 <sup>b</sup>
7	Kontrol	20	6	5	%83.3 <sup>a</sup>	%25 <sup>a</sup>

a,b:Farklı üst harf taşıyan değerler arasında istatistiki açıdan önemli farklılık söz konusudur (P < 0.05).

\* Kızgınlık oranları; kızgınlıkların, uygulama gruplarında, hormonal uygulamaların bitimini izleyen 5 günlük period süresince ve kontrol grubunda ise, hormonal uygulamaların bitimini takip eden 21 günlük bir period süresince izlenmesi sonucu belirlenmiştir.

Tablo.3'de hormonal uygulamalardan önce ineklerin siklik ve asiklik olmalarının, hormonal uygulamalar sonrası kızgınlık ve gebelik oranları üzerine etkileri gösterilmiştir. Tablo.3'te görüldüğü gibi uygulamalar öncesi siklik olduğu belirlenen

ineklerde, asiklik ineklere göre, uygulamalar sonrası elde edilen kızgınlık ve gebelik oranlarının biraz daha fazla olduğu izlenmektedir. Fakat aradaki farkın istatistiki açıdan önem taşımadığı görülmektedir.

Tablo 4’de görüldüğü gibi, doğumdan hormonal uygulamalara kadar geçen sürenin, kızgınlık ve gebelik oranları üzerinde, istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde farklılık doğurmadığı tespit edildi.

Tablo 5’te görüldüğü gibi, uygulamalardan önceki doğum sayısının, uygulamaları takiben elde edilen kızgınlık ve gebelik oranları üzerinde, istatistiki açıdan önemli bir etki oluşturmadığı belirlendi.

**Tablo 3.** Hormonal uygulamalardan önce siklik ve asiklik olduğu tespit edilen ineklerde, hormonal uygulamalardan sonraki kızgınlık ve gebelik oranları.

İneklerin hormonal uygulamalardan önceki ovaryum bulgularına göre gruplandırılması	Hayvan sayısı	Kızgınlık gösteren inek sayısı (%)	Gebe inek sayısı (%)
Asiklik	9	5 (%55.5)	2 (%22.22)
Siklik	111	87 (%78.37)	46 (%41.44)
Toplam	120	92	48

**Tablo 4.** Doğumdan hormonal uygulamalara kadar geçen sürenin, kızgınlık ve gebelik oranları üzerine etkisi.

Doğumdan uygulamaların başlangıcına kadar geçen süre: t	X± SX	Hayvan sayısı	Kızgınlık gösteren inek sayısı (%)	Gebe inek sayısı (%)
60 gün ≤ t ≤ 80 gün	67 ± 50 gün	55	40 (%72.7)	29 (%47.5)
80 gün < t ≤ 100 gün	90.58 ± 0.75 gün.	35	28 (%80)	16 (%57.14)
100 gün < t	147.5 ± 40.2 gün	30	24 (%80)	13 (%54.16)
Toplam		120	92	48

**Tablo 5.** Doğum sayısının hormonal uygulama sonrası kızgınlık ve gebelik oranı üzerine etkisi.

Doğum sayısı	Hayvan sayısı	Kızgınlık gösteren inek sayısı (%)	Gebe inek sayısı (%)
Tek doğum	20	15 (%75)	9 (%45)
Çift doğum	36	28 (%77.7)	13 (36.1)
2’den fazla doğum	64	(%76.5)	26 (%40.6)
Toplam	120	92	48

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Doğumdan sonraki 60 gün içerisinde asiklik inek oranının, %5 – 47 arasında değiştiği belirtilmektedir (23,38,39,40). Buna karşılık aynı dönemde siklik inek oranının, %20 - 98 arasında olduğu bildirilmektedir (7,25,40,41). Post-partum 60 ve 90.günler arasında kızgınlıkları belirlenememiş inekler göz önüne alındığında, gerçek anöstrus oranının %8.9’a buna karşılık suböstrus oranının %73’e ulaştığı ifade edilmektedir (42).

Sunulan bu çalışma da, doğumdan sonra 60 gün veya daha uzun bir süre geçtiği halde kızgınlık göstermemiş olan inekler göz önüne alındığında, asiklik inek oranı %7.85 ve kızgınlıkları belirlenemediği halde ovaryum faaliyetlerinin devam ettiği tespit edilen inek oranı ise %92.1 olarak belirlendi. Bu oranlar yukarıda sözü edilen çeşitli literatürlerdeki (23, 42) verilerle uyumlu ve bazı literatür (38, 39, 41) verileriyle uyumsuzdur. Doğumdan sonra siklusların yeniden başlamasına kadar geçen asiklik periodun süresi ve ilk belirgin kızgınlığın şekillenmesi üzerine, süt verimi (6), yaş (2), genetik faktörler (12), mevsim (1, 12), ineklerin boğalar ile bir arada tutulması (1), beslenme (11, 43, 44), emzirme (1,

11, 43), vücut kondüsyonunun bozulmasına ve zayıflamaya yol açan hastalıklar (23, 43) gibi çok sayıda faktör etkili olmaktadır. Sunulan bu çalışmanın bulguları ile bazı literatür verileri arasındaki farklılıklar, doğumdan sonra siklusların yeniden başlaması ve ilk belirgin kızgınlığa kadar geçen sürenin üzerinde yukarıda belirtildiği gibi çok sayıda faktörün etkili olmasından kaynaklanmış olabilir.

Doğum sonrası dönemde sakin kızgınlık gösteren ve bu nedenle kızgınlıkları tespit edilememiş ineklere tek doz prostoglandin uygulanması sonucu, %39 ila %97 arasında değişen kızgınlık oranları elde edilmiştir (33, 45, 46). Sunulan bu çalışma da, tek doz PGF<sub>2</sub> α uygulanması sonucu elde edilen %50’lik kızgınlık oranı, bazı literatürlerdeki (45, 46) değerlerden düşük ve bazı literatürlerdeki (33) değerlerden yüksektir.

Doğumu izleyen dönemde gizli kızgınlıklar veya kızgınlıkların iyi takip edilememesi gibi nedenlerde kızgınlıkları belirlenemeyen ve tohumlanamayıp gebe bırakılmayan ineklerde, 10-14 gün arasında değişen aralıklarla PGF<sub>2</sub> α uygulanması sonucu, %11 ila %100 arasında değişen kızgınlık oranları elde edildiği belirtilmektedir (8, 33, 35, 36, 47, 48). Sunulan bu çalışma da, 11 gün arayla çift doz PGF<sub>2</sub> α uygulaması

sonucu, uygulamayı izleyen 5 gün içerisinde %75'lik bir kızgınlık oranı elde edilmiştir.

PGF<sub>2</sub> α ve analoglarının ineklerde kızgınlıkları uyarımadaki etkinliği, östrus siklusunun dönemine, ovaryumlar üzerinde bir CI mevcut olsa bile, diöstrusun dönemine, yani CI' un olgun bir yapıya sahip olup olmamasına, ilaca cevap vermedeki bireysel farklılıklara ve PGF<sub>2</sub> α uygulaması ile uyarılmış kızgınlıkları belirlemedeki yeterliliğe göre değişmektedir (3, 18, 47). Çeşitli çalışmalarda doğum sonrası dönemde kızgınlıkları tespit edilmemiş, buna karşılık siklik oldukları rektal muayene ve kan progesteron seviyesinin belirlenmesi yolu ile tespit edilmiş ineklerde, PGF<sub>2</sub> α uygulaması sonucu elde edilen değişik kızgınlık oranları yukarıda sözü edilen nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

Sunulan bu çalışma da SMB uygulaması yapılan ineklerin uygulamanın bitimini izleyen 5 günlük süre içerisinde %80'inin kızgınlık gösterdiği görülmektedir (Tablo 1). Post-partum dönemde bulunan ve siklik olan ineklerde SMB uygulamasını takip eden 5 gün içerisinde, %93 kızgınlık elde edildiği belirtilmektedir. Post-partum dönemde bulunan ve asiklik ovaryumlara sahip ineklerde ise SMB uygulaması sonucu, %49.2-82 arasında değişen kızgınlık oranları elde edildiği bildirilmektedir (47).

SMB uygulamalarının, PGF<sub>2</sub> α veya analogları ile beraber yapıldığı çalışmalarda (8, 47, 49), %48.5 ila %100 arasında değişen kızgınlık oranları elde edildiği belirtilmektedir. Sunulan bu çalışma da, aynı uygulama sonucu ineklerin %85'i kızgınlık göstermiştir.

Sunulan bu çalışmada, SMB ve PMSG'nin kombine olarak uygulandığı 5.grupta, uygulamanın bitimini izleyen 5.gün içerisinde %90 gibi oldukça yüksek bir kızgınlık oranına ulaşıldığı dikkati çekmektedir. Doğum sonrası anöstrus gösteren ineklere norgestomet kulak implantı ile PMSG hormonunun birlikte uygulanması sonucu, %77.5-%94.1 arasında değişen kızgınlık yüzdeleri elde edildiği belirtilmektedir (50). Sunulan bu çalışmadaki %90'lık oranın, belirtilen literatürlerdeki oranlarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Chupin ve Pelot (24), anöstrustaki ineklere norgestomet içeren kulak implantlarını, PGF<sub>2</sub> α ve PMSG hormonları ile birlikte uygulayarak, %65.4 oranında kızgınlık elde ettiklerini belirtmektedirler. Sunulan bu çalışma da SMB + PGF<sub>2</sub> α + PMSG uygulaması sonucu elde edilen %80'lik kızgınlık oranı, yukarıda sözü edilen çalışmadaki orandan yüksek olduğu görülmektedir. Norgestomet kulak implantı, PMSG ve PGF<sub>2</sub> α hormonlarının birlikte uygulanması sonucu, uygulama yapılan ineklerin %83'ü ve %91.7'sinin kızgınlık gösterdiği bildirilmektedir (51). Bu sonuçların, sunulan bu çalışmadaki %80 kızgınlık oranından yüksek düzeyde olduğu görülmektedir.

İneklerde PGF<sub>2</sub> α ve analoglarının kızgınlıkları uyandırabilmesi için, prostoglandin uygulamasının yapıldığı anda olgun bir CI'un bulunması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle prostoglandin uygulamalarının diöstrus safhasına rastlaması için prostoglandin enjeksiyonlarının 10-12 gün arayla çift doz olarak yapılmasının daha uygun olduğu ifade edilmektedir (3, 18, 47). Bunun yanı sıra, SMB uygulamalarının kızgınlıkları uyarmak amacıyla, siklik ineklerde siklusun herhangi bir safhasında ve anöstrustaki ineklerde, uygulanabileceği ifade edilmektedir (23, 30). Sunulan bu çalışmada, hormonal uygulamaları izleyen 5 günlük sürenin sonundaki sinkronize kızgınlık yüzdeleri dikkate alındığında, toplam kızgınlık yüzdesinin, tek doz PGF<sub>2</sub> α uygulaması yapılan grupta, diğer uygulama gruplarına göre istatistiksel açıdan önemli olacak düzeyde düşük olması (P < 0.05) yukarıda sözü edilen nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

SMB + PMSG ve SMB + PGF<sub>2</sub> α + PMSG şeklindeki uygulamalar sonucu elde edilen sinkronize kızgınlıkların, uygulamaları takip eden 2 gün gibi, diğer uygulama gruplarına göre daha kısa bir süreç içerisinde toplandığı görülmektedir (Tablo.1). PMSG, FSH aktivitesi gösteren fraksiyonu sayesinde, uygulandığı inek ve düvelerde follüküller gelişmeyi ve endojen östrojen hormonu üretimini uyardığı bildirilmektedir (18). İneklerde progesteron ve progestagen uygulamalarına PMSG hormonunun eklenmesi, progesteron ve progestagenlerin kızgınlıkları uyarımadaki etkinlikleri arttırdığı ve sinkronizasyon derecesini ilerlettiği ifade edilmektedir (39). 5. ve 6. gruptaki sinkronize östrusların iki gün gibi kısa bir zaman dilimi içerisinde toplanması, PMSG'nin yukarıda sözü edilen etkisinden kaynaklanmış olabilir.

Sunulan bu çalışmada, tek doz PGF<sub>2</sub> α uygulanan 1.grupta, uygulama sonucu östrus gösterip tohumlanan ineklerin %40'ının gebe kaldığı belirlendi. Doğum sonrası dönemde kızgınlık göstermemiş ve bu nedenle tek doz PGF<sub>2</sub> α uygulanmış ineklerde, %41 (52) ve %52 (20) oranında kızgınlık elde edildiği belirtilmektedir. Bu sonuçların, sunulan bu çalışmadaki değere oldukça yakın olduğu görülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda (53, 54), doğumu izleyen dönemde kızgınlık gösterdikleri belirlenmemiş ineklere, 10 ya da 11 gün arayla çift doz prostoglandin uygulaması sonucu, %43 ila %57.9 arasında değişen gebelik oranları elde edildiği belirtilmektedir. Hardin (17), bir kısmı palpe edilebilen bir CI'a sahip ve bir kısmı da siklik olmayan ineklerden oluşan bir sürüye çift doz prostoglandin uyguladıklarını ve uygulama yapılan ineklerin, %29'unun gebe kaldığını ifade etmektedir. Sunulan bu çalışmada ise, çift doz PGF<sub>2</sub> α uygulaması sonucu, uygulama yapılan ineklerin %30'unun gebe kaldığı belirtilmektedir (Tablo.2). Bu sonuç bazı literatür (49) değerleri ile uyumlu ve bazı

literatürlerin (53, 54) sonuçlarına göre farklılık göstermektedir.

Sunulan bu çalışmada, SMB uygulaması yapılan 3.grupta, %37.5 gebe kalma ve %30 gebelik oranı elde edildi. Asiklik ineklerde yapılan SMB uygulamaları sonucu, %17 ile %65.9 arasında değişen gebelik oranlarına ulaşıldığı ifade edilmektedir (23, 26, 29, 49). Siklik ineklerin %55.6- %75 arasında değişen gebelik oranları elde edildiği bildirilmektedir (26, 29).

Post-partum dönemdeki ineklerde norgestomet içeren kulak implantları ve progesteron salan vagina içi alet (PRID) 'in, prostoglandinlerle beraber kullanıldığı ve bu uygulamalar sonucu, %37.5 ile %82.23 arasında değişen gebe kalma (40, 47, 50, 55) ve %18.7 ile %51.2 arasında değişen gebelik (27, 40, 50, 55) oranları elde edildiği belirtilmektedir. Sunulan bu çalışmada SMB + PGF<sub>2</sub> α uygulamaları sonucu %47.05 gebe kalma ve %40'lık gebelik oranı elde edilmiştir.

Doğumdan sonra kızgınlık göstermeyen ineklere SMB + PGF<sub>2</sub> α + PMSG şeklindeki kombine hormonal uygulamaların yapılması sonucu, %41 ile %72.2 arasında değişen gebelik oranları elde edildiği bildirilmektedir(15, 24, 30, 50, 51). Yapılan bu çalışmada, %70'lik gebelik oranı elde edilmiştir.

Bu çalışmada, SMB + PGF<sub>2</sub> α + PMSG uygulaması yapılan 6.grupta, gerek gebe kalma gerekse gebelik oranları açısından kontrol grubuna ve diğer uygulama gruplarına göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde daha iyi sonuçlar alındığı görülmektedir (Tablo.2). Böyle bir hormonal uygulama ile suböstrus, gerçek anöstrus, kızgınlıkların gözlenmesinde yetersiz kalınması, şeklindeki faktörlerden kaynaklanabilecek infertilite olgularının üstesinden gelinebileceği vurgulanmaktadır (24).

Sonuç olarak, doğumdan 60 gün veya daha uzun bir süre geçmesine rağmen kızgınlık göstermemiş ineklerde, SMB + PGF<sub>2</sub> α + PMSG şeklindeki hormonal uygulama ile, diğer uygulama gruplarına ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önem taşıyacak düzeyde (P < 0.05) daha iyi bir fertilitate oranı elde edildi. Hormonal uygulamalardan önce, ovaryum faaliyetlerinin başlayıp-başlamamasının, doğumdan tedaviye kadar geçen sürenin ve doğum sayısının, tedavi sonrası elde edilen kızgınlık ve gebelik oranları üzerinde önemli bir etki oluşturmadığı belirlendi.

## KAYNAKLAR

- Peter AR, Lamming GE: Lactational anoestrus in farm animals, in "Oxford Reviews of Reproductive Biology", Ed. MILLIGAN,S.R., Vol.12,University Press, Oxford, 245-288, (1990).
- Alaçam E: Sütçü sığırlarda dölverimi sorunları,Hasad Dergisi,
- Youngquist RS: Anestrus and infertility in the cow,in "Fertility and infertility in Veterinary Practice", Ed.Laing JA, Brunley WJ, Wagner WC, Fourth Edition, Bailliere Tindall, Oxford,91-112, (1988).
- Brown MD: Post-partum use of GnRH,Modern Veterinary Practice, January, 27-29, (1985).
- Odde KG, Kiracofe GH, Schallers RR: Effect of forty-eight-hour calf removal, once-or-twice-daily suckling and norgestomet on beef cow and calf performance,Theriogenology, 26(3):371-381, (1986).
- Peters AR, Lamming GE: Regulation of ovarian function in the postpartum cow: An endocrine model,Veterinary Record,118:236-239, (1986).
- McLeod BJ, Williams ME: Incidence of ovarian dysfunction in post-partum dairy cows and the effectiveness of its clinical diagnosis and treatments,Veterinary record,128:121-124, (1991).
- Chuin D, Pelot J, Muleon P: Control of estrus and ovulation in dairy cows, Theriogenology,7(6):339-350, (1977).
- Pineda MH: Female reproductive system, in"Veterinary Endocrinology and reproduction",Ed.Donald Mc.,Fourth Edition,Lea and Febiger, London, 303-354, (1989).
- Küplülü Ş: Puerperal dönem ve sorunları, alınmıştır "Theriogenoloji", Ed. Alaçam E,Birinci Baskı,Nurul Matbaacılık A.Ş.,Ankara,191-198, (1990).
- Knickebocker JJ, Drost M, Thatcher WW: Endocrine patterns during the initiation of puberty the estrus cycle, pregnancy and parturition in cattle,in "Current Therapy in Theriogenology",Ed.Morrow, D.A., Second Edition,W.B. Saunders Co.,Philadelphia,117-124, (1986).
- Short RE, Bellows RA, Staigmille RB, Berardinelli JG, Custer EE: Physiological mechanisms controlling anestrus an infertility in postpartum beef cattle, J. Anim. Sci.,68:799-816, (1990).
- Martinez J, Thibier M; Reproductive disorders in dairy cattle:I.Respective influence on herds seasons, milk yield and parity, Theriogenology,21(4):569-580, (1984).
- Roche JF: Fertility in cows after treatment with prostaglandin analogue with or without progesterone, J. Reprod. Fert.,46:341-345, (1976).
- Narasimha RAV, Sreemannarayana O, Pan-duranga RK: Oestrous response and fertility in post-partum anoestrous buffaloes treated with a progestagen, pregnant mares serum gonadotropin and prostoglandin during the low breeding season, Animal Preproduction Science,8:129-135, (1985).
- Dabas YPS, Sud SC: Superovulatory response and plasma progesterone in gonadotropin treated anestrus cattle, Indian Vet. J.,June,524-527, (1990).
- Hardin DR: The benefit of palpation before synchronization, Agri-practice,5(2):29-32, (1984)
- Arthur GH, Noakes DE, Pearson H: Infertility in the cows; General considerations,anatomical,functional and management causes, in"Veterinary Reproduction and Obstetrics",sixth edition,Bailliere Tindal,London,341-383, (1989)
- Plunkett SS, Stevenson JS,Call EP: Prostoglandin F<sub>2</sub> α for lactating dairy cows with a palpable corpus luteum but unobserved estrus, J. Dairy Sci.,67:380-387, (1984).
- Schmidt-Adampoulou B, Saratsis Ph: Fertilitat bei stillbrünstigen kühen noch prostoglandin F<sub>2</sub> α-injektion unter berücksichtigung des milchprogesteronspiegel, Zuchthyg, 22: 253-259, (1987).
- Jochle W, Schneemann W, Grunert E: Clinicalresponse in anestrus dairy cows with high or low blood progesterone levels to treatment with the PGF<sub>2</sub> α analogue alfaprostol, Zuchthyg,24:57-66, (1989).
- Youngquist RS.: Cystic follicular degeneration in the cow in "Current Therapy in heriogenology",Ed.Morrow DA, Second edition, W.B.Saunders Co., Philadelphia, 234-246, (1986).

23. Hopkins SM : Bovine anestrus, in "Current Therapy in Theriogenology", Ed.Morrow DA,Second edition,W.B. Saunders Co., philadelphia,247-309, (1986).
24. Chupin P, Pelot J:High fertility in dairy cows after one or two A.I. at oestrus induced by progestagen,prostoglandin and PMSG,Reports and summaries part 2,11<sup>th</sup> int. Congr. On diseases of cattle,tel-aviv Israel Association for Buiatrics,1034-1039, (1980).
25. Hixon DL, Kesler DJ, Troxel TR, Vinceni DL, Wiseman BS:Reproductive hormone secretion and first service conception rate subsequent to ovulation control with syncromate B,Theriogenology,16(2):219-229, (1981).
26. Ghallab AM, Ott RS, Cmarik GF, Kesler DJ, Faulkner DB, Hixon JE:Effects of repetitive norgestomet (a) Treatments on pregnancy rates in cyclic and anestrus beef heifers,Theriogenology,22(1):67-74, (1984).
27. Ott RS, Ghallab AM, Brown JR, Mansfield ME, Hixon JE:Syncronization of estrus in beef cattle with a combination of clorprostenol and norgestomet,Agri. Practice,5(10):13-16, (1984).
28. Mennendez M, Robles C, Goicochea J:Induction of oestrus in lactating zebu cows by means of steroids, Tecnico-Pecuaria-em Mexico,33:15-19, (1977).
29. Beal WE, Good GA, Peterson LA:Estrus sincronization and pregnancy rates in cyclic and noncyclic beef cows and heifer treated with syncromate-B or norgestomet and alfaprostol,Theriogenology,22(1):59-66, (1984).
30. Galloway DB, Brightling P, Malmo J, Anderson GA, Larcombe MT, Wright PJ: A clinical trail using a regimen which includes a norgestomet implant an norgestomet plus oestradiol valerate injection as a treatment for anoestrus in dairy cows,Australian Veterinary Journal,64(6):187-189, (1987).
31. Beal WE: A note on synchronization of oestrus in post-partum cows with prostoglandin F<sub>2</sub> α and a progesterone releasing device,Anim. Prod.,37:307-308, (1983).
32. Seguin BE, Momont H, Baumann L: Clorprostenol and dinoprost tromethamine in experimental and field trials treating unobserved estrus in dairy cows,Bovine Practitione,20:89-90, (1985).
33. Jochle W, Schneemann W, Grunert E: Clinical response in anestrus dairy cows with high or low blood progesterone levels to treatment with the PGF<sub>2</sub> α analog alfaprostol,Zuchthyg,24:57-66, (1989).
34. Chupin D, Pelot J: Fertility of dairy cows treated with progestagen implant, prostoglandin analog and PMSG,Theriogenology,10(4):307-312, (1978).
35. Tegegne A, Warnick AC, Mukasa-Mugerwa E, Ketema H: Fertility of Bos Indicus and Bos Indicus X Bos taurus cross breed cattle after estrus sincronization, Theriogenology, 31(2):361-370, (1989).
36. Smith JF, Kaltenbach CC: Comparision of techniques for sincronization of oestrus and subsequent fertility in beef cattle, New Zealand Journal of Agricultural Research,33:449-457, (1990).
37. Kan I: Ki kare dağılımı ve testi,Biyostatistik Ders Kitabı, İkinci Baskı,U.Ü.Basımevi,Bursa,135-151, (1991)
38. Ball PJH, Lammimg GE:Diagnosis of ovarian acyclicity in lactating dairy cows and evaluation of treatment with gonadotropin releasing hormone or progesterone releasing intra vaginal device,Br. Vet. J.,139:522-527, (1983).
39. Shah SNH, Willemse AH, Wiel DFM: Descriptive epidemiology and treatment of post-partum anestrus in dairy buffalo under small farm conditions, Theriogenology, 33(6):1333-1345, (1990).
40. King ME, Holland MD, Mauck HS, Lefever DG, Odde KG: Synchronization of estrus in beef cows with norgestomet-alfaprostol or syncromate-b,Theriogenology,30(4):785-795, (1988).
41. Aguer D, Pelot J, Chupin D: Comment utilisier les progestagenes pour rompre l'anoestrus post partum chez les vaches laitieres ou allaitantes,Compte-rendu Oes Journes D'information U.N.C.E.I.A.I.T.E.B..Oe Mars,Ed.L'Institut Technique de l'elevage Bovin,Paris,19-34 81, (1982).
42. Ünal EF, Gökçen H, Nak Y, Tümen H: PRID (Progesteron salan vajina içi alet) kullanımı ile inek ve düvelerde anöstrusun sağıtımı,U.Ü.Vet.Fak.Derg.,11(2):91-100, (1992).
43. Peters AR: Reproductive activity of the cow in the post-partum period .I.Factors affecting the lenght of the post-partum acyclic period,Br.Vet.J.,140:76-84, (1984).
44. Schmidt-Adamopoulou B, Saratsis PH: Fertilitat bei still brünstigen kühen nach prostoglandin F<sub>2</sub> α - injektion unter berücksichtigung des milchprogesteronspiegels, Zuchthyg, 22:253-259, (1987).
45. Gerloff JB, Morrow DA: Effect of nutrition on reproduction in dairy cattle,in "Current Therapy in Theriogenology", Ed.Morrow DA, Second edition, W.B Saunders Co., Philadelphia, 310-320, (1986).
46. Plunkett SS, Stevenson JS, Call EP: Prostoglandin F<sub>2</sub> α for lactating dairy cows with a palpable corpus luteum but unobserved estrus, J. Dairy Sci.,67:380-387, (1984).
47. Odde KG: A review of synchronization of estrus in post-partum cattle, J. Anim. Sci.,86(3):817-829, (1990).
48. Tegegne A, Warnick AC, Mukasa-Mugerwa E, Ketema H: Fertility of bos indicus and bos indicusx bos taurus crossbreed cattle after estrus sincronization,Theriogenology,31(2):361-370, (1989).
49. King ME, Holland MD, Mauck HS, Le fever PG, Odde KG: Synchronization of estrus in beef cows with norgestomet alfaprostol or syncromate-B,Theriogenology,30(4):785-795, (1988).
50. Gonzales-Stagnaro C, Goicochea-Llaque J, Sotlo-Belloso E: Hormonal treatment of post-partum anoestrus in cross breed cows.Memoria-Asociacion,Latino Americane de-Production-Animal,16:127-128,(1981).
51. Smith RS, Richard,MW, Ric LE, Castree JW, Frahman RB, Geisert RD: Effect of synchronate-B on estrous response and pregnancy rate in Brahman cross breed beef cows,Agriculture Experiment Stat,118:300-302, (1986).
52. Glanwill SF, Dobson H: Effect of prostoglandin treatment on the fertility of problem cows,Veterinary Record,128:374-376, (1991).
53. Jochle W, Schneemann W, Grunert E: Clinical response in anestrus dairy cows with high or low blood progesterone level to treatment with the PGF analog alfaprostol, Zuchthyg, 66: 24:57, (1989).
54. Wenkoff M: Estrus sincronization in cattle,in "Current Therapy in Theriogenology", Ed.Morrow DA, Second Edition,W.B.Saunders Co., Philadelphia,158-162, (1986).
55. Mongiardino ME, Dick AR, Murray R, Maciel M, Ramos G, Balbiani G: Applied biotechnology for improving fertility of herds in Argentina,Proceeding of the final research cordination meeting of the FAO/IAEA/ARCAL III. In Bogota,19-23 September,101-117, (1988).

**Yazışma Adresi:**

Yavuz Nak  
Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı  
BURSA-TÜRKİYE

**Not:** Bu çalışma aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.

# Beyaz Yeni Zelanda Tavşanlarında Nervus ischiadicus'un makroanatomik yapısı ile bunu oluşturan sinir demetlerinin morfometrik özelliklerinin incelenmesi

Ayşe Serbest Hüseyin Yıldız Bahri Yıldız Gülsüm Eren

Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Bursa, TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada, çalışma materyali olarak 10 erişkin Beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar usulüne uygun şekilde kadavra haline getirildikten sonra ve her hayvanın nervus ischiadicus'ları iki taraflı diseke edildikten sonra önce makroskopik olarak incelendi. Daha sonra mikroskopik incelemede sinir demetlerinin sayı ve çaplarının belirlenmesi için de nervus ischiadicus'un oluşumuna katılan ramus ventralis'lerden, ramus ventralis'lerin meydana getirdiği birleşmelerden ve nervus ischiadicus'un gövdesinden enine sinir kesitleri alındı. Bunlar çini mürekkebi ile boyandıktan sonra mikroskopta üstten aydınlatma ile incelendi. Kesitlerdeki sinir demetlerinin sayı ve çapları tespit edildikten sonra ortalamaları alındı.

Araştırmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- 1- Nervus ischiadicus dört ramus ventralis'den ( $L_6$ ,  $L_7$ ,  $S_1$  ve  $S_2$ ) meydana gelmektedir. Önce  $L_6 + L_7$  birleşimi, daha sonra  $L_6 + L_7 + S_1$  birleşimi meydana gelmekte, sonuncu birleşime  $S_2$ 'nin katılımı ile de nervus ischiadicus oluşmaktadır.
- 2- Ramus ventralis'lerde, ramus ventralis'lerin meydana getirdiği birleşmelerde ve nervus ischiadicus'un gövdesinden alınan kesitlerde gerek aynı taraf ve gerekse iki taraf (sağ- sol) arasında sinir demeti sayı ve çapları farklılık göstermektedir.
- 3- Rami ventrales'de en büyük demet çapı sol tarafta  $L_7$ 'de, sağ tarafta  $S_1$ 'de tespit edilmiştir. En küçük demet çapına da her iki tarafta  $S_2$  sahiptir.
- 4- Sinir demetlerinin çapları  $L_6 + L_7$  ile  $L_6 + L_7 + S_1$  birleşiminde sağ tarafta, nervus ischiadicus'un gövdesinden alınan kesitlerde ise sol tarafta daha büyük bulunmuştur.
- 5- Sinir demeti sayısının fazla olduğu kesitlerde genel olarak demet sayısı ile demet çapı arasında ters bir orantı bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tavşan, Nervus ischiadicus, Sinir demeti.

## A study on the macro-anatomical structure of Nervus ischiadicus and the morphometrical characteristics of nerve bundles forming Nervus ischiadicus in white New Zealand Rabbits

**Abstract:** In this research 10 adult White New Zealand Rabbits were used. The animals were processed with routine cadaver preparing techniques. Nervi ischiadici of each animal were dissected bilaterally, and were examined macroscopically. Then nerve sections were cut from rami ventrales, association points of rami ventrales and body of nervus ischiadicus. After nerve cut faces were dyed by india ink, were examined. Numbers and diameters of nerve bundles were observed and the average values were calculated.

The results of the research can be summarised as below:

- 1- Nervus ischiadicus is made up by 4 ramus ventralis. Firstly the joint of  $L_6 + L_7$ , then  $L_6 + L_7 + S_1$  develops. By attachment of  $S_2$  to the above the nerves ischiadicus develops.
- 2- The number of nerve bundles and their diameters in the nerve cross-sections taken from ramus ventralis, association points of ramus ventralis and the body of nervus ischiadicus are differences on unilateral and bilateral sides.
- 3- The biggest nerve bundle diameter in ramus ventralis was found in  $L_7$  on the left and  $S_1$  on the right. The smallest nerve bundle diameter was in  $S_2$  in both side.
- 4- In  $L_6 + L_7$  and  $L_6 + L_7 + S_1$  the diameter of the nerve bundles on the right was found bigger, where as, those on the left was found bigger in the cross-section taken from nervus ischiadicus.
- 5- There is a inverse proportion between the number of nerve bundle and the diameter of the bundle in the nerve section where there are many nerve bundles.

**Key Words:** Rabbit, Nervus ischiadicus, Nerve bundle.

## GİRİŞ

Veteriner hekimliğin tedavi alanı içinde bulunan tavşanlar, aynı zamanda insan ve veteriner hekimliğinde deney hayvanı olarak da en çok kullanılan hayvanlardan olmalarından dolayı da büyük öneme sahiptirler.

Tavşanlarda da bütün evcil memeli hayvanlarda olduğu gibi arka bacağın ana siniri vücudun en kalın siniri olma özelliğini taşıyan nervus ischiadicus'tur (1-4). Yapılan literatür taramalarında tavşanın nervus ischiadicus'larının makroanatomik oluşumu ile ilgili detaylı bilgiye rastlanılmadı. Sadece Barone'de (1) rastladığımız bir şekilde son lumbal ile ilk üç sacral sinirin ramus ventralis'lerince oluşturulduğu gösterilmektedir.

Periferik sinirlerin yapısını birbirine paralel olarak seyreden çok sayıda neurit oluşturur. Her bir sinir ipliğini de endoneurium adı verilen bağdokusal bir kılıf sarar. Bunların birçoğunun da biraraya gelmesiyle sinir demetleri oluşur ve bunu da perineurium denen bir kılıf sarar. Sinir demetlerinin biraraya gelmesiyle de sinirler oluşur ve bunu da en dıştan epineurium sarar (5-11).

Sinirleri oluşturan sinir demetleri üzerine çeşitli araştırmalar (12-19) yapılmış olmakla birlikte, tavşanların sadece plexus brachialis'ini oluşturan sinir demetleri üzerine yapılmış bir çalışmaya rastladık (12). Tavşanlarda nervus ischiadicus'un yapısını oluşturan sinir demetleri ile ilgili bir çalışmaya yine literatürlerde rastlamadık. Periferik sinirlerden alınan enine kesitlerde sinirleri oluşturan ve perineurium tarafından sarılan sinir demetlerinin sayı ve çapları bir örnekliklik (küçük ya da büyük) göstermemektedir (12-14). Hatta bu farklılığın aynı bireyin farklı sinirlerinde olduğu gibi, farklı bireylerin aynı sinirlerinde de ortaya çıktığı bildirilmektedir (13, 14).

Biz de bu düşüncelerden hareket ederek laboratuvar hayvanı olarak büyük bir öneme sahip olan tavşanın aynı sinirini sağ ve sol tarafta inceledik. Bu amaçla önce nervus ischiadicus'un sağ ve sol tarafta makroanatomik yapısını ve daha sonra da yine her iki tarafta nervus ischiadicus'u oluşturan sinir demetlerinin morfolojik özelliklerini araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezinden temin edilen 10 erişkin Beyaz Yeni Zelanda Tavşanı kullanıldı. Tavşanlar önce anestezisi altında iken a. carotis communis'lerinden kanları boşaltıldı. Arkasından yine aynı damardan %10'luk formaldehid solusyonundan yeteri kadar verilerek kadavra haline getirildi. Tespit olan hayvanların herbirinin sağ ve sol

nervus ischiadicus'ları diseke edildikten sonra sinirin makroskopik olarak morfolojik incelenmesi tamamlandı. Daha sonra sinir demetlerinin incelenmesi için yine her iki tarafta ramus ventralis'lerden, ramus ventralis'lerin meydana getirdiği birleşmelerden birer ve nervus ischiadicus'un gövdesinden (trochanter major ossis femoris düzeyinde) arka arkaya üç adet olmak üzere 0,2-0,4 cm kalınlığında enine sinir kesitleri alındı. Bu kesitlerdeki sinir demetlerinin sayı ve çaplarının incelenmesi için, kesitlerin üst yüzeyleri çini mürekkebi ile sürme şeklinde boyandı ve boyanın fazlası da kesitler bir petri kutusu içindeki sudan geçirilerek uzaklaştırıldı. Bütün kesitler 2 x 2 x 10 büyütmede SMZ 10 stereo mikroskopta üstten aydınlatma ile incelendi. Sinir demetlerinin çapları transversal ve longitudinal olarak iki şekilde birim olarak ölçülüp, ortalamaları alındı ve mm'ye çevrildi. Demet çapları oküler içine yerleştirilen "oküler mikrometre" ile ölçüldü (1 birim= 0,025 mm).

Her hayvanın sağ ve sol tarafına ait her bir kesitteki sinir demeti sayı ve çapları tespit edildikten sonra bütün hayvanlara ait ortalama değerler çıkartıldı. Bu değerler tablo haline getirilip, grafikleri çizildi.

Çalışmada Anatomi Anabilim Dalı'nda her zaman kullanılan araç ve gereçlerden yararlanıldı.

Metin içersinde akıcılığın sağlanması için bazı terimlerde lumbal için (L), sacral için (S), nervus ischiadicus için (N.i.), sinir demeti sayısı için (ds) ve sinir demeti çapı için de (dç) kısaltmaları kullanıldı.

## BULGULAR

### *Tavşanlarda Nervus İschiadicus'un Makroanatomik Yapısı*

Tavşanlarda nervus ischiadicus hem sağ ve hem de sol tarafta dört spinal sinirin ramus ventralis'leri tarafından oluşturulmaktadır (Resim 1). Bunlar son iki lumbal (L<sub>6</sub>, L<sub>7</sub>) ile ilk iki sacral (S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub>) sinirin ramus ventralis'leridir. Nervus ischiadicus'u meydana getirmek için önce L<sub>6</sub> ile L<sub>7</sub> birleşerek L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub> birleşimi meydana gelmektedir. Daha sonra bu birleşime S<sub>1</sub>'in de katılımı ile L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub> + S<sub>1</sub> birleşimi oluşmakta ve bu birleşime de S<sub>2</sub>'nin katılımı ile L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub> + S<sub>1</sub> + S<sub>2</sub> birleşimi yani nervus ischiadicus meydana gelmektedir (Resim 1).

### *Tavşanlarda Nervus İschiadicus'u Oluşturan Sinir Demetlerinin Morfolojik Özellikleri*

Tavşanların sağ ve sol ramus ventralis'lerinden, ramus ventralis'lerin meydana getirdikleri birleşmelerden ve nervus ischiadicus'un gövdesinden alınan enine sinir kesitlerindeki (Resim 2-7) demet sayıları ile demet çapları Tablo 1 ile Grafik 1 ve 2' de gösterilmektedir. Bu tablo ve grafiklerden de anlaşılacağı üzere sağ ve sol taraftaki aynı numaralı ramus ventralis'lerin sayı ve çaplarında farklılık bulunmaktadır. Ramus ventralis'ler içinde en fazla demet sayısı sol tarafta S<sub>2</sub>'de, sağ tarafta

ise L<sub>6</sub> 'da tespit edilmiştir. En az demet sayısı da sol tarafta L<sub>6</sub>'da, sağ tarafta da birer demet ile L<sub>6</sub>, S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub>'de saptanmıştır.

Ramus ventralis'lerin demet çapları arasında hem aynı taraf ve hem de iki taraf arasında farklılık bulunmasına karşılık her iki tarafta da S<sub>2</sub> ramus ventralis'in ilk üç ramus ventralis'e (L<sub>6</sub>, L<sub>7</sub>, S<sub>1</sub>) göre nervus ischiadicus'un oluşumuna katkısının az olduğu tespit edilmiştir. Ramus ventralis'ler içinde en büyük demet çapına sol tarafta L<sub>7</sub>, sağ tarafta da S<sub>1</sub> ramus ventralis sahiptir.

Ramus ventralis'lerin meydana getirdikleri birleşmelerde de sinir demeti sayısı ve çaplarının sağ ve sol taraf arasında değiştiği saptandı. L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub> birleşimindeki demet sayısının sol tarafta, L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub> +

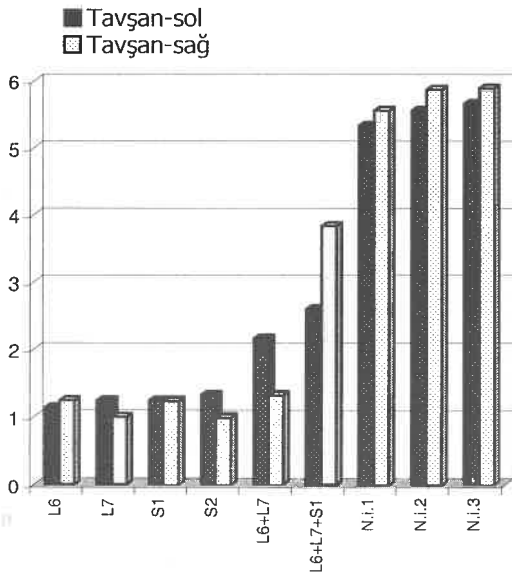
S<sub>1</sub> birleşiminde de sağ tarafta daha fazla olduğu, demet çaplarının ise her iki birleşimde de sağ tarafta daha büyük olduğu saptandı.

Nervus ischiadicus'un gövdesinden alınan her üç kesitte de (N. i.<sub>1</sub>, N. i.<sub>2</sub>, N. i.<sub>3</sub>) yine demet sayısı ve çapları hem aynı tarafta ve hem de sağ veya sol oluşuna göre değişmektedir. Her üç kesitte de (N. i.<sub>1</sub>, N. i.<sub>2</sub>, N. i.<sub>3</sub>) demet sayıları sağ tarafta daha fazla, demet çapları ise sol tarafta daha büyük bulunmuştur.

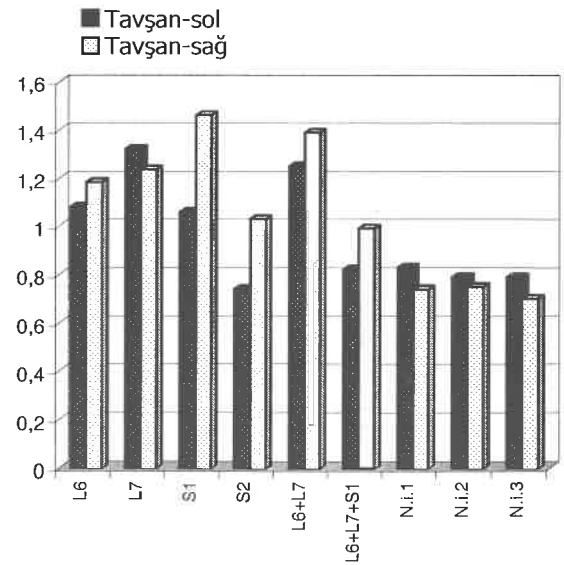
Sinir demetlerinin fazla olduğu kesitlerde genel olarak (özellikle L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub> birleşiminde ve nervus ischiadicus'un gövdesinden alınan bütün kesitlerde) demet sayısı ile semet çapı arasında ters orantı bulunmaktadır.

**Tablo 1.** Tavşanda sağ ve sol nervus ischiadicus'u oluşturan ramus ventralis'lerde, ramus ventralis'lerin meydana getirdiği birleşmelerde ve nervus ischiadicus'un gövdesinde bulunan ortalama sinir demeti sayısı ve çapları.

Kesit alın yerleri	SOL		SAĞ	
	Ortalama demet sayısı	Ortalama demet Çapı (mm)	Ortalama demet Sayısı	Ortalama demet çapı (mm)
L <sub>6</sub>	1.143 ± 0,143	1.080 ± 0.164	1.250 ± 0.250	1.184 ± 0.226
L <sub>7</sub>	1.250 ± 0,250	1.320 ± 0.126	1.000 ± 0.000	1.235 ± 0.122
S <sub>1</sub>	1.250 ± 0,250	1.061 ± 0.121	1.000 ± 0.000	1.460 ± 0.048
S <sub>2</sub>	1.133 ± 0.211	0.740 ± 0.142	1.000 ± 0.000	1.030 ± 0.100
L <sub>6</sub> +L <sub>7</sub>	2.167 ± 0.307	1.248 ± 0.226	1.333 ± 0.167	1.386 ± 0.231
L <sub>6</sub> +L <sub>7</sub> +S <sub>1</sub>	2.600 ± 0.748	0.825 ± 0.151	3.833 ± 0.654	0.992 ± 0.134
N. i. <sub>1</sub>	5.333 ± 0.236	0.830 ± 0.077	5.556 ± 0.338	0.739 ± 0.544
N. i. <sub>2</sub>	5.556 ± 0.412	0.760 ± 0.006	5.873 ± 0.295	0.746 ± 0.069
N. i. <sub>3</sub>	5.667 ± 0.408	0.786 ± 0.080	5.889 ± 0.261	0.696 ± 0.068



**Grafik 1.** Ramus ventralis'lerde, ramus ventralis'lerin meydana getirdiği birleşmelerde ve nervus ischiadicus'un gövdesinde bulunan ortalama sinir demeti sayıları.

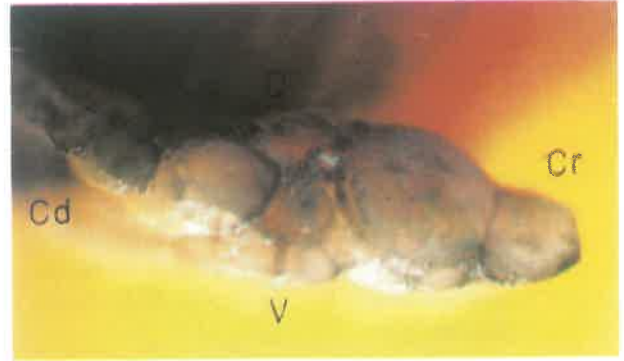


**Grafik 2.** Ramus ventralis'lerde, ramus ventralis'lerin meydana getirdiği birleşmelerde ve nervus ischiadicus'un gövdesinde bulunan ortalama sinir demeti çapları

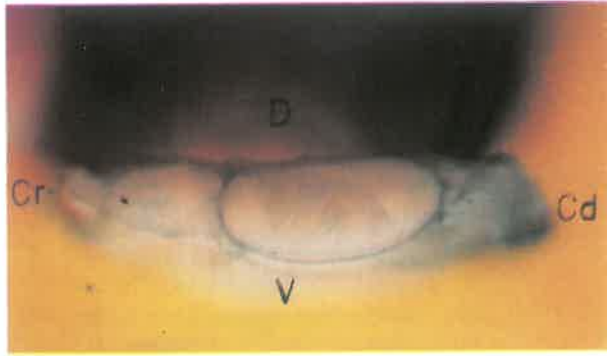




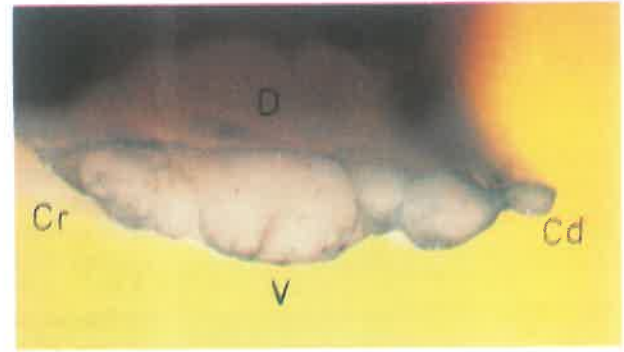
**Resim 1.** Tavşanda nervus ischiadicus ile ramus ventralis'lerin görünümü. a. L<sub>6</sub>, b. L<sub>7</sub>, c. S<sub>1</sub>, d. S<sub>2</sub>, e. L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub>, f. L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub> + S<sub>1</sub>, g. L<sub>6</sub> + L<sub>7</sub> + S<sub>1</sub> + S<sub>2</sub> (N. ischiadicus).



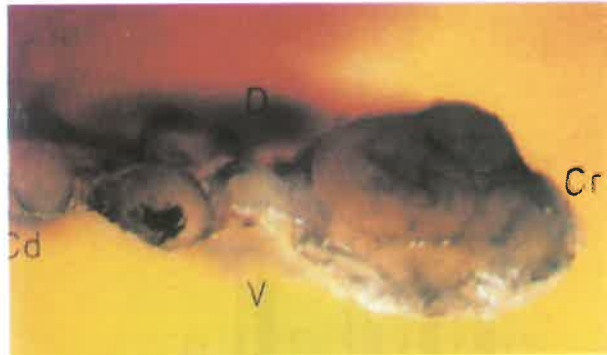
**Resim 5.** Sağ nervus ischiadicus'un ikinci kesit yüzeyindeki sinir demetlerinin görünümü.



**Resim 2.** Sol nervus ischiadicus'un birinci kesit yüzeyindeki sinir demetlerinin görünümü.



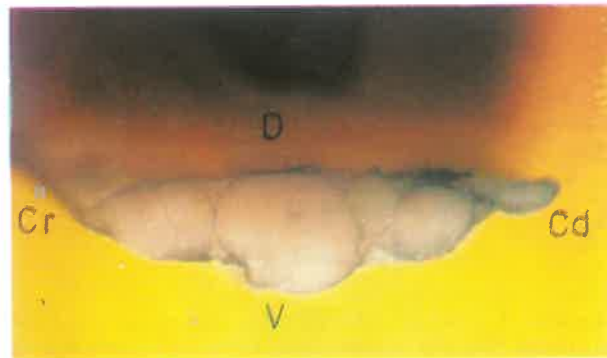
**Resim 6.** Sol nervus ischiadicus'un üçüncü kesit yüzeyindeki sinir demetlerinin görünümü.



**Resim 3.** Sağ nervus ischiadicus'un birinci kesit yüzeyindeki sinir demetlerinin görünümü.



**Resim 7.** Sağ nervus ischiadicus'un üçüncü kesit yüzeyindeki sinir demetlerinin görünümü.



**Resim 4.** Sol nervus ischiadicus'un ikinci kesit yüzeyindeki sinir demetlerinin görünümü.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Barone'de (1) tavşanlarda nervus ischiadicus'un son lumbal ile ilk üç sacral sinirin ramus ventralis'lerince oluşturulduğu gösterilmektedir. Buna göre birinci sacral sinirin ramus ventralis'i başta olmak üzere ilk iki sacral sinirin ramus ventralis'lerince oluşturulmakta ve son lumbal ile üçüncü sacral sinirin ramus ventralis'leri de kısmen nervus ischiadicus'un oluşumuna katılmaktadır.

Çalışmamızda ise nervus ischiadicus'un son iki lumbal ile ilk iki sacral sinirin ramus ventralis'lerince

oluşturulduğunu tespit ettik. Ayrıca sol tarafta L<sub>7</sub> 'nin, sağ tarafta ise S<sub>2</sub> 'nin nervus ischiadicus'un oluşumuna katılan en büyük çaplı ramus ventralis'ler olduğunu saptadık.

Sinir demetleri ve sinir telleri üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar (12-19) bulunmasına karşılık, bunlardan bazılarının (16, 17) elektron mikroskopunda yüksek büyütmelemlerde olmasından dolayı bunlarla bulgularımızı karşılaştırma olanağı bulamadık. Bizim çalışmamıza benzerlik gösteren çalışmalarda (18, 19) belirtilen ramus ventralis'lerde, plexus'un gövdesinde farklı çap ve sayıda sinir demeti bulunmaktadır görüşü de bizim bulgularımızla aynı doğrultudadır. Yine Yılmaz ve ark.'nin çalışmasında (18) nervus ischiadicus'un gövdesindeki demet çapı değerlerinin, rami ventrales'deki demet çapı değerlerinden ortalama olarak daha küçük olduğu, fakat buna karşılık demet sayısının daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu bulgular da bizim tavşanlarda elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir.

Sonuç olarak tavşanlarda gerek nervus ischiadicus meydana gelinceye kadar gerekse nervus ischiadicus'un gövdesindeki sinir demetlerinin sayı ve çaplarında hem aynı taraf ve hem de iki taraf arasında bir örneklik yoktur. Ayrıca her iki tarafta da demet sayıları ile demet çapları arasında genelde ters orantı bulunmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Barone, R, Pavaux, C Blin, PC, Cuq P: Atlas D'anatomie Du Lapin, Preface de P. Mornet, Masson & C<sup>ie</sup>, Editeurs 120, Boulevard Saint-Germain, Paris (Vie) (1973).
2. Popesko, P, Rajtova V, Horak J: A Color Atlas of Anatomy of Small Laboratory Animals, Volume one: Rabbit- Guinea Pig, Wolfe Publishing Ltd. (1992).
3. Popesko P: Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere, Band III, Becken und Gliedmassen, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1979).
4. Koch T: Lehrbuch der Veterinaer-Anatomie, Band III, Dritte Auflage, VEB Gustav Fisher, Verlag Jena (1976).
5. Tecirlioğlu S: Komparatif Veteriner Anatomi, Sinir Sistemi, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 184, (1983).
6. Nickel R, Schummer A, Seiferle E: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. IV, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 21, (1975).
7. Ackerknecht EB: Das Nervensystem, Ellenberger/Baum's Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Haustiere, 18. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 810, (1977).
8. Çimen A: Anatomi, U.Ü. Basımevi, 443-607, (1987).
9. Odar İV: Anatomi Ders Kitabı, Birinci Cilt, 12. Baskı, 288, (1978).
10. Kalaycı Ş: Histoloji, UÜ Yayınları, Yayın No: 2-034-0130, UÜ Basımevi, 205, (1986).
11. Dere F: Nöroanotomi ve Fonksiyonel Nöroloji, Adana, 23, (1990).
12. Yılmaz O, Yıldız H, Yıldız B, Serbest A: Beyaz Yeni Zelanda Tavşanlarının (Oryctolagus cuniculus L.) Plexus Brachialis'inin Oluşumuna Katılan Rami Ventrales ve Plexus'tan Çıkan Sinirlerin Sinir Demetlerinin Morfolojik ve Morfometrik İncelenmesi, Yüzcüncü Yıl Üni.Vet Fak. Derg., 6(1-2): 67-75, (1995).
13. Yılmaz O: Sığırlarda Plexus İschadicus'un Oluşumu ve Rami Ventrales'deki Sinir Demetlerinin Dağılımı ve Yerleşimi, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 12 (2): 21-29, (1993).
14. Braud KG, Steiss JE, Marshall AE et al: Morphological and Morphometric Studies of the Vagus and Recurrent Laryngeal Nerve in Clinically Normal Adult Dog, American Journal of Veterinary Research, 49(12): 2111-2116, (1988).
15. Illanes O, Henry S, Skerit TG: Light and Electron Microscopy Studies of the Ulnar, Saphenous and Caudal Cutaneous Sural Nerve of the Dog, American Journal of Anatomy 187(2): 158-164, (1990).
16. Bailey CS, Kitchell RL, Haghigi SS et al: Spinal Nerve Root Origins of the Cutaneous Nerves of the Canine Pelvic Limb, American Journal of Veterinary Research, 49(1): 115-119, (1988).
17. Cuddon PA, Kitchell RL, Johnson RD: Motor Fiber in the Canine Distal Caudal Cutaneous Sural Nerve Dual İnnervasyon of the Hind Limb Plantar Muscles, Anatomia Histologia Embryologia, 18(4): 366-373, (1989).
18. Yılmaz O, Bahadır A, Serbest A, Yıldız B: Aynı Yaşlı Simental Boğaların Plexus İschadicus ve Nervus Pudendus'larının Oluşumuna Katılan Ramus Ventralis'lerdeki Sinir Demetlerinin Morfolojik ve Morfometrik İncelenmesi, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 12 (2): 1-11, (1993).
19. Serbest A, Bahadır A, Yıldız B, Yılmaz O: Tavuklarda Plexus Sacralis ile Bunu Oluşturan Ramus Ventralis'lerinin Macro-Anatomik ve Subgros İncelenmesi, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 12 (2): 46-55, (1993).

#### Yazışma Adresi:

Ayşe Serbest  
Uludağ Ünivrsitesi  
Veteriner Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı  
BURSA-TÜRKİYE

## Kıvırcık X Morkaraman (F1) ve Sakız X Morkaraman (F1) melezlerinde döl verimi ve süt verimi özellikleri

Orhan Özbey M. Hanifi Aysöndü

*Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu araştırma Kıvırcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunlarının döl verimi ve süt verimi özelliklerini incelemek amacı ile yapılmıştır.

Koç altı koyun sayısına göre, östrus gösterenlerin oranı, gebelik oranı, doğum oranı ve kuzu verimi Kıvırcık x Morkaraman (F1) melezi koyunlarda sırasıyla % 93.5, % 87.5, % 87.5 ve % 131.25; Sakız x Morkaraman (F1) melezlerinde % 97.4, % 88.89, % 77.78 ve % 122.22'dir. İkiz doğum oranı ve bir doğuma düşen ortalama kuzu sayısı Kıvırcık x Morkaraman (F1) melezlerde % 50 ve 1.50; Sakız x Morkaraman (F1) melezlerde % 42.86 ve 1.57'dir.

Kıvırcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) koyunlarında; sırası ile laktasyon süt verimi 94.98 ve 103.48 kg, laktasyon süresi 171.36 ve 175.29 gün ve günlük süt verimi ise 545.17 ve 583.81 g olarak bulunmuştur.

Her iki genotip grubunda laktasyon süt verimi, laktasyon süresi ve günlük süt verimi değerleri bakımından tek doğum yapanların ikiz doğum yapan koyunlardan daha yüksek değerler gösterdiği tesbit edilmiştir ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Morkaraman, Melez, Döl verimi, Süt verimi.

### Fertility and milk yield characteristics of Kıvırcık x Redkaraman and Chiose x Redkaraman first crosses (F1).

**Abstract:** This study was carried out to investigate the characteristics of fertility and milk yield in Kıvırcık x Redkaraman ve Chiose x Redkaraman crosses (F1) conditions.

The proportion of inseminated sheep that showed oestrus on the basis of the number of ewes assigned for mating, pregnancy rate, parturition rate and lambing rate in Kıvırcık x Redkaraman crosses (F1) were 93.5 %, 87.5 %, 87.5 % and 131.25 %; Chiose x Redkaraman crosses (F1) were 97.4 %, 88.89 %, 77.78 % and 122.22, respectively.

The rate of twin birth per sheep which lambed and the average number of lambs for Kıvırcık x Redkaraman crosses (F1) were 50 % and 1.50, Chiose x Redkaraman crosses (F1) were 42.86 % and 1.57, respectively.

Lactation milk yields were found as 94.98 and 103.48 kg, lactation periods were 171.36 and 175.29 and average daily milk yields were 545.17 and 583.81g in Kıvırcık x Redkaraman and Chiose x Redkaraman crosses (F1), respectively.

In all genotypic groups sheep, which had single lamb, had long lactation period, daily milk yield and lactation milk yield was valued than sheep which has twins lambs ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ).

**Key Words:** Redkaraman, Cross, Fertility, Milk production.

### GİRİŞ

Türkiye'de nüfus artışı, sosyal ve ekonomik gelişmeler hayvansal ürünlere olan talebi artırmaktadır. Bu artan talebin hayvan sayısı artırılmadan hayvan başına elde edilen verimlerin artırılması ile karşılanması önem taşımaktadır. Verimlerdeki artış ise genotipin ve çevre şartlarının iyileştirilmesi ile mümkün olabilmektedir (1).

Türkiye koyunculunun geliştirilmesinde hem saf yetiştirme ve seleksiyon hem de melezleme

metotlarının sistemli olarak ve hızlı bir şekilde uygulamaya konması gerekmektedir. Böylece yerli ırkların geri olan verim özelliklerinin geliştirilmesi, yağlı kuyruklu ırkların kuyruklarının küçültülmesi ve dolayısıyla verimli ve karlı bir koyunculunun meydana getirilmesi mümkün olabilir. Saf yetiştirme ve seleksiyon ile verimlerin geliştirilmesi uzun zaman alabilir. Ancak çevre koşullarına uyum gösteren ve hastalıklara dirençli gen kaynağı olan yerli ırkların verimler yönünden geliştirilmesi bu metotla mümkün olur. Melezleme ile de çeşitli ırklarda dağılmış olarak

bulunan iyi özellikleri kombine eden yeni koyun tiplerinin ortaya konması mümkündür. Özellikle çok yoğun bir koyun yetiştiriciliğine sahip olan ve yağlı kuyruklu ırkların hakim olduğu Orta, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri için yerli koyun tiplerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu bölgedeki Morkaraman ırkının döl ve süt veriminin artırılması ve kuyruğun küçültülmesi için Sakız ırkından, et kalitesinin artırılması için Kıvırcık ırkından yararlanılarak kuzu eti üretiminde kullanılmak üzere, döl ve süt verimi yüksek ana ve et üretimi ve kalitesi yüksek baba hattı olacak koyun tipleri geliştirilebilir (2).

Koyun yetiştiriciliğinden sağlanan gelirlerde süt veriminin önemli bir yeri vardır. Koyun sütünün süt mamüllerinde tercihle kullanılması ve koyunculukta birinci derecede önemli olan et üretimi için kuzuların optimum düzeyde beslenme ve büyütülmelerinin süte bağlı olması, bu verim üzerinde dikkatle durulmasını gerektirmektedir (3).

Araştırmada ele alınan Kıvırcık, Sakız ve Morkaraman koyun ırklarının ikiz doğum oranı % 10-20, % 70-130 ve % 20-30, ortalama laktasyon süt verimi 60-90, 120-180 ve 80-90 kg, laktasyon süresi ortalama 140-160, 160-180 ve 150-160 gün olarak değişmektedir (4).

Araştırmanın yürütüldüğü işletmedeki mevcut olan ve Kıvırcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezlerinin anaç materyalini oluşturan Morkaraman koyunlarının yarı entansif şartlarda çeşitli verimlerinin incelendiği araştırma da; östrus oranı % 100, gebelik oranı % 92, doğum oranı % 88, kuzulama oranı % 115.30, ikiz doğum oranı % 30, ortalama kuzu sayısı 1.30, laktasyon süt verimi 96.37 kg, laktasyon süresi 164.74 gün, ortalama günlük süt miktarı 584.14g ve pik süt verimi 75.gün olarak tespit edilmiştir(5).

Kıvırcık koyunların, doğum oranı %85, bir doğuma ortalama kuzu sayısı 1.14, laktasyon süt verimi 63 kg ve laktasyon süresi 140 gün olarak bildirilmiştir (6).

Yarı entansif şartlarda sakız koyunlarının mevsim içi doğum oranı % 50, tek doğum oranı % 47.41, ikiz doğum oranı % 44.83, çoklu doğum oranı % 7.76 ve bir doğuma düşen kuzu sayısı 1.62 olarak bulunmuştur (7).

Morkaraman koyunların, ikiz doğum oranı % 26.7, bir doğuma ortalama kuzu sayısı 1.27, laktasyon süresi 188.8 gün, laktasyon süt verimi 132.88 kg ve pik süt verimi 75.gün olarak tespit edilmiştir (8).

Altinel ve ark.(9), Sakız x Kıvırcık (F1) melezlerinin, östrus, gebelik, doğum, tekiz doğum, ikiz doğum, üçüz doğum oranı ve bir doğuma düşen kuzu sayısını % 91.04, % 76.12, % 74.63, % 58, % 41, %1 ve 1.43 olarak bulmuşlardır.

Morkaraman ve Kangal-Akkaraman koyunlarının döl ve süt veriminin tespit edildiği araştırma da (10), gebelik oranı % 93.3 ve 95.3, doğum oranı % 83.3 ve 86.0, kuzu verimi % 106.7 ve 111.6, çoklu doğum oranı % 28 ve 27, bir doğuma ortalama kuzu sayısı 1.28 ve 1.30, laktasyon süt verimi 77.6 ve 50.5 kg, laktasyon süresi 143.8 ve 130.3 gün ve süt yağı oranı ise % 6.6 ve 6.1 olarak bildirilmiştir.

Kıvırcık ve Hampshire Down x Kıvırcık (F1)melezlerinin, gebelik oranı % 93.3 ve 82.2, doğum oranı 89.2 ve 78.6 ve ikiz doğum oranı % 10.4 ve 7.5 olarak tespit edilmiştir (11).

İmroz koyunlarının, gebelik, doğum, tek doğum, çoklu doğum ve kuzu oranı % 97.3, % 96.9, % 73.6, % 26.4 ve % 126.7 olarak; laktasyon süt verimi ve laktasyon süresi 187.2 kg ve 237.4 gün olarak bulunmuştur (12).

İvesi, Kıvırcık, Sakız ve Ödemiş koyunlarının, 4 yıllık ortalama doğum oranı sırası ile % 91.3, 90.8, 93.1 ve 90.2, çoklu doğum oranı % 24.2, 20.9, 69.3 ve 78.6, bir doğuma düşen kuzu sayısı 1.13, 1.17, 1.61 ve 1.28, laktasyon süt verimi 132.01, 77.17, 158.23 ve 123.13 kg, laktasyon süresi 176.92, 147.39, 184.46 ve 187.73 gün, günlük süt miktarı 0.779, 0.582, 0.944 ve 0.676 kg olarak tespit edilmiştir (13).

Morkaraman ve İvesi'lerin, laktasyon süt verimi 81.83 ve 138.64 kg, laktasyon süresi 143.63 ve 169.04 gün, günlük süt verimi 0.559 ve 0.777 kg, sütte yağ oranı % 5.66 ve % 6.24 olarak bildirilmiştir (14).

Sakız koyunlarının, 1.yıl laktasyon süt verimi 162.0 kg, günlük süt verimi 0.967 kg ve laktasyon süresi 170.4 gün olarak bildirilmiştir (15).

Kıvırcık, Morkaraman ve Sakız koyunlarının, gebelik oranı % 89.7, 75.0 ve 86.1, doğum oranı % 89.7, 75.0 ve 77.8 ve ikiz doğum oranı % 4.2, 6.7 ve 50 olarak tespit edilmiştir (16).

Kıvırcık ve Texel x Kıvırcık (F1) melezli koyunlarının, laktasyon süresi 183 ve 187 gün, laktasyon süt verimi 81.0 ve 79.9 kg ve sütte yağ oranı % 6.8 ve 6.7 olarak bulunmuştur (17).

Morkaraman koyunların genetik yapılarının iyileştirilmesi amacı ile yürütülen bu çalışmada öncelikle ırkın döl veriminin artırılması hedeflenmiştir. Ayrıca süt verim potansiyelinin geliştirilmesi de ana hedeflerden biri olarak düşünülmüştür. Araştırmanın bu bölümünde sadece Kıvırcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman melezli F1 generasyonunun anılan özellikler bakımından gösterdiği performansın ortaya konulmasına çalışılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Araştırmada materyal olarak F.Ü. Araştırma ve Uygulama Çiftliğinde yetiştirilen, döl ve süt verimi için

Kıvırcık x Morkaraman (F1) melezi koyundan 16 ve 14 baş, Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyundan 18 ve 14 baş kullanılmıştır.

Kıvırcık x Morkaraman (F1) melezi koyunlar Sakız x Morkaraman (F1) melezi koçlarla, Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunlar ise Kıvırcık x Morkaraman (F1) melezi koçlarla tohumlanmıştır. Koyunlara koç katımından 25-30 gün önce başlayarak sıfat sonuna kadar günde koyun başına 500g kuru yonca ve arpa samanı, 600g konsantre yem ve 400g arpa kırmacı verilmiştir. Koyunlar havaların soğuk olduğu ve zeminin karla kaplı olduğu dönemlerde meraya çıkmaksızın sürekli ağılda beslenmişlerdir. Beslenme tamamen işletmenin şartları ölçüsünde gerçekleşmiştir. Laktasyonun ilk aylarında koyunlara hayvan başına 1.2 kg kesif yem, 1 kg arpa samanı ve kuru yonca verilmiştir. Koyunlar meraya çıkınca kaba yem miktarı 400 g'a kadar düşürülmüştür. Koyunlara verilen konsantre yemin bileşimi Tablo.1'de verilmiştir.

Sıfat Ekim ayının başlarında başlatılmış ve ortalama 45 gün sürmüştür. Doğumlar Mart ayının sonunda tamamlanmıştır. Her koyunun doğurma tarihi, doğurduğu kuzu sayısı ve döl verimi ile ilgili diğer bilgiler koyunların kartlarına kaydedilmiştir. Döl verimi incelenirken östrus gösteren, gebe kalan, doğuran koyun ve kuzu verimi oranı koç altı koyun sayısına; tek ve ikiz doğurma oranları ile bir doğuma düşen kuzu sayısı doğuran koyun sayısına göre hesaplanmıştır (4).

**Tablo 1.** Koyunlara verilen konsantre yemin bileşimi.

Yem Maddeleri	%
Arpa	66.30
Kepek	29.45
Mermer Tozu	2.00
DCP	1.45
Tuz	0.50
Vitamin	0.15
İz Mineral	0.15

DCP: Di Kalsiyum Fosfat

Doğumlar 26 günde tamamlanmıştır. Süt veriminin tespiti için ilk kontrol koyunların doğumunun 5-6.gününden itibaren başlayarak laktasyonun 120. gününe kadar 15 günde bir, 120.günden sonra ise 30 günde bir akşam ve sabahları sağılmasıyla yapılmıştır. Süt kontrolü için ölçümler iki gün üst üste yapılmış ve birinci günkü sabah sütü ile ikinci günkü akşam sütü toplanmıştır. Kuzular süttten kesilene kadar bu işlem devam etmiş ve sonra da koyunlar sabah ve akşamları sağılmışlardır. Koyunların sütleri 50-100 ml'ye düşene kadar kontrollere devam edilmiştir. Süt ölçümleri 5 ml'ye duyarlı mezür ile yapılmıştır. Litre birimi ile elde edilen değerler, daha sonra kg'a çevrilmiştir.

Elde edilen verilerden, interpolasyon yardımı ile her koyunun 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210 ve 240.günlerdeki günlük süt verimleri bulunmuştur. Laktasyon süt verimi ve laktasyon süresinin hesaplanmasında Hollanda Metodu kullanılmıştır (8, 10).

Araştırmadan elde edilen veriler klasik istatistik metotlarla değerlendirilmiştir (18).

## BULGULAR

Araştırmada döl verimi için elde edilen sonuçlar; genotip gruplarına göre Tablo. 2'de verilmiştir. Kıvırcık x Morkaraman (F1) melezi koyunların % 93.5'i östrus göstererek tohumlanmıştır. Koç altına alınan koyunların %87.5'i gebe kalarak doğum yapmıştır. Doğum yapan koyunların %50'i ikiz doğurmuştur. Kuzulama oranı % 131.25 olarak ve bir doğuma düşen ortalama kuzu sayısı 1.50 olarak tespit edilmiştir.

Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunların ise % 97.4'ü östrus göstererek tohumlanmıştır. Tohumlama için ayrılan koyunların gebelik oranı % 88.89 ve doğum oranı ise % 77.78 olarak tespit edilmiştir. Doğuran koyunların % 42.86'sı tek, % 57.14'ü ise ikiz doğum yapmıştır. Kuzulama oranı % 122.22 olarak ve bir doğuma düşen ortalama kuzu sayısı da 1.57 olarak bulunmuştur. Tablo.2'de de görüleceği gibi her iki genotip grubuna ait döl verimi ile ilgili değerler arasında istatistiki bir farklılık saptanamamıştır.

Laktasyonun değişik dönemlerinde her iki genotip grubuna ait süt verimleri, laktasyon süt verimi, laktasyon süresi, ortalama günlük süt verimi ve sütte yağ oranları Tablo.3'de verilmiştir. Kıvırcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunlar en fazla süt verimine (928.57g ve 1015g) laktasyonun 75.gününde ulaşmışlardır.

Laktasyon süt verimi, laktasyon süresi, günlük süt miktarı ve sütte yağ oranı; Kıvırcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunlarda sırasıyla 94.98 kg, 171.36 gün, 545.17 g ve % 5.47 ; Sakız x Morkaraman (F1) melezlerinde ise aynı sıra ile 103.48 kg, 175.29 gün, 583.81 g ve % 6.14 olarak tespit edilmiştir.

Her iki genotip grubu arasında süt verim özellikleri yönünden istatistiki olarak önemli bir fark tespit edilememiştir.

Araştırmadaki koyunlarda kuzulama tipine göre laktasyon süt verimi, laktasyon süresi ve günlük süt miktarı özellikleri ile ilgili değerler Tablo.4'de verilmiştir. Laktasyon süt verimi, laktasyon süresi ve günlük süt miktarı; tek ve ikiz doğuran Kıvırcık x Morkaraman (F1) melezi koyunlarda sırasıyla 113.07 ve 76.89 kg, 181.50 ve 161.21 gün ve 617.56 ve 472.77 g; tek ve ikiz doğuran Sakız x Morkaraman (F1) melezi

koyunlarda aynı sıra ile 126.51 ve 86.21 kg, 186.83 ve 166.63 gün ve 674.66 ve 515.66 g olarak bulunmuştur.

Her iki genotip grubunda da tek doğuran koyunların ikiz doğuran koyunlardan daha yüksek süt verim özellikleri değerlerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu üstünlük Kıvırcık x Morkaraman (F1)

melezi koyunların laktasyon süt verimi ve günlük süt miktarı (P<0.01), laktasyon süresi (P<0.05); Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunların laktasyon süt verimi, laktasyon süresi ve günlük süt miktarı (P<0.01) değerlerinde istatistiki olarak önemli bulunmuştur.

**Tablo 2.** Genotip gruplarında başlıca dölverimi özelliklerine ilişkin değerler.

Özellikler	Kıvırcık x Morkaraman (F1)	Sakız x Morkaraman (F1)	Khi-kare değeri
Koç Altı Koyun Sayısı	16	18	
%	100	100	
Östrus Gösteren Koyun Sayısı	15	17	0.768
%	93.5	97.4	ÖD
Gebe Kalan Koyun Sayısı	14	16	0.016
%	87.5	88.89	ÖD
Abort Yapan Koyun Sayısı	-	2	4.000
%	-	11.11	*
Doğuran Koyun Sayısı	14	14	0.545
%	87.5	77.78	ÖD
Tek Doğuran Koyun Sayısı	7	6	0.142
%	50	42.86	ÖD
İkiz Doğuran Koyun Sayısı	7	8	0.142
%	50	57.14	ÖD
Kuzu Verimi Sayısı	21	22	0.426
%	131.25	122.22	ÖD
Bir Doğuma Ortalama Kuzu Sayısı	1.50	1.57	

\*: P<0.05, ÖD: Genotip grup ortalamaları arası fark önemli değil.

**Tablo 3.** Genotip gruplarının laktasyonun değişik dönemlerindeki süt verimi, laktasyon süt verimi, laktasyon süreleri, günlük süt verimi ve yağ oranları.

Özellikler	Kıvırcık x Morkaraman (F1)			Sakız x Morkaraman (F1)			U Değeri
	n	x	Sx	n	x	Sx	
15.Gün (g)	14	325.36	24.20	14	349.29	23.15	83.5 ÖD
30.Gün (g)	14	459.29	35.80	14	480.71	29.27	76.0 ÖD
45.Gün (g)	14	624.29	43.90	14	652.50	38.65	88.0 ÖD
60.Gün (g)	14	813.57	56.24	14	816.43	49.35	91.5 ÖD
75.Gün (g)	14	928.57	58.07	14	1015.71	57.32	77.5 ÖD
90.Gün (g)	14	820.00	61.53	14	913.57	58.02	78.5 ÖD
105.Gün (g)	14	648.57	55.51	14	738.21	53.81	73.5 ÖD
120.Gün (g)	14	468.57	44.63	14	550.00	46.41	72.0 ÖD
150.Gün (g)	13	326.15	37.50	14	386.79	36.45	63.5 ÖD
180.Gün (g)	10	205.50	31.29	12	269.17	33.83	40.5 ÖD
210.Gün (g)	6	159.17	17.44	7	203.57	24.17	12.0 ÖD
240.Gün (g)	1	140.00	--	3	133.33	8.82	1.0 ÖD
LSV (kg)	14	94.98	6.89	14	103.48	6.80	78.0 ÖD
LS (kg)	14	171.36	4.45	14	175.29	3.72	88.5 ÖD
GSM (g)	14	545.17	27.76	14	583.81	26.76	77.5 ÖD
SYO (%)	14	5.97	1.12	14	6.14	0.98	64.5 ÖD

LSV: Laktasyon Süt Verimi, LS: Laktasyon Süresi, GSM: Günlük Süt Miktarı, SYO: Sütte Yağ Oranı, ÖD: Genotip grup ortalamalar arası fark önemli değil.

**Tablo 4.** Genotip gruplarında kuzulama tipine göre süt verim özellikleri.

Özellikler	n	Laktasyon Süt Verimi			Laktasyon Süresi			Günlük Süt Verimi		
		x	Sx	U	X	Sx	U	x	Sx	U
Kıvrıcık Tek x (F1)	7	113.07	7.48	**	181.50	3.90	*	617.56	30.82	**
Morkaraman İkiz	7	76.89	6.39	4.0	161.21	6.03	6.5	472.77	25.32	3.0
Sakız Tek x (F1)	6	126.51	7.45	**	186.83	5.11	**	674.66	24.29	**
Morkaraman İkiz	8	86.21	4.58	1.0	166.63	2.47	3.0	515.66	21.52	2.0

U: U değeri, \*: (P<0.05), \*\*: (P<0.01).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmada döl verimi özelliklerinden gebelik oranı her iki genotipte yakın değerler göstermiştir. Kıvrıcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için elde edilen değerler (% 87.5 ve 88.9); Morkaraman (5, 10), Hampshire Down x Kıvrıcık (F1) melezi ve Kıvrıcık (11), Kangal-Akkaraman (10), İmroz (12), Kıvrıcık ve Sakız (16) koyunları için bulunan değerlere benzerlik gösterirken, Sakız x Kıvrıcık (F1) melezi (9) ve Morkaraman (16) koyunları için bildirilen değerlerden yüksek bulunmuştur.

Kıvrıcık x Morkaraman (F1) melezi koyunları için bulunan doğum oranı değeri (% 87.5); Morkaraman (5, 6, 10), Hampshire Down x Kıvrıcık (F1) melezi, Kıvrıcık (11), Kangal-Akkaraman (10), İvesi, Kıvrıcık, Sakız ve Ödemiş (13) koyunları için bildirilen değerlere benzer, Sakız (7), Morkaraman (16) ve Sakız x Kıvrıcık (F1) melezi (9) koyunları için bildirilen değerlerden yüksek bulunmuştur.

Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için elde edilen doğum oranı değeri (% 77.78); Morkaraman (5, 6, 10, 16), Sakız x Kıvrıcık (F1) melezi (9), Hampshire Down x Kıvrıcık (F1) melezi (11), Kangal-Akkaraman (10) ve Sakız (16) koyunları için bulunan değerlere benzerlik gösterirken, Sakız (7) koyunları için bildirilen değerlerden yüksek, İmroz (12), İvesi, Kıvrıcık, Sakız ve Ödemiş (13) ve Kıvrıcık (16) koyunları için bildirilen değerlerden düşük bulunmuştur.

İkiz doğum oranı olarak Kıvrıcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için elde edilen değerler (% 50 ve 57.14); Morkaraman (7,13), Hampshire Down x Kıvrıcık (F1) melezi, Kıvrıcık (11), Kangal-Akkaraman (10), İmroz (12), İvesi ve Kıvrıcık (13) koyunları için bildirilen değerlerden yüksek, Morkaraman (8) ve Sakız ve Ödemiş (13) koyunları için bulunan değerlerden düşük, Sakız (7, 16) ve Sakız x Kıvrıcık (F1) melezi (9) koyunları için tespit edilen değerlere benzerlik göstermiştir.

Kıvrıcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için elde edilen kuzulama oranı değerleri (% 131.25 ve 122.22); İmroz (12) koyunları için verilen değere benzerlik gösterirken, Morkaraman

(5, 10), Kangal-Akkaraman (10) koyunları için bildirilen değerlerden düşük bulunmuştur.

Kıvrıcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için bulunan bir doğuma ortalama kuzu sayısı değerleri (1.50 ve 1.57); Sakız (10, 15), Sakız x Kıvrıcık (F1) melezi (9) koyunları için bildirilen değerlere benzer, Morkaraman (5,6,10), Kangal-Akkaraman (10), İvesi, Kıvrıcık ve Ödemiş (13) koyunları için verilen değerlerden yüksek, Morkaraman (8) koyunları için bulunan değerlerden düşük tespit edilmiştir.

Süt verimi değerlerinden laktasyon süt verimi değeri bakımından Kıvrıcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için bulunan (94.98 ve 103.48 kg) değerler; Morkaraman (5) koyunları için bildirilen değerlere benzerlik gösterirken, Morkaraman (6,10,14), Kangal-Akkaraman (10), Kıvrıcık (1,13), Texel x Kıvrıcık (F1) melezi (17) koyunlarına ait değerlerden yüksek, Morkaraman (8), İvesi, Sakız ve Ödemiş (13), Sakız (15) koyunları için bildirilen laktasyon süt verimi değerlerinden düşük bulunmuştur.

Kıvrıcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için bulunan laktasyon süresi değerleri (171.36 ve 175.29 gün); Morkaraman (6,10,14), Kangal-Akkaraman (10) ve İvesi (14) koyunlarına ait değerlerden yüksek, İmroz (12) koyunlarına ait değerlerden düşük ve Morkaraman (5, 8), Kıvrıcık ve Texel x Kıvrıcık (F1) melezi (17) ve Sakız (15) koyunları için bildirilen laktasyon süresi değerlerine benzerlik göstermektedir.

Kıvrıcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için tesbit edilen günlük süt miktarı değerleri (545.17 ve 583.81 g); İvesi (13,14), Sakız (13,15), Ödemiş (13) koyunlarına ait değerlerden düşük bulunurken, Morkaraman (5,14), Kıvrıcık (13) koyunları için bildirilen günlük süt verimi değerlerine benzerlik göstermiştir. Laktasyonun 75.gün kontrolünde elde edilen pik süt verimi, bazı araştırmalardaki (5, 6) pik süt verimi dönemine benzerlik göstermiştir.

Sütte yağ oranı bakımından Kıvrıcık x Morkaraman ve Sakız x Morkaraman (F1) melezi koyunları için bulunan değerler (% 5.97 ve 6.14); Morkaraman (14), Kangal-Akkaraman (10), İvesi (14) koyunları için bulunan değerlere benzerlik gösterirken, Morkaraman (10), Kıvrıcık ve Texel x Kıvrıcık (F1)

melezi (17) koyunları için bildirilen değerlerden düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; Kıvrıcık ve Sakız gen kaynaklarından yararlanılarak Morkaraman koyunların döl ve süt verim düzeylerinin geliştirilebileceği kanaatine varılmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Ünal N, Akçapınar H: Dünyada ve Türkiye’de Koyun Islah Çalışmaları. Türk Veteriner Hekimliği Dergisi. 8(2): 18-26, (1996).
2. Akçapınar H: Türkiye Koyunculunun Geleceği Hakkında Görüşler. Türk Veteriner Hekimliği Dergisi. 8(2): 15-17, (1996).
3. Aydoğan M, Akçapınar H: Ost Friz x Kıvrıcık F1 Melezi Koyunların Orta Anadolu Şartlarında Döl verimi ve Süt Verimi Özellikleri. Lalahan Hay. Arş. Derg. 27:1-4 (1987).
4. Akçapınar H: Koyun Yetiştiriciliği. Medisan Yayınevi, No:8, (1994).
5. Özbeç O, Akcan A: Akkaraman, Morkaraman ve İvesi Koyunlarının Yarı-Entansif Şartlardaki Verim Performansı, I.Döl ve Süt Verim Özellikleri. S.Ü. Vet. Fak. Vet. Bil. Derg. 16(1): 23-28, (1999).
6. Yalçın BC: Türkiye’de Koyun Islahı Alanındaki Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. VI. Bilim Kongresi, Vet. ve Hay. Arş. Grubu Tebliğleri. TÜBİTAK Yayınları, No:389, (1978).
7. Çörekçi Ş, Evrim M, Altınel A, Demir H, Güneş H: Sakız ve İmroz Koyunlarının Patolojik Nedenli Dölverim Yetersizliklerinin Sezon dışı Tohumlama Yoluyla Giderilmesi Olanakları Üzerinde Çalışmalar. İ.Ü. Vet. Fak. Derg. 21(8): 81-98, (1994).
8. Akçapınar H, Aydın İ, Kadak R: Morkaraman Koyunlarının Erzurum’da Özel Bir İşletmede Kuzu ve Süt Verimleri. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 31(1): 114-127, (1984).
9. Altınel A, Evrim M, Deligözöçlü F, Özcan M, Güneş H: Kıvrıcık, Sakız ve Alman Siyah Başlı Koyun Irkları Arasında Yapılacak Melezleme Yoluyla Döl ve Et Verim Özelliklerinin Geliştirilmesi. I. Kıvrıcık Koyunlarda Döl Verimi, Sakız x Kıvrıcık (F1) Kuzularda Yaşama Gücü ve Büyüme Özellikleri. Hay. Arş. Derg. 4(1): 29-33, (1994).
10. Akçapınar H, Kadak R, Odabaşıoğlu F: Morkaraman ve Kangal-Akkaraman Koyunlarının Döl Verimi ve Süt Verimi Üzerinde Karşılaştırmalı Araştırmalar. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 29(3-4): 379-391, (1982).
11. Bulmuş S, Demir H: Hampshire Down x Kıvrıcık Melezlemesi Yoluyla Kaliteli Kesim Kuzuları Elde Edilmesi İmkanları Üzerinde Araştırmalar. İ.Ü. Vet. Fak. Derg., 21(1): 99-116, (1995).
12. Yalçın BC, Özcan H, Evrim M, Altınel A: İmroz Koyun Irkının Yarı-Entansif Koşullardaki Verim Performansı. II. Döl Verimi, Süt Verimi ve Yapağı Özellikleri. İ.Ü. Vet. Fak. Derg. 6(1/2): 11-21, (1980).
13. Sönmez R, Kızılay E: E.Ü. Ziraat Fakültesi Menemen Uygulama Çiftliğinde Yetiştirilen İvesi, Kıvrıcık, Sakız ve Ödemiş Koyunlarının Verimle İlgili Özellikleri Üzerinde Mukayeseli Bir Araştırma. Ege Üniv. Zir. Fak. Derg. 9(1): 3-51, (1972).
14. Macit M, Aksoy A: Atatürk Üniversitesi Tarım İşletmesinde Yetiştirilen İvesi ve Morkaraman Koyunlarının Yarı Entansif Şartlarda Bazı Önemli Verim Özellikleri Bakımından Karşılaştırılması. Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences: 20: 465-470, (1996).
15. Akcan A, Çımar K, Özbeç O, Aydoğan M, Çetin O: Antalya Boztepe’de Yetiştirilen Sakız Sürüsünde Bazı Verim Özelliklerinin İncelenmesi: Doğa, Tr. Vet. ve Hay. Derg. 12(2): 99-114, (1988).
16. Başpınar H: Türkiye’deki Başlıca Koyun Irklarının Yarı-Entansif Koşullardaki Döl, Süt ve Yapağı Verim Performansları Üzerinde Mukayeseli Bir Araştırma. İ.Ü. Vet. Fak. Derg. 11(2): 43-46, (1975).
17. Özcan H, Akı T, Türker F: Kıvrıcık ve (Texel x Kıvrıcık) F1 Melezlerinde Süt Verimi. TÜBİTAK V. Bilim Kongresi. 229-235, (1975).
18. Düzgüneş O: İstatistik Metodları. A.Ü. Zir. Fak. Yay. No: 578, (1975).

### Yazışma Adresi:

Orhan Özbeç  
Fırat Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Zootekni Anabilim Dalı  
ELAZIĞ-TÜRKİYE



## Effect of programmed feed intake on performance, economic value, and ruminal fermentation of growing lambs

Kazım Şahin Talat Güler Nurhan Şahin I. Halil Çerçi

*Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE*

**Abstract:** This experiment was conducted to determine the effects of ad libitum and programmed feed intake according to meeting the nutrient requirement of lambs on average daily gain, feed efficiency, profit margins, and ruminal fermentation of growing lambs. Twenty two lambs approximately 6 mo old (averaging 31 kg) were used in a randomized design. Lambs were offered ad libitum access to feed (Control Group) and were limit-fed according to meeting nutrient requirement (Treatment Group). At the termination of the study, ruminal fluid was collected 0, 2, and 4 h after feeding for 3 d. Feed efficiency improved in the treatment group. However, average daily gain was not different between groups. Programmed feed intake at levels being able to meet the nutrient requirement decreased the cost of 1 kg live weight gain. Ruminal pH and ammonia concentrations were similar for both groups. Concentrations of acetate, propionate, and butyrate were not affected by feeding methods. The results of this investigation indicate that programmed feed intake according to meeting the nutrient requirement of lambs was reduced cost of 1 kg live weight gain.

**Key Words:** Programmed feed intake, Performance, Profit, Ruminal fermentation.

### Toklularda programlı yem tüketiminin performans, ekonomik değerlilik ve ruminal fermantasyon üzerine etkisi

**Özet:** Bu çalışma, tokluların besin madde ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde düzenlenen programlı yem tüketimi ile ad libitum yem tüketiminin canlı ağırlık artışı, yemden yararlanma, kâr marjini ve ruminal fermantasyon üzerine etkisini belirlemek amacıyla yürütülmüştür. Araştırmada, yaklaşık 6 aylık (ortalama 31 kg) 22 toklu tesadüfî deneme düzeninde kullanılmıştır. Toklular ad libitum (Kontrol Grubu) ve besin madde ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde sınırlı (Deneme Grubu) yemleme programlarına göre beslenmişlerdir. Araştırma sonunda, yemlemeden önce ve yemlemeden sonra 2 ile 4. saatlerde üç gün boyunca rumen sıvısı örnekleri alınmıştır. Deneme grubunda yemden yararlanmada iyileşme gözlenirken, canlı ağırlık artışında gruplar arasında bir farklılık tespit edilmemiştir. Besin madde ihtiyacını karşılayacak düzeydeki programlı yem tüketimi 1 kg canlı ağırlık artışının maliyetini azaltmıştır. Rumen sıvısı pH değeri ve amonyak konsantrasyonu gruplarda benzerlik göstermiştir. Yemleme metotları ile asetik, propiyonik ve bütirik asit konsantrasyonları etkilenmemiştir. Sonuç olarak tokluların besin madde ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde düzenlenen programlı yem tüketimi 1 kg canlı ağırlık artışının maliyetini azaltmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Programlı yem tüketimi, Performans, Kâr, Ruminal fermantasyon.

### INTRODUCTION

Lambs are usually fed ad libitum to increase performance, especially, rate of daily gain in farms. The performance is affected directly by cost of feed. On the other hand, it is known that ad libitum intake has reduced feed efficiency as a result of digestive disturbances (1-4). Depending on this, feed intake may fluctuate greatly. Nevertheless, Glimp et al. (5) have reported that sheep restricted for 85 and 92.5% of ad libitum intake had daily weight gains similar to those of sheep allowed ad libitum access to feed. They observed

that restricting feed intake improved feed efficiency. Similar results were reported for steers (6, 7). Old and Garreta (6) reported that there was 20% improvement in feed efficiency by steers as feeding 85% of ad libitum. There are several reasons for the improvement of feed efficiency. For example, restricting feed intake may reduce fat deposition and digestibility may be increased (8). It is known many researches (2-5) that are about restricting feeding or the effect of limit feeding on digestibility or performance. But, animals in those studies, (5-7) were fed ad libitum and restricting intake of the different levels of ad libitum (75, 85, 90,

92.5 %) not limiting according to nutrient requirement of lambs.

Therefore, the objective of the present study was to determine the effect of programming feed intake according to meeting the nutrient requirement of lambs and ad libitum intake on average daily gain, feed efficiency, economic value, and ruminal fermentation.

## MATERIALS AND METHODS

### *Animals*

Total twenty two lambs (averaging 31 kg initially, 6 mo old) eleven lambs were used in the experiments approved by the Veterinary Control and Research Institute of Agriculture Ministry. At the beginning of the study, lambs were treated for internal and external parasites and vaccinated against enterotoxemia and infectious necrotic hepatitis. Animals were allocated to two groups in a completely randomized design.

### *Dietary Treatments*

Dietary treatments consisted of feeding intake level. One group was fed ad libitum (Control Group) and the other was limit-fed programming feed intake according to meeting the nutrient requirement of lambs (Treatment Group). Water was available ad libitum. The dry matter intake level for lambs was indicated to have been 1368 g (9) at the programmed feed intake group. The diet was formulated using NRC (10) guidelines. Ingredients composition and chemical analysis of the experimental diet is summarized in Table 1.

### *Growth Measures*

Animals were fed twice daily (08.00 h and 17.00 h) as group during the experiment and forage mixed feed were given together. Lambs were weighed at the start of the experiment for initial weight and were weighed at 14 d intervals to monitor performance. All lambs were weighed between 08.00 h and 09.00 h before feeding and weights were taken at the same time each day without withholding feed or water. Average daily feed consumption for ad libitum group was measured and feed efficiency was calculated for both the groups. The experiment was carried out for 70 days.

### *Ruminal Fluid Samples Collection*

Samples of ruminal fluid, for measurement of pH, ammonia, and VFA (Volatil Fatty Acids) were taken just prior to the 8.00 feeding and 2, 4 h after feeding for 3 d at the termination of the study. Ruminal fluid was collected by stomach tube using a metal strainer. The pH was measured immediately using a portable pH meter. Then, samples were centrifuged at 10.000xg for 15 min and a portion of the supernatant fluid was

acidified with 25% (wt/vol) metaphosphoric acid and analyzed for ammonia concentration. On the other hand, 4.5 ml supernatant was transferred into a glass tube with 0.5 ml of metaphosphoric acid. The tubes were stored at -20 °C for later VFA analysis.

### *Economic Analysis*

Profit estimates for each group were calculated from total feed intake, feed cost, and daily gain data as follows:

Cost of total feed intake, \$/ per (70 d) = Total feed intake(kg/animal) x cost of feed, \$/kg

Cost of feed of 1 kg live weight gain, \$ = Cost of total feed intake, \$ (70 d)/ total live weight gain, kg

Net Profit, \$ = Cost of feed of 1 kg live weight gain for ad libitum group (Control Group), \$ - Cost of feed of 1 kg live weight gain for programmed group (Treatment Group).

### *Chemical Analysis*

Chemical composition of diet samples were analyzed after grinding using AOAC (11) procedures, and crude fiber was determined by the methods of Crampton and Maynard (12). Ruminal ammonia concentration was determined by a spectrophotometry procedure as described by Annino (13). Ruminal fluid centrifuged was filtered and analyzed for VFA as described by Ottenstein and Bartley (14) using Gas Chromatography on a 439 series (Hewlett Packard).

### *Statistical Analysis*

Differences between groups for growth performance and ruminal fermentation criteria were determined by PROC TTEST using the procedures of SAS. Differences for ruminal criteria data with time after feeding were analyzed by PROC ANOVA and Duncan multiple-range test using the procedures of SAS (15).

## RESULTS AND DISCUSSION

Lambs performance and economic analysis of data are shown in Table 2. Initial and final weights for ad libitum and programming feed intake groups respectively were obtained as 31.43, 31.83 and 50.19, 49.76 kg, in weights. Average dry matter intake during the period from 0 to 70 days was 1565 and 1368 g/d per lamb for ad libitum feed intake and programmed feed intake group. The difference between groups was statistically significant ( $P < 0.01$ ). but average daily gains were found as 275.23 and 274.61 g in the groups, respectively. Daily gain was similar in the groups, though feed intake level was different. It can be that the results of the present study are not compatible with other studies. Likewise, Hicks et al. (16) reported that live weight gains were reduced by 7.4% with the

programmed feeding. The differences may result from the feed intake levels.

The programmed feed intake improved feed efficiency according to the ad libitum group and the feed efficiency was 5.68 and 4.98 in groups, respectively. Improvement in the feed efficiency could be due to the improved diet digestibility. Several sheep studies (1, 17, 18) indicated that restricting intake to different levels increased diet digestibility. Murpy et al. (19) reported that restricted feeding of diets in percentage of concentration led to linear improvements in dry matter, organic matter, acid detergent fiber and neutral detergent fiber digestibility. Other reasons for the improvement of feed efficiency were reduced daily variation in feed intake with the programmed feeding. For example, Zinn (20) reported that animals with ad libitum access to feed wide daily fluctuations in feed intake, which may result in digestive disturbances and decreased feed utilization and feed efficiency was improved by the programmed feed intake. Hicks et al. (7) reported that the feed efficiency was improved during the trial by controlled feeding of steers. Hicks et al. (7) also reported that feed efficiency was improved with programmed feeding. This is in agreement with the present study.

The increase in feed efficiency of the present study was greater than that reported by Glimp et al. (5). However, they reported that feed efficiency was similar to the 90% and the 72.5% concentrate diets fed ad libitum and the feed efficiency was improved by the 92.5% restricted intake treatment and restricted of feed to 85% of ad libitum tended to improve feed efficiency over the ad libitum. The results of the study were not similar to the present study. In the present study, lambs were fed with the programmed feed intake at levels which meet the nutrient requirement. Hicks et al. (7), reported that feed efficiency was 4.8% poorer in the final 84 of trial, but was improved by 14% during the second half of the trial by the controlled feeding of steers. This is in agreement with the present study. On the other hand, Zinn (20) reported that the feed efficiency was improved 4.3% by programmed feed intake.

Comparisons among the groups were especially made with respect to economics of the feed intake. The economic coefficients assumed for lambs as feedstuff were based on the average feed prices in Elazığ. The price of feed per kg was 0.18 \$. The average total feed intake in ad libitum and programmed feed intake groups was 109.55 and 95.75 kg during treatment of period per lamb. The cost of total feed intake was 19.72 \$ and 17.24 \$ per lamb, respectively. The average total gains were 19.26 kg and 19.22 kg in the groups, respectively. There was a difference between the groups in feed cost of 1 kg live weight gain. Net profit in feed cost of 1 kg live weight gain was 0.13 \$ between the groups. The reason for improving the

economic value with the programmed feed intake was to feed intake level or improve feed efficiency. The difference in feed consumption was 13 kg per lamb during treatment ( $P<0.01$ ) which is equalvalent to 2.48 \$.

**Table 1.** Composition of diet fed to lambs (DM basis).

Item	%
Hay	17.12
Barley	64.81
Soybean meal	15.94
Limestone	1.45
Salt	0.35
Dicalcium phosphate	0.03
Mineral + Vitamins mix *	0.30
Chemical analysis, % DM basis	
Dry matter	88.70
Ash	6.20
Organic matter	82.50
Crude fiber	13.00
Crude protein	14.50
Ether extract	1.82
ME, kcal/kg	2510

\*: Provided : 12000000 IU Vit A, 2400000 IU Vit D3, 30000 mg Vit E, 2000 mg K3, 2000 mg B1, 6000 mg B2, 3000 mg B6, 15 mg B12, 8000 mg Cal. D. Panth. 40000 mg Nicotin amid, 800 mg folic acid, 50 mg biotin, 125 000 mg Cholin chloride, 80000 mg Mn, 40000 Fe, 60000 mg Zn, 5000 mg Cu, 500 mg Co, 2000 mg I, 150 mg Se, 10000 mg antioxidant.

Ruminal pH was unaffected by feeding methods ( $P>0.05$ ), whereas, there was decrease by time of sampling in both groups. Average ruminal pH was higher in the programmed feed intake group than ad libitum group ( $P>0.05$ ). Ruminal pH was decreased with time after feeding in both groups. Average ruminal ammonia concentrations were similar for lambs fed ad libitum and programmed feeding at levels meet the nutrient requirements ( $P>0.05$ ), whereas, the ammonia concentrations decreased by time of sampling in both the groups ( $P<0.01$ ).

Concentrations of acetate, propionate and butyrate were not affected for lambs fed ad libitum and the programmed feed intake level ( $P>0.05$ ). The concentrations of acetate and butyrate decreased, whereas, the concentrations of propionate increased in time after sampling ( $P<0.01$ ).

Hart and Glimp (21) and Galyaen et al. (22) observed the similar results in the feed intake level of lamb diets. These results agree with our results. Such that Hart and Glimp (21) reported that ruminal pH, ammonia, and VFA levels were similar for different levels of intake and fermentation criteria were affected in time after feeding.

**Table 2.** Effect of feeding methods on performance of growing lambs (n=11).

Item	Control	Treatment	SEM	P
No. of lambs	11	11	11	-
Days fed	70	70	-	-
Initial live wt,kg	31.43	31.83	0.42	NS
Final live wt, kg	50.19	49.76	3.55	NS
DMI, g/d	1565	1368	0.06	**
Daily gain, g				
0-14	305.89	301.84	4.13	NS
14-28	294.23	292.16	3.67	NS
28-42	283.44	282.10	2.15	NS
42-56	230.81	234.21	5.34	NS
56-70	261.28	258.84	6.40	NS
Overall	275.23	274.61	2.88	NS
Feed/gain	5.68	4.98	-	-
Total gain, kg/per animal	19.26	19.22	0.42	NS
Total feed consumed, kg/per animal	109.55	95.75	0.78	*
Ration cost, \$/kg	0.18	0.18	-	-
Tot. Feed intake cost, \$/per animal	19.72	17.24	-	-
Feed cost of kg live weight gain, \$	1.02	0.89	-	-
Net profit, \$/per animal		0.13		

NS: P>0.05, \*: P<0.05, \*\*: P<0.01.

**Table 3.** Effect of feeding methods on ruminal fermentation of growing lambs (n=11).

Item	Control	Treatment	SEM
PH	5.98	6.07	0.11
Ammonia,mg/dl	3.84	4.23	3.43
VFA, mol/100 ml			
Acetate	61.60	59.83	3.12
Propionate	18.64	22.59	3.00
Butyrate	8.00	6.13	2.42

P>0.05

As it can be summarized from the results discussed above that the programming of feed intake to meet the nutrient requirement of lambs improved more feed efficiency and reduced the feed cost of 1 kg live weight gain. On the other hand, ruminal fermentation criteria was not affected by the feeding methods.

**Table 4.** Effect of time after feeding on ruminal fermentation (n=11).

Item	Control				P	Treatment				P
	Time after feeding (h)					Time after feeding (h)				
	0	2	4	SEM		0	2	4	SEM	
Ph	6.10 <sup>a</sup>	5.68 <sup>b</sup>	5.60 <sup>b</sup>	0.05	**	6.00 <sup>a</sup>	5.55 <sup>b</sup>	5.50 <sup>b</sup>	0.07	**
Ammonia,mg/dl	4.18 <sup>a</sup>	3.22 <sup>b</sup>	3.34 <sup>b</sup>	0.45	**	4.44 <sup>a</sup>	3.96 <sup>b</sup>	3.99 <sup>b</sup>	0.52	**
VFA, mol/100 ml										
Acetate	63.12 <sup>a</sup>	61.22 <sup>b</sup>	60.12 <sup>b</sup>	0.09	**	60.12 <sup>a</sup>	58.82 <sup>b</sup>	58.13 <sup>b</sup>	0.06	**
Propionate	16.10 <sup>b</sup>	22.14 <sup>a</sup>	23.14 <sup>a</sup>	1.88	**	20.12 <sup>b</sup>	22.14 <sup>a</sup>	22.18 <sup>a</sup>	0.11	**
Butyrate	7.16 <sup>b</sup>	8.22 <sup>a</sup>	8.53 <sup>a</sup>	0.24	**	6.10 <sup>b</sup>	7.58 <sup>a</sup>	7.85 <sup>a</sup>	0.13	**

a, b, c: Means in the same row with different superscripts differ ( P<0.05), \*\*: P<0.01.

## REFERENCES

- Graham N McC, Searle TW: Balances of energy and matter in growing sheep at several ages, body weights, and planes of nutrition, Aust. J.Agric. Res. 23: 97, (1972).
- Zinn RA, Owens FN: Influence of feed intake level on site of digestion in steers fed a high concentrate diet, J.Anim.Sci. 56: 471, (1983).
- Owens F.N, Raney RY, Tremblay JC: Influence of feed intake level and roughage source on small intestinal starch digestion and passage time in steers, J.Anim. Sci. 63: (Suppl. 1): 422(Abst.), (1986b).
- Zinn RA, Adam CF, Tamayo MS: Interaction of feed intake level on comparative ruminal and total tract digestion of dry-rolled and steam-flaked corn, J.Anim. Sci.73: 1239, (1995).

5. Glimp HA, Hart SP, Von Tungeln D: Effect of altering nutrient density (concentrate to roughage ratio) and restricting energy intake on weight, efficiency and composition of growing lambs, *J.Anim.Sci.* 67: 865, (1989).
6. Old CA, Garrett WN: Effect of energy intake on energetic efficiency and body composition of beef steers differing in size at maturity, *J.Anim. Sci.*65: 1371, (1987).
7. Hicks RB, Owens FN, Gill DR, Martin JJ, Strasia CA: Effect of controlled feed intake on performance and carcass characteristics of feedlot steers and heifers, *J. Anim. Sci.* 68:233, (1990).
8. Peter AP: The moorman energy-controlled grower program.Symposium Proc.: Feed intake by beef cattle, Oklahoma State Universty.MP-121:302, (1987).
9. Meyer H, Bronsch K, Leisbetseden J: Supplemente zu vorlesungen und übungen in der tierernahrung, Verlag Sprungmann, Hannover, 1+245, (1984).
10. NRC: Nutrient Requirements of Sheep (6<sup>th</sup> Ed.), National Academy Press, Washington,DC (1985).
11. Association of Official Analytical Chemists International, Official Methods of Analysis (15<sup>th</sup> Ed.). AOAC., Arglinton, VA (1990).
12. Crampton EW, Maynard LA: The relation of cellulosa and lignin content to nutritive value of animal feeds, *J.Nutr.* 15: 383, (1938).
13. Annino JS: Clinical Chemistry Little Brown and Co.,155, (1964).
14. Ottenstein DM, Bartley DA: Improved Gas Chromatography separation of free acids C2-C5 in dilute solutions, *Anal. Chem.* 43: 952, (1971).
15. SAS Institute, SAS® User's Guide: Statistics. SAS Institute Inc., Cary, NC. (1989).
16. Hicks RB, Owens FN, Gill DR, Martin JJ, Strasia CA: Effect of controlled feed intake on performance of feedlot steers and heifers, Oklahoma State University. MP-119:320, (1987).
17. Leaver JD, Campling RC, Holmes W: The effect of level of feeding on the digestibility of diets for sheep and cattle, *Anim. Prod.* 11:11, (1969).
18. Graham N, Searle TW: Studies of weaner sheep during and after a period of weight statis. I. Energy and nitrogen utilization, *Aust. J.Agric. Res.*26: 343, (1975).
19. Murphy TA, Loerch SC, Smith FE: Effects of feeding high-concentrate diets at restricted intakes on digestibility and nitrogen metabolism in growing lambs, *J.Anim. Sci.* 72: 1583, (1994).
20. Zinn RA: Programming feed intake to optimize performance of feedlot cattle. In. F.N. Owens (Ed.). Symposium Proceedings: Feed intake by beef cattl., Oklahoma Agric. Exp. Sta. M.P. 121:290, (1987).
21. Hart SP, Glimp HA: Effect of diet composition and feed intake level on diet digestibility and ruminal metabolism in growing lambs, *J.Anim.Sci.* 69:1636, (1991).
22. Galyaen ML, Wagner DG, Owens FN: Level of feed intake and site and extent of digestion of high concentrate diets by steers, *J.Anim. Sci.* 49:199, (1979).

**Yazışma Adresi:**

Kazım Şahin  
Fırat Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Hayvan Besleme ve Beslenme Hast. Anabilim Dalı  
ELAZIĞ-TÜRKİYE

## Gebe keçilerde serum adenzin deaminaz aktiviteleri üzerine bir çalışma

Muhammet Alan Zahit Tefik Ağaoğlu Nuri Altuğ  
Ahmet Uyar İbrahim Taşal

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu çalışmada keçilerde gebeliğin çeşitli dönemlerinde ve doğumdan sonra serum adenzin deaminaz aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır. Materyal olarak 9 adet Siirt Keçisi kullanıldı. Keçilerden aşım sonrası 21., 40., 75., 100. ve 145. günlerde ve doğumdan 10 gün sonra kan alınarak serumları çıkartıldı. Serumlar aynı gün Yüzüncü Yıl Üniversitesi merkez laboratuvarında işlenerek adenzin deaminaz aktiviteleri IU/L cinsinden belirlendi.

Keçilerde doğum sonrasında daha yüksek elde edilen adenzin deaminaz aktivitesi gebelik dönemi ilerledikçe düşmüş ve doğuma en yakın zamanda en düşük aktivite elde edilmiştir. Yukarıdaki kan alma günlerinde sırasıyla elde edilen aktiviteler 5.6, 4.59, 3.96, 2.52, 1.54 ve 7.15 IU/L olmuştur. Doğum sonu ile gebeliğin 21., 40. 100. ve 145. günlerinde elde edilen adenzin deaminaz aktiviteleri istatistiki yönden de farklı çıkmıştır ( $P < 0.001$ ).

Sonuç olarak, keçilerde gebelik döneminde serum adenzin deaminaz aktivitesinin önemli derecede düştüğü, bu düşüşün aşım sonrası 21. günden itibaren belirlenebileceği ve gebelik tanısında yararlı olabileceği ve gebeliğin ilerlemesine paralel olarak adenzin deaminaz düşüşlerinin sağlıklı bir gebeliğe işaret edebileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Keçi, Gebelik, Adenzin deaminaz.

### A study on serum adenosine deaminase activities in pregnant goats

**Abstract:** The activities of adenosine deaminase in different periods of pregnancy and after parturition were investigated in 9 goats. Blood samples were collected at days 21, 40, 75, 100, 145 of pregnancy and at day 10 after parturition. Serums were harvested from these samples and adenosine deaminase levels were assayed as IU/L.

Adenosine deaminase activity was higher after parturition but lowed during pregnancy. The lowest activity was assayed nearest the term. Activities at the sampling times were 5.6, 4.59, 3.96, 2.52, 1.54 and 7.15 IU/L, respectively. Adenosine deaminase activities were different at days 21, 40, 100, 145 and after parturition ( $P < 0.001$ ).

It was concluded that serum adenosine deaminase activities low importantly during pregnancy towards to term. Low level can be predicted as early as at day 21. This condition of this enzyme may be useful at pregnancy diagnosis and may be indicate normal pregnancies.

**Key Words:** Goat, Pregnancy, Adenosine deaminase.

### GİRİŞ

Adenzin deaminaz (ADA) adenzini inozine dönüştüren bir enzimdir (1-4). En yüksek ADA aktivitesi lenfosit ve monositlerde bulunmaktadır (5). Sığırlarda serum adenzin deaminaz ölçümlerinin lenfositosis'e sebep olan subklinik olguların tespitinde löykozun bir belirleyicisi olarak veya gelişmesi kaçınılmaz olan sığır löykozunun belirlenmesinde yararlı olacağı ifade edilmiştir (4). Hayvanların çeşitli dokularındaki ADA dağılımları farklılık göstermektedir. Dalak ve duodenumda yüksek, kan,

beyin, kaslar, pankreas ve testislerde düşük enzim aktiviteleri bulunmuştur. Kedilerin plasentasında ve akciğerlerinde kısmen yüksek enzim aktivitesi ortaya konmuştur (2). Purin metabolizmasının immun sistemde önemli bir yeri bulunmaktadır. Kısaca SCID diye isimlendirilen ağır bileşik immun yetersizlik sorunlarının otozomal resesif tiplerinin % 50'sinde ADA eksikliği bildirilmiştir. Bu tür enzim eksikliğinin özel gen transferiyle tedavisinin uygun olduğu belirtilmiştir (6). Kedi, köpek, sığır, domuz, at ve rat içinde serum ADA seviyesi en yüksek olanı kediler olmuştur. Tavşanlarda orta düzeyde enzim aktivitesi

elde edilirken, köpek, sığır, domuz, kısırak ve ratlarda kısmen düşük seviyeler elde edilmiştir. Çeşitli hastalıklardan etkilenen hayvanların serum ADA seviyelerinin normal sınırları aştığı, iyi kondüsyondaki hayvanlarda ise sabit denebilecek değerlerin korunduğu belirlenmiştir. Bu özelliklerin veteriner hekimlikte tanıya yardımcı olabileceği bildirilmiştir (7). Gebe olmayan koyunlarda Ocak-Ekim aylarında yağ dokudaki ADA aktivitesinde önemli bir değişiklik olmadığı, laktasyonda ise bir yükselme görüldüğü, gebeliğin yağ dokudaki ADA aktivitesi üzerine belirli bir etkisinin bulunmadığı belirtilirken (8), sağlıklı ineklerde gebelikte serum ADA seviyelerinin düşük çıktığı ifade edilmiştir (9, 10).

Bu çalışma, keçilerde gebeliğin belli dönemlerinde ve doğumdan sonra serum adenozin deaminaz aktivitesinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

### MATERYAL VE METOT

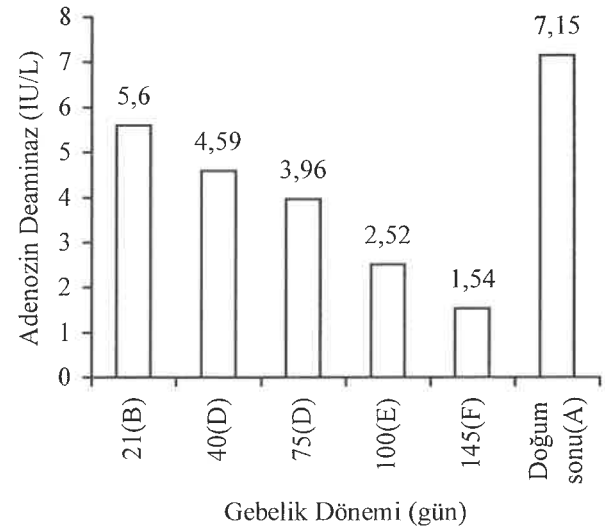
Materyal olarak 9 adet Siirt Keçisi kullanıldı. Keçilerden aşım sonrası 21., 40., 75., 100., 145. günlerde ve doğumdan 10 gün sonra kan alınarak serumları çıkartıldı. Serumlar aynı gün Yüzüncü Yıl Üniversitesi merkez laboratuvarında işlenerek adenozin deaminaz aktivite IU/L cinsinden belirlendi. Adenozin deaminaz aktivitesi modifiye Bertholet reaksiyonu ile Martinek metoduna (11) göre kolorimetrik olarak tespit edildi. Adenozin deaminaz aktivite ölçümünün prensibini substrat olarak adenozin kullanılmasıyla açığa çıkan amonyağın alkali ortamda sodyumhipoklorit ve fenol ile reaksiyona girerek koyu mavi renkli indofenol şeklini alması oluşturdu. Amonyak konstantrasyonunun değişimiyle orantılı olarak indofenol oluşumu da değişti. Bir ünite adenozin deaminaz aktivitesi 37 °C'de 60 dakika süreyle 1ml serumun amonyum nitrojeninin 1 mikrogramının serbest bırakılması olarak tanımlandı.

Bildirilen dönemlerde elde edilen adenozin deaminaz aktivite karşılaştırıldı. İstatistik analizler Harvey Paket Programında (12) yapıldı. İki den fazla grupları birbirleriyle karşılaştırmak için Duncon testi kullanıldı (13).

### BULGULAR

Keçilerde doğum sonrasında elde edilen yüksek düzeydeki adenozin deaminaz aktivitesinin gebelik dönemi ilerledikçe düştüğü izlenmiş ve doğuma en yakın zamanda en düşük değerler elde edilmiştir. Aşımından sonra 21., 40., 75., 100. ve 145. günlerde ve doğumdan sonra elde edilen adenozin deaminaz

aktivite Şekil 1'de, varyans analizleri ise Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Keçilerde gebeliğin 21., 40., 75., 100., 145. günlerinde ve doğumdan 10 gün sonra elde edilen serum adenozin deaminaz aktivite. Ayrı harflerle işaretlenen günlere ait değerler birbirinden farklı (P < 0.001).

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Farelerde ADA eksikliği olan fütüslerin bağlı oldukları plasentada da enzim eksikliği olmakta ve ağır purin metabolik rahatsızlık ve hepatosellüler bozukluk nedeniyle fütüsler ileri gelişim döneminde ölmektedirler (14). Genlerine müdahale edilerek ADA yetersiz hale getirilen fareler de perinatal olarak kaybedilmektedir. Böyle ADA eksikliği olan fütüslerin plasentalarına bir ADA geninin verilmesi ile perinatal ölümden kurtarılabilirler bildirilmiştir (15). Potent ve dönüşümsüz bir ADA inhibitörü olan 2'-deoxycoformycin'in gebeliğin 7. veya 8. günlerinde verilmesini takiben implantasyon bölgesi rezorbsiyon sahalarının belirgin olarak arttığı ifade edilmiş, antimezometrial decidua'nın, endojen ADA substratlarının implantasyon bölgesinde zararlı şekilde birikmesini önlemede koruyucu rol oynadığı belirtilmiştir (16). Trofoblast hücreleri implantasyon ve plasentasyon sürecinde önemli rol oynamaktadırlar (17). ADA, chorioallantoic plasentanın trofoblast hücrelerinde yoğunlaşmakta, embriyonik ve fetal gelişim için esas teşkil etmektedir (18). Erken postimplantasyon dönem boyunca hem maternal olarak elde edilen decidual hücrelerde hem de zigottan elde edilen trofoblast hücrelerde yüksek düzeyde ADA görülmektedir. Gebeliğin erken postimplantasyon periyodunda sadece trofoblast hücrelerde ADA

bulunması embriyo yaşamı için yeterli iken, gebelik bölgesinde hem decidua hem de trofoblast hücreler ADA yönünden yetersiz ise embriyolar erken postimplantasyon dönemde ölmektedirler. Decidua ADA'nın eksik olduğu gebelik bölgelerinde ağır purin metabolizması bozuklukları gözlenmektedir (19). Erken postimplantasyon gelişim dönemi boyunca maternal-fötal yüzü oluşturan dokulardaki ADA'nın sıkı bir şekilde ayarlandığı ifade edilmiştir (20). Gebeliğin 6-9. günlerinde antimezometrial bölgede (decidua capsularis + dev trofoblast hücreleri) ADA enzim aktivitesi

yaklaşık 200 kat artmakta fakat mezometrial bölgede düşük seviyelerde kalmaktadır. İmmunohistokimyasal boyamalar ADA'nın sekonder decidua'ya önemli şekilde lokalize olduğunu ortaya çıkarmıştır. Gebeliğin 9-13. günlerinde plasentadaki (labyrinth + bazal hücreler) ADA aktivitesi birkaç kat artmış fakat embriyoda düşük bulunmuştur. Trofoblasttaki fötal ADA plasenta için önemli olabilirken, antimezometrial decidua'daki maternal ADA'nın uterus ortamındaki embriyonun uterusu yerleşimi sırasında rol oynayabileceği bildirilmiştir (21).

**Tablo 1.** Keçilerde gebeliğin 21., 40., 75., 100., 145. günleri ve doğumdan 10 gün sonra elde edilen serum adenozin deaminaz aktivitelerinin varyans analizi.

Varyasyon Kaynakları	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F Değeri
Günler	5	187.27	37.45	77.508 <sup>xxx</sup>
Hata	48	23.19	0.48	
Genel	53	210.46		

<sup>xxx</sup> P < 0.001

İnsanlarda ADA2 allel taşıyan kadınların spontan embriyo kayıplarına karşı daha iyi korunduğu ve daha yüksek bir fertilitateye sahip oldukları (22) ve ABO kan grubu antijenlerini kapsayan hücreden hücreye etkileşimlerin implantasyonda önemli rol oynayabildiği ve ADA'nın lokal adenozin konsantrasyonlarını kontrol etmek suretiyle, başarılı implantasyon olasılıklarını etkileyen bu hücrel etkileşimleri düzenleyebileceği belirtilmiştir (23).

Koyunlarda yağ dokuda laktasyon döneminde ADA aktivitesinde bir yükselme olduğu fakat gebeliğin bu enzim üzerine belirgin bir etkisi olmadığı bildirilirken (24), gebe koyun plazmasında doğumdan önce 70-43., 42-22., 21-15., 14-8. ve 7-1. günlerdeki ADA düzeyleri arasında önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir (25). Serum ADA aktivitelerinin gebe olmayan ineklerde 123.4 ve gebe ineklerde 81.4 n.kat/litre çıktığı (10) ve sağlıklı süt ineklerinde serum ADA seviyesinin en düşük değere gebelik döneminde ulaştığı (9) ifade edilmiştir. Kadınlarda gebeliğin 1., 2., ve 3. dönemleri arasında ADA düzeyleri farklı çıkmamış ancak gebe ve gebe olmayanlar arasında önemli konsantrasyon farkları bildirilmiştir (26).

Bu çalışmada ADA düzeylerinin gebelikte azaldığı izlenmiş ve gebeliğin farklı dönemlerinde elde edilen değerler arasında önemli farklar bulunmuştur. ADA düzeyindeki azalma gebeliğin ilerlemesine paralel olmuş ve doğuma en yakın dönemde en küçük değer elde edilmiştir. İntrauterin koyun fötüsleri üzerinde yapılan bir çalışmada (27) ADA verildiğinde adenozin'in azaldığı, plazma adenozininin koyun fötüsü veya yeni doğan yavru için bir enerji durum

habercisi rolü oynayabileceği ve bu suretle oksijen temini ve oksijen talebi arasındaki dengenin devamına katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. Çalışmada gebelik ilerledikçe ADA seviyesinin düşmesi, yukarıdaki gibi fötüsün büyümesi ve enerji depolaması için adenozinin yüksek olması ihtiyacından ileri gelebilir veya bir araştırmada (26) belirtildiği gibi gebelikte hücrel bağışıklığın baskılanmasının belirleyicisi olabilir. Koyunlarda gebeliğin 50., 100., 145. günlerinde doğru orantılı olarak lösin aminopeptidaz aktivitesinin arttığı ve bunun da gebelik tespitinde önemli olabileceği belirtilmiştir (28). Keçilerde yapılan bu çalışmada aşım sonrası 21. günde ve daha sonra elde edilen ADA aktivitelerinin doğum sonrasındakinden farklı çıkması bu enzim aktivitesi ölçümlerinin erken gebelik tanısında yararlı olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, keçilerde gebelik döneminde serum ADA aktivitesinin önemli derecede düştüğü, bu düşüşün aşım sonrası 21. günden itibaren belirlenebileceği ve gebelik tanısında yararlı olabileceği ve gebeliğin ilerlemesine paralel olarak ADA aktivitesi düşüşlerinin sağlıklı bir gebeliğe işaret edebileceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Dwivedi M, Misra SP, Misra V, Kumor R: Value of Adenosine Deaminase Estimation in the Diagnosis of Tuberculous Ascites. The American Journal of Gastroenterology, 85(9): 1123-1125, (1990).
- 2- Hirschberger J, Koch S: Validation of the determination of the activity of adenosine deaminase in the body effusions of cats. Research in Veterinary Science 59: 226-229, (1995).



- 3- Hirschberger J, Koch S: Validation of an Adenosine Deaminase Assay and Its Use in the Evaluation of Body Fluids in Dogs. Veterinary Practice Publishing Company, California, (1996).
- 4- Yasuda J, Tanabe T, Hashimoto A, Too K: Adenosine Deaminase (ADA) activity in tissues and sera from normal and leukaemic cattle. *Br. Vet. J.*, 152: 485-488, (1996).
- 5- Ungerer JPI, Burger HM, Bissbort SH, Vermaak WJH: Adenosine Deaminase Isoenzymes in Typhoid Fever. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 15: 510-512, (1996).
- 6- Gülmezoğlu E, Ergüven S: İmmunoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, (1994).
- 7- Tanabe, T: Adenosine deaminase activities in the sera and tissues of animals and their clinical significance. *Jpn. J. Vet. Res.* 41(1): 52, (1993).
- 8- Vernon RG, Taylor E: Enzymes of adenosine metabolism of sheep adipose tissue: changes in activity with season, pregnancy and lactation. *Horm. Metabol. Res.* 18: 369-373, (1986).
- 9- Chikuma S: Clinicopathological studies of serum adenosine deaminase activity in cattle. *Jpn. J. Vet. Res.* 45(2): 125-126, (1997).
- 10- Synwall R, Kolb E, Grundel G, Schineff C, Schimidh U: Activity of adenosine deaminase, 5'-nucleotidase and of Mg-, Na, K- and Ca-ATPase in supernatant and homogenate of various tissues and of adenosine deaminase in the serum of cattle. *Archiv-fur-Experimentalle-Veterinarmedizin* 41(2): 147-159, (1987).
- 11- Glick D: Enzymatic methods used for diagnosis, methods of biochemical analysis. Vol. XIII, Interscience Publishers, John Wiley & Sons 344-345, (1965).
- 12- Harvey WR: Users guide for LSMLMWPC-1 version. Mixed model least squares and maximum likelihood computer program. Ohio State University, Columbus, Mimco, (1987).
- 13- Düzgüneş O, Kesici T, Gürbüz F: İstatistik Metodlar I. A. Ü. Ziraat Fak., Yayın No: 861, Ankara, (1983).
- 14- Blackburn MR, Wakamiya M, Caskey CT, Kellems RE: Tissue-specific rescue suggests that placental adenosine deaminase is important for fetal development in mice. *J. Biol. Chem.* 270(41): 23891-23894, (1995).
- 15- Blackburn MR, Datta SK, Wakamiya M, Vartabedian BS, Kellems RE: Metabolic and immunologic consequences of limited adenosine deaminase expression in mice. *J. Biol. Chem.* 271: 15203-15210, (1996).
- 16- Knudsen TB, Gray MK, Church JK, Blackburn MR, Airhart MJ, Kellems RE, Skalko RG: Early postimplantation embryo lethality in mice following in utero inhibition of adenosine deaminase with 2'-deoxycoformycin. *Teratology* 40(6): 615-626, (1989).
- 17- Shi D, Kellems RE: Transcription factor AP-2gamma regulates murine adenosine deaminase gene expression during placental development. *J. Biol. Chem.* 273(42): 27331-27338, (1998).
- 18- Shi D, Winston JH, Blackburn MR, Datta SK, Hanten G, Kellems RE: Diverse genetic regulatory motifs required for murine adenosine deaminase gene expression in the placenta. *J. Biol. Chem.* 272: 2334-2341, (1997).
- 19- Blackburn MR, Knudsen TB, Kellems RE: Genetically engineered mice demonstrate that adenosine deaminase is essential for early postimplantation development. *Development*, 124(16): 3089-3097, (1997).
- 20- Knudsen TB, Green JD, Airhart MJ, Highley HR, Chinsky JM, Kellems RE: Developmental expression of adenosine deaminase in placental tissues of the early postimplantation mouse embryo and uterine stroma. *Biol. Reprod.* 39: 937-951, (1988).
- 21- Knudsen TB, Blackburn MR, Chinsky JM, Airhart MJ, Kellems RE: Ontogeny of adenosine deaminase in the mouse decidua and placenta: immunolocalisation and embryo transfer studies. *Biol. Reprod.* 44: 171-184, (1991).
- 22- Nicotra M, Bottini N, Grasso M, Gimelfarb A, Lucarini N, Cosmi E, Bottini E: Adenosine deaminase and human reproduction: a comparative study of fertile women and women with recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 39(4): 266-270, (1998).
- 23- Lucarini N, Nicotra M, Gloria-Bottini F, Borgiani P, Amante A, Mutinelli C, Signoretti F, Torre M, Bottini E: Interaction between ABO blood groups and ADA genetic polymorphism during intrauterine life. A comparative analysis of couples with habitual abortion and normal puerperae delivering a live-born infant. *Hum. Genet.* 96(5): 527-531, (1995).
- 24- Vernon RG, Taylor E: Enzymes of adenosine metabolism of sheep adipose tissue: changes in activity with season, pregnancy and lactation. *Horm. Metab. Res.* 18(6): 369-373, (1986).
- 25- Kolb E, Lippmann R, Schwabe H, Kirbach H, Kricke A, Leo M, Wahren W, Vallentin G: The concentration of ascorbic acid, total protein, alpha-amino-N, glucose, 3-hydroxybutyrate and cholesterol and the activity of adenosine deaminase in the blood of sheep in five different periods of pregnancy and the content of ascorbic acid in 14 tissues. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 106(1): 10-14, (1993).
- 26- Jaqueti J, Martinez-Hernandez D, Hernandez-Garcia R, Navarro-Gallar F, Arenas-Barbero J: Adenosine deaminase in pregnancy serum. *Clinical Chemistry* 36(12): 2144, (1990).
- 27- Karimi A, Ball KT, Power GG: Exogenous infusion of adenosine depresses whole body O2 use in fetal/neonatal sheep. *J. Appl. Physiol.* 81(2): 541-547, (1996).
- 28- Kaya N, Bekyürek T, Utlu N, Çolak A: Gebe koyunlarda lösin aminopeptidaz aktivitesinin tayini. *Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences* 18 265-268, (1994).

**Yazışma Adresi:**

Muhammet Alan  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

## Ratlarda gıda kısıtlamasının lipit peroksidasyon ve kanın antioksidan durumuna etkisinin araştırılması

Fahri Bayıroğlu Dide Kılıçalp Recep Aslan

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Kemirgenlerde gıda kısıtlaması, sebebi tam olarak bilinmeyen bazı mekanizmalarla ömür sürelerini artırmaktadır. Bu etkinin açıklanmasında, en fazla antioksidan ve lipit peroksidasyon düzeylerinin etkileri üzerinde durulmuştur. Metabolik hızın azaltılmasına bağlı olarak, lipit peroksidasyon hasarının düşürülebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada 8 hafta süre ile % 50 gıda kısıtlaması uygulanan 6 haftalık yaşta erkek Wistar albino ratlarda, lipit peroksidasyon ve kan antioksidan düzeylerindeki değişimler gözlemlenmiştir. Deneme başlangıcı ve ilk 4 haftalık deneme süresince gözlenen parametrelerde hiçbir değişiklik görülmezken, daha sonraki günlerde deneme grubunun lipit peroksidasyon düzeyinin kontrollere göre istatistiksel önemde ( $p < 0.05$ ) azaldığı bulundu. Deneme grubu süperoksidismutaz (SOD) düzeyinde kontrollere göre istatistiksel önemde olmayan bir artış gözlemlenirken, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyinde bir değişiklik saptanmadı. Bu verilerin ışığında, deneme grubu lipit peroksidasyon düzeyindeki anlamlı azalma, metabolik hızın düşürülmesine bağlı olarak serbest radikal hasarının da azaltılabileceği görüşünü desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gıda kısıtlaması, Lipit peroksidasyon, Antioksidan.

### The effect of the food restriction on lipid peroxidation and blood antioxidant levels in rats

**Abstract:** Dietary restriction extends maximum life span in rodents by unknown mechanisms. In order to explain these effects, antioxidant and lipid peroxidation levels have been focused widely. It has been proposed that the deleterious effects of lipid peroxidation could be prevented by decreasing the metabolic rate. In this study, in 6-week-old Wistar Albino rats fed with 50% decreased food compared to the controls during 8 weeks were observed the changes of the lipid peroxidation and antioxidant levels. At the beginning and the first 4 weeks of the experiment, there was no change in the parameters being observed. However after the 4 weeks the lipid peroxidation levels of the restricted group were found to be significantly ( $P < 0.05$ ) decreased compared to the controls. Although SOD enzyme levels tended to slightly increased in the restricted group, those were not statistically significant. GSH-PX enzyme levels were not found to change during the study. These data suggest that food restriction might decrease the deleterious effects of the lipid peroxidation by reducing the metabolic rate.

**Key Words:** Food restriction, Lipid peroxidation, Antioxidant.

### GİRİŞ

Uzun bir süreden beri, gıda kısıtlamasının kemirgenlerde (rodentlerde) ortalama ve maksimum yaşam süresini artırdığı bilinmesine karşın, etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (1-5). Ayrıca gıda kısıtlamasının yaşlanmaya bağlı olarak gelişen fizyolojik işlevlerindeki kaybı önlediği ve yaşlanmayla ilgili birçok hastalıkların oluşumunu engellediği bildirilmektedir (6, 7).

Yaşlanmanın oluşumunda temel neden olarak, normal aerobik metabolizma sırasında meydana gelen serbest radikal tepkimeleri gösterilmektedir (8). Normal metabolizma sırasında moleküler oksijenin yaklaşık

%98' i oksidaz yolu tarafından tamamen suya kadar indirgenir. Diğer kalan kısmı oksijenaz yolu ile oldukça toksik olan reaktif oksijen türlerine (süperoksit, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi) çevrilir. Bu reaktif oksijen indirgenme ürünleri, hücrel ve özellikle membran yapılarında lipit ve lipit moleküllerine saldırırlar. Yaşlanma işleminin, hücrel metabolik etkinlikle ilişkili olarak ortaya çıkan, serbest radikal ürünlerinin yığımsal birikiminden kaynaklandığı belirtilmektedir (8-10). Gıda kısıtlamasının, metabolik hızı azaltarak, lipit peroksidasyonu düşürdüğü öne sürülmektedir (9-11). Oksijen metabolizmasının bu ara indirgenme ürünlerinin seviyeleri, hücrel savunma mekanizmasını oluşturan süperoksidismutaz (SOD),

katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve enzimatik olmayan (glutatyon ve  $\alpha$ -tokoferol) yakalayıcı sistemleri ile kontrol edilir. Kısıtlı beslemenin antioksidatif savunma sistemini destekleyip güçlendirdiği de bildirilmektedir (11, 12).

Bu çalışmada, gıda kısıtlaması süresince kan lipit peroksidasyon ve antioksidan düzeylerindeki zamana bağlı olarak değişimler gözlemlenmiştir.

## MATERYAL VE METOT

Çalışmada İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinden sağlanan erkek Wistar albino ratlar kullanıldı. Ratlar 3 haftalık iken alındı. Denemenin yapılacağı laboratuvar ortamına uyum (adaptasyon) sağlanması için, 6 haftalık yaşa kadar tüm ratlar standart rat yemi ile ad libitum beslendiler.

Deneme, 24-26°C oda sıcaklığında, nem oranı, %50±10 olan ve aydınlık-karanlık siklusu herbiri 12 saat olacak şekilde ayarlanan bir ortamda gerçekleştirildi. Su, deneme ve kontrol gruplarına kısıtlamaksızın ad libitum olarak verildi. Deneme ve kontrol yemleri Van Yem Sanayii A.Ş. de özel olarak yapıldı. Kontrol grubu için standart rat yemi hazırlanırken, deneme grubu için birim miktarda normalden iki kat fazla vitamin ve mineral katkısı içerecek şekilde hazırlatıldı. Böylece total gıda kısıtlaması yapılırken, vitamin ve mineral eksikliğinin oluşmaması sağlandı. Üç haftalık uyum sağlama süresi sonunda ratların ağırlıkları her grupta dengeli dağılacak şekilde rastgele deneme ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Teker teker kafeslere yerleştirilerek kontroller ad libitum beslenirken, deneme grubundaki hayvanlar ise kontrol grubunun günlük yem tüketiminin yarısı olacak şekilde beslenmeleri sağlandı. Deneme boyunca kontrollerin günlük yem tüketim kayıtları tutularak, deneme grubuna sağlanacak %50 kısıtlamalı miktarlar belirlendi. Bu şekildeki yem günde bir kez olmak üzere 17.00-18.00 saatleri arasında verildi. Deneme başlangıcında deneme grubundakilerin yem tüketimi için, bir önceki hafta kendi ad libitum tüketimlerinin yarısı esas alınırken, daha sonraları, kontrollerin tüketim miktarına göre belirlendi.

Deneme başlangıcında ve deneme süresince her iki haftada bir eter anestezisi altında kuyruk kesme yöntemiyle heparinize tüplere kan alınarak analizler gerçekleştirildi. Serbest radikallerin membranlarda doymamış yağ asidi peroksidasyonunu artırması sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit (MDA), TBARS yöntemiyle ölçülerek lipit peroksidasyon düzeyi belirlendi (13). Kan antioksidan enzimlerinden süperoksitdismutaz (SOD) tayini, pirogallol (0.2 mmol/L) otooksidasyonunun gözlenmesiyle yapıldı (14). Bir ünite Cu-Zn SOD etkinliği, pirogallol otooksidasyonunu %50' ye kadar inhibe etmek için gerekli enzim miktarı olarak tanımlandı. Glutatyon peroksidaz etkinliği tayini, Paplia-Valentin metoduna dayanılarak özel kitleri yolu ile spektrofotometrik okuma ile otoanalizörde (Technicon RAX) belirlendi (15). Lipit peroksidasyon düzeyinin belirlenmesi tüm kanda yapılırken, SOD ve GSH - Px analizleri eritrosit paketinde gerçekleştirildi. Hemogloblin tayini Sahli hemogloblinometresi yoluyla ölçüldü (16). İstatistiksel değerlendirme, minitab paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki değerlendirmeler için Varyans analizi ve Student t-testi kullanıldı.

## BULGULAR

Kontrol ve deneme gruplarının çalışma boyunca vücut ağırlık değişimleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Kontrollere kıyasla deneme grubunun vücut ağırlığında belirgin azalma gözlemlenmektedir. Yem tüketimi ile ilgili bilgiler Tablo 2'de verilmektedir. Deneme başında, boyunca ve deneme sonunda kan lipit peroksidasyon, SOD ve GSH-Px seviyeleri Tablo 3,4 ve 5' de sırasıyla sunulmaktadır. Tablolardan da görülebileceği gibi deneme başlangıcı ve ilk 4 hafta sonrasındaki analizlerde hiçbir parametrede istatistiksel anlamda bir farklılık gözlenmedi. Buna karşın daha sonraki günlerde deneme grubunun lipit peroksidasyon düzeyinin kontrollere göre istatistiksel önemde ( $p < 0.05$ ) azaldığı gözlemlendi. Deneme grubu SOD düzeyinde ise kontrollere göre bütün ölçümlerde gözlemlenen hafif bir artış istatistiksel anlamda önemli bulunmadı. Glutatyon peroksidaz düzeylerinde ise deneme ve kontrol grupları arasında bir fark gözlenmedi.

**Tablo 1.** Deneme süresince gruptaki vücut ağırlık değişimleri (g).

Gruplar	0. Hafta	2. Hafta	4. Hafta	6. Hafta	8. Hafta
Kontrol (n=14)	125 ± 4 <sup>a</sup>	167 ± 3 <sup>a</sup>	193 ± 6 <sup>a</sup>	221 ± 5 <sup>a</sup>	267 ± 7 <sup>a</sup>
Deneme (n=14).	125 ± 4 <sup>a</sup>	136 ± 4 <sup>b</sup>	141 ± 5 <sup>b</sup>	148 ± 4 <sup>c</sup>	153 ± 6 <sup>c</sup>

Aynı sütunda farklı harfler gruplar arasındaki önemi göstermektedir. (a-b,  $p < 0.05$ ; a-c,  $p < 0.01$ )

**Tablo 2.** Deneme süresince gruptaki yem tüketim miktarları (g).

Gruplar	0. Hafta	2. Hafta	4. Hafta	6. Hafta	8. Hafta
Kontrol (n=14)	18 ± 2	19 ± 2	19 ± 2	17 ± 2	18 ± 2
Deneme (n=14)	18 ± 2	9.5 ± 2	9.5 ± 2	8.5 ± 2	9 ± 2

**Tablo 3.** Gıda kısıtlamasının haftalara göre lipit peroksidasyon miktarı üzerine etkisi (nmol MDA/ml kan).

Gruplar	0. Hafta	2. Hafta	4. Hafta	6. Hafta	8. Hafta
Kontrol (n=14)	1.23 ± 0.18 <sup>a</sup>	1.29 ± 0.17 <sup>a</sup>	1.36 ± 0.21 <sup>a</sup>	0.94 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.98 ± 0.03 <sup>a</sup>
Deneme (n=14)	1.32 ± 0.15 <sup>a</sup>	1.31 ± 0.13 <sup>a</sup>	1.39 ± 0.31 <sup>a</sup>	1.37 ± 0.27 <sup>b</sup>	1.41 ± 0.36 <sup>b</sup>

Aynı sütunda farklı harfler gruplar arasındaki önemi göstermektedir (a-b, p< 0.05).

**Tablo 4.** Gıda kısıtlamasının haftalara göre eritrosit SOD enzim seviyeleri üzerine etkisi (U/g hemoglobin).

Gruplar	0. Hafta	2. Hafta	4. Hafta	6. Hafta	8. Hafta
Kontrol (n = 14)	768 ± 35 <sup>a</sup>	781 ± 43 <sup>a</sup>	785 ± 51 <sup>a</sup>	778 ± 44 <sup>a</sup>	781 ± 48 <sup>a</sup>
Deneme (n = 14)	772 ± 41 <sup>a</sup>	784 ± 39 <sup>a</sup>	791 ± 48 <sup>a</sup>	778 ± 51 <sup>a</sup>	801 ± 54 <sup>a</sup>

Deneme ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamda önem bulunmadı.

**Tablo 5.** Gıda kısıtlamasının haftalara göre eritrosit GSH-Px enzim seviyeleri üzerine etkisi (U/g hemoglobin)

Gruplar	0. Hafta	2. Hafta	4. Hafta	6. Hafta	8. Hafta
Kontrol (n = 14)	876 ± 37	869 ± 61	881 ± 54	890 ± 39	879 ± 42
Deneme (n = 14)	892 ± 46	861 ± 52	894 ± 48	887 ± 45	889 ± 38

Deneme ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamda önem bulunmadı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşlanmanın oluşumunu açıklamak için ortaya atılan savlardan en fazla ilgi çeken, üzerinde epeyce tartışma yapılagelse de, serbest radikal hipotezi olmuştur (8, 17). Bu teoriye göre, normal aerobik metabolizma sırasında üretilen serbest radikallerin zaman içerisinde bünyede zararlar meydana getirmesi, bunun da fizyolojik işlevlerde gerilemeye ve hastalık insidensinde artışa sebep olmasıyla yaşlılığa neden olduğu ileri sürülmektedir. Serbest radikallerin normal oksijen metabolizması sırasında üretildiği bilindiğinden, gıda kısıtlamasının normal metabolik hızı azaltmak yoluyla serbest radikal oluşumunu daha aza indirgeyeceği düşünülmektedir (6, 8, 12, 17).

Bir diğer söyleyişle, metabolik hızın düşürülmesiyle serbest radikal hasarının azaltılacağı

öne sürülmektedir (6, 8, 10, 12, 17). Yapılan diğer birçok çalışmalarla da bu tez desteklenmektedir (18-22).

Bu iddianın bir parçası olarak da yaşlanmanın oluşumunda antioksidan savunma sisteminin zayıfladığı bildirilmektedir (23). Ayrıca çeşitli türlerde ömür süreleri ile antioksidan enzim düzeyleri arasında pozitif bir ilişki (korelasyon) olduğu da belirtilmektedir (24). Her ne kadar bazı çelişkili sonuçlar alınmış olsa da, uygun bir antioksidan / prooksidan dengesinin, yaşlanmada önemli bir yer aldığı öne sürülmektedir (25, 26).

Bu çalışmada, 8 hafta süre ile uygulanan %50 gıda kısıtlamasının ratlarda lipit peroksidasyon oluşumunu azalttığı gözlemlenmesine karşın, SOD ve GSH-Px düzeylerinde bir değişiklik meydana getirmediği gözlemlendi. Lipit peroksidasyon

düzeylerinde görülen bu anlamlı azalma, Weindruch ve ark. (3), Yu ve ark. (6), Laganier ve ark. (11), Xia ve ark.(26), ve Koizumi ve ark. (27)'nin çalışmalarıyla uyum göstermektedir.

Çalışmada, lipit peroksidasyon miktarındaki azalma ile birlikte antioksidan enzimlerden SOD ve GSH-Px düzeylerinde değişiklik olmaması, Chipalketti ve ark (19) ile Koizumi ve ark. (27)'nin sonuçları ile uyum içerisinde olmasına karşın, antioksidan enzimlerde artış bildiren Wohaib ve ark. (9), Cadanas ve ark. (28) Pieri ve ark. (29) Jung ve ark. (30)'nın sonuçları ile ters düşmektedir. Pieri ve ark. (29) ile Jung ve ark. (30)'nın gıda kısıtlaması değil de açlık denemesi yapmış olmalarının yanında, ayrıca lipit peroksidasyonda da artış bildirmişlerdir. Bir yerde gıda kısıtlaması denemesinin negatif kontrolü gibi değerlendirilirse, açlık uygulamasının lipit peroksidasyona neden olarak antioksidan enzim düzeylerinde artışa sebep olabileceği söylenebilir. Ayrıca antioksidan enzim düzeylerinin birlikte hareket etmediğini Koizumi ve ark. (27)'nin, katalaz enzim düzeyinde yükselme olduğunu bildirmelerine karşın, SOD düzeyinin buna eşlik etmediğini göstermelerinden anlıyoruz.

Sonuç olarak, açlık ve yetersizlik seviyelerine ulaşmayan gıda kısıtlamasının ratlarda serbest radikal hasarı azalttığı ortaya konulurken, bunun da var olan çalışmaların ışığı altında daha sağlıklı ve uzun bir hayat sürdürmeye etkili olabileceği söylenebilir.

Gıda kısıtlamasının gözlenen olumlu etkilerinin açıklanmasında metabolik hızın yavaşlatılması büyük yer tutmaktadır. Bu yüzden insanlar ve kemirgenler (rodentler) arasındaki metabolik hız farkı göz önüne alındığında, bu tip çalışmaların insanlara uyarlanabilmesi için bu durum önemli bir faktör olarak değerlendirilmelidir.

**Teşekkür:** Bu çalışmaya katkılarından dolayı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu Başkanlığına teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Mccay CM, Crowell MF, Maynard LA: The effect of retarded growth upon the length of the lifespan and upon the ultimate body size. *J. Nutrition*. 10: 63-79, (1935).
2. Ross MH: Length of life and nutrition in the rat. *J. Nutr*. 75:197-210, (1961).
3. Weindruch R, Walford RL, Fligiel S, Guthrie D: The retardation of aging by dietary restriction: Longevity, immunity and life time energy intake. *J. Nutr*. 116: 641-651, (1986).
4. Masoro EJ: Nutrition and aging. A current assessment. *J. Nut*. 115: 842-848, (1984).
5. Masoro EJ: Food restriction in rodents: An evaluation of its role in the study of aging. *J. Gerontology*. 43: B 59-B64, (1988).
6. Yu BP, Masoro EJ, McMahan CA: Nutritional influences on aging of Fischer 344 rats: I physical metabolic, and longevity characteristics. *J. Gerontology* 40: 657-670, (1985).

7. Maeda H, Gleiser CA, Masoro EJ, Murada I, McMahan CA, Yu BP: Nutritional influences on aging of Fischer 344 Rats: II. *Pathology J. Gerontology* 40:671-688, (1985).
8. Harman D: Free Radical Theory of Aging History In: *Free Radicals and Aging* (Emerit, I, and Chance, B., eds) pp.1-10. Khauser Verlag, Basel, Switzerland. (1992).
9. Wohaib SA, Godin DV: Starvation-related alterations in free radical tissue defense mechanisms in rats. *Diabetes* 36: 169-173, (1987).
10. Cutler RG: Antioxidants, Aging and Longevity. In: *Free Radicals in Biology* (Pryor, W.A., ed.) Vol.6, pp.371-428. Academic Press, New York. (1984).
11. Laganier S, Yu BP: Anti-lipoperoxidation action of food restriction. *biotechnical and biophysical research communications* 145(3): 1185-1191, (1987).
12. Yu BP: Antioxidant action of dietary restriction in the aging process. *J. Nut. Science Vitaminol*. 39: S75-S83, (1993).
13. Akkus I: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. I. Baskı. Mımoza Yayınları. Konya. (1995).
14. Marklund S, Marklund G: Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of progallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur. J. Biochem*, 47:469-474, (1974).
15. Flohe L, Gunzler WA: Assays of glutathione peroxidase. *Methods enzymology*: 105: 114-121, (1984).
16. Harman D: The Free-Radical Theory of Aging. In: *Modern Biological Theories of Aging* (Warnes, R.N., Butler, R.L. Sprott, R.L., Schneider, E.L., eds.) pp.81-87. Raves Press, New York. (1987).
17. Enesco HE, Kruke P: Dictory restriction reduces fluorescent age pigment accumulation in mice. *Exp. Gerontol*. 16:357-361, (1981).
18. Rao G, Xia E, Nadakavukaren MJ, Richardson A: Effect of dietary restriction on the age-dependent changes in the expression of antioxidant enzymes in rat liver. *J Nutr*. 120:602-609, (1990a).
19. Chipalkatti S, De AK, Aiyar AS: Effect of diet restriction on some biochemical parameters related to aging in mice. *J. Nutr*, 113:944-950, (1983).
20. Davis LJ, Todolini B, Biagi PL, Walford RL, Rutter WD: Isolation of biologically active ribonucleic acid from sources enriched in ribonucleases. *Biochemistry* 18:5294-5299, (1979).
21. Yu BP, Lee DW, Choi JH: Prevention of Free Radical Damage by Food Restriction. In: *Biological Effects of Dietary Restriction* (Fishbain, L. ed.), pp.191-197. Springer - Verlag, New York. (1991).
22. Warner HR: Overview. mechanisms of antioxidant action on life span. *Toxical industrial. Health* 9:151-161, (1993).
23. Barjade Quiroga G, Lopez Tores M, Perez - Compo R: Relationship Between Antioxidants, Lipid Peroxidation and Aging. In: *Free Radicals and Aging* [Emerit, I., Chance B., eds.) pp.109-123. Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland. (1992).
24. Vericel E, Rey C, Calzada C, Haond P, Chapuy PH, Lagarde M: Age-related changes in arachidonic acid peroxidation and glutathione peroxidase activity in human platelets. *Prostagladins*. 43:75-85, (1992).
25. Niwa Y, Ishimoto K, Kanoh T: Induction of superoxide dismutase in leucocytes by paraquat: Correlation with age and possible predictor of longevity blood 76: 835-841, (1990).
26. Xia E, Rao G, Remmen HV, Heydari AR, Richardson A: Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male Fischer 344 Rats are altered by food restriction. *J. Nutr*. 125: 195-201, (1995).

27. Koizumi A, Weindruch R, Walford RL: Influences of dietary restriction and age on liver enzyme activities and lipid peroxidation in mice. *J. Nutr.* 117: 361-367, (1987).
28. Cadenas S, Rojas C, Perez – Campo R, Lopez-Torres M, Barja G: Caloric and carbohydrate restriction in the kidney: Effects on free radical metabolism. *Exp. Gerontol.* 29:77-88, (1994).
29. Pieri C, Falasca M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F, Ioppo C, Masmocchoni F: Antioxidant enzymes in erythrocytes from old and diet restricted rats. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 10:909-914, (1990).
30. Jung K, Henke W: Effect of starvation of antioxidant enzymes and respiratory mitochondrial functions in kidney and liver from rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 22:163-169, (1997).

**Yazışma Adresi:**

Fahri Bayıroğlu  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

**Not:** Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 96 VF 001 nolu proje olarak desteklenmiştir.

## Serum erythropoietin level and some hematologic parameters in Turkish Van Cats

Zahid Ağaoglu Ebubekir Ceylan

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Abstract:** This study was performed to investigate serum erythropoietin level and some blood parameters in Turkish Van Cats. Twenty healthy cats in either sex, aged between 1-4 years old were used for this purpose. Red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), and hematocrit (PCV) values were determined by Blood Cell Counter (Coulter, MAXM), and serum erythropoietin concentrations were determined by radioimmunoassay (DSL; Texas, USA). The mean red blood cell count was  $7.35 \pm 0.62 \text{ mm}^3$ , haemoglobin concentration was  $11.66 \pm 0.96 \text{ gr/dl}$ ; PCV was  $34.5 \pm 3.02\%$ ; and serum erythropoietin concentration was  $71.82 \pm 6.88 \text{ mU/ml}$ . Some blood parameters (RBC count, Hb value and PCV) were within range that before mentioned in healthy cats but serum erythropoietin level was higher in Turkish Van Cats compared to that in the other performed studies. These differences were probably due to high altitude or different assay methods used. Besides, there was not any effect on serum erythropoietin levels of the sex in this study.

**Key Words:** Erythropoietin, Hematologic values, Turkish Van Cat.

### Van kedilerinde serum eritropoietin seviyesi ve bazı hematolojik parametreler

**Özet:** Bu çalışmada, Van Kedilerinin serum eritropoietin düzeyleri ve bazı kan parametrelerinin seviyeleri araştırıldı. Bu amaçla yaşları 1-4 yıl arasında değişen, her iki cinsten toplam 20 adet sağlıklı Van kedisi kullanıldı. Eritrosit sayıları, hemoglobin miktarı ve hematokrit değerleri kan sayım cihazı (Coulter, MAXM) ile, serum eritropoietin değeri ise Radioimmunoassay (RIA) ile belirlendi. Van kedilerinin ortalama eritrosit sayıları  $7.35 \pm 0.62 \text{ mm}^3$ , hemoglobin miktarı  $11.66 \pm 0.96 \text{ gr/dl}$ ; hematokrit değeri  $34.5 \pm 3.03$  ve serum eritropoietin değeri  $71.82 \pm 6.88 \text{ mU/ml}$  olarak belirlendi. Sonuç olarak, Van kedilerinde eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı ve hematokrit değerlerinin sağlıklı kedilerde daha önce bildirilen değerler arasında bulunduğu, serum eritropoietin değerlerinin ise diğer kedi ırklarından daha yüksek olduğu belirlendi. Bu farklılığın yüksek rakımdan ya da kullanılan ölçüm metotlarının farklılığından kaynaklanabileceği kanaatine varıldı. Ayrıca bu çalışmada cinsiyetin serum eritropoietin düzeyine bir etkisinin olmadığı belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Eritropoietin, Hematolojik değerler, Van Kedisi.

### INTRODUCTION

Erythropoietin is a glycoprotein hormone which is principally secreted by the kidney (1, 3). The hormone is 34,000 dalton molecular weight, has 200,000 IU/ml specific activity and 166 amino acid (3, 5, 6). Although the liver is the primary site of erythropoietin in the fetus, the specific site of production is not known (1). The production of erythropoietin is regulated from a gene localized on the 7<sup>th</sup> chromosome in human and some animals (4).

As in the other kinds, erythropoietin controls the erythropoiesis by activating reproduction and differentiation of erythroid precursor cells in the cats as

well (1, 11, 12). In hypoxia, erythropoietin production is activated and then erythrocyte production rate is increased. Erythropoietin effects the specific receptors on the surface of BFU-E (burst forming unit-erythroid) and CFU-E (colony forming unit-erythroid) cells that are precursor cells of erythroid series in the bone marrow, consequently increase these cells and differentiate CFU-E to proerythroblast. By increasing of the proerythroblast and basophilic erythroblast proliferation, in the next step produced proerythroblasts differentiate to mature normoblasts more than 4 days, later reticulocytes are produced (7-9). Ikeda et al (2) were reported that erythropoietin level was  $39.4 \pm 5.4 \text{ mU/ml}$  in domestic cats.

This study was performed to investigate erythropoietin level of Turkish Van Cats which is living cultural wealth of Turkey.

## MATERIAL AND METHOD

In this study, 20 healthy Turkish Van Cats in either sex, aged between 1-4 years old were used as materials. Blood was drawn from ramus dorsalis of vena saphalica parva by the rutin methods. The serums for erythropoietin levels were obtained with cooler santrifuge (Nüve N1000R). The serums were stored at -20 °C, stored at room temperature for 30 minutes. Erythropoietin levels of serums were determined by using RIA (Radioimmunoassay) kit (DSL, Texas, USA). To determine blood parameter, samples were transferred in tubes with EDTA. Erythrocyte count, hemoglobin levels and hematocrit values were measured by the boold counter (Coulter MAXM).

## RESULTS

The mean erythrocyte counts, hemoglobin levels, hematocrit values and erythropoietin levels were  $7.35 \pm 0.62 \text{ mm}^3$ ,  $11.66 \pm 0.96 \text{ gr/dl}$ ,  $34.5 \pm 3.02\%$  and  $71.82 \pm 6.88 \text{ mU/ml}$  respectively in Turkish Van Cats used in this study.

## DISCUSSION

Some researchers (10, 13-15) reported that erythrocyte level was  $5-10 \times 10^6 \text{ mm}^3$ ; hemoglobin level was 8-15 gr/dl; and hematocrit value was 24-45% in healthy domestic cats. In this study, it was established that the mean erythrocyte counts ( $7.35 \pm 0.62 \text{ mm}^3$ ), hemoglobin levels ( $11.66 \pm 0.96 \text{ gr/dl}$ ), hematocrit values ( $34.5 \pm 3.02\%$ ) of the Turkish Van Cats were within range in healthy cats (10, 13, 14).

Erythropoietin level was found to be  $39.4 \pm 5.4 \text{ mU/ml}$  in a study performed by Ikeda et al using the mouse spleen cell method (2) in Japan. This level is about half of our finding ( $71.82 \pm 6.88 \text{ mU/ml}$ ). In order to supply enough oxygen at high altitute, excess amount of erythropoietin was secreted (3, 5, 8). It is thought that the high level of serum erythropoietin in Turkish Van Cats was due to high altitute of Van or to the difference of the assay methods used.

As a conclusion, although erythrocyte count, hemoglobin level, and hematocrit value of Turkish Van Cats was within range that before mentioned in healthy

cats, serum erythropoietin level was higher than normal value obtained from other studies (2). It is considered that this difference was probably due to high altitute or different assay methods. Besides, there was not any effect of the sex on serum erythropoietin levels in this study.

## REFERENCES

- 1- Giger U: Erythropoietin and its Clinical Use, Comp. Continuing Education Article, 14(1): 25-34, (1992).
- 2- Ikeda T, Inaba M, Maeda Y: Serum Erythropoietin Level in Normal Dogs, Jpn. J. Vet. Sci. 52(4): 877-878, (1990).
- 3- Woodman DD: Erythropoietin, Comparative Haematology International, 2: 1-7, (1992).
- 4- Spivak JL, Watson AJ: Hematopoiesis and the Kidney The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Second Ed. Raven Press, Ltd., New York, Chapter 42: 1553-1593, (1992).
- 5- Krantz SB: Erythropoietin, Blood, 77(3): 419-434, (1991).
- 6- Allan JE: Erythrokinetics. In: Williams W.J, Ernest B, Allan J.E, Lichman M.A, editors, Hematology, New York: McGraw Hill, 1991; 393-397, (1991).
- 7- Döner E, Onat AO, Ayhan O: Son dönem böbrek yetmezliğindeki aneminin rekombinant human eritropoietin ile tedavisi. T. Kiln. Tıp BİL;12: 272-275, (1992).
- 8- Eckardt KU, Boutellier U, Kurtz A: Rate of erythropoietin formation in humans in respons to acute hipobaric hypoxia. J. Appl. Physiol. 66: 1785-1787, (1998).
- 9- Umemura T, Papayan-Nopoulou T, Stamatoyan-Nopoulos G: The mechanism of expansion of late erythroid progenitors during erythroid regeneration: Target cells and effects of erythropoietin and interleukin-3. Blood, 73: 1993-1998, (1989).
- 10- Kelly WR: Vetermary clinical diagnosis. 3<sup>rd</sup>. Ed., Bailliere Tindal, London:312-355, (1984).
- 11- Kociba GJ, Lange RD, Dunn CDR, and Hoover EA: Serum erythropoietin changes in cats with Feline Leukemia Virus induced Erythroid Aplasia. Vet. Pathol, 20: 548-552, (1983).
- 12- Dunn CDR, Legendre A: Humoral regulation of erythropoiesis in cats: preliminary report. Am. J. Vet. Res., 41(5): 779-781, (1980).
- 13- Jain CN: Essential of Veterinary Hematology, Lea-Febiger, Philadelphia 19-53, (1993).
- 14- Pratt PW: Laboratory procedures for veterinary technicians. 2<sup>nd</sup> ed., American Vet. Pub. Inc. Califomia, 35-98, (1992).
- 15- Eksen M., Ağaoğlu ZT, Keskin E: Sağlıklı Van kedilerinde bazı hematolojik değerler. S.Ü. Vet. Fak.Derg., 8(2): 45-47, (1992).

### Yazışma Adresi:

Zahit Ağaoğlu  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE



## Van ve yöresinde ineklerde östürüsün pratik tespiti ve sun'i tohumlama üzerine araştırmalar

Hüseyin Demir Fetih Gülyüz

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Kliniğine ve Tarım İl Müdürlüğüne sun'i tohumlama isteği ile getirilen 2-5 yaşları arasında, reproduktif sorunu bulunmayan, 3 kezden daha fazla tohumlanmayan 254 inek ve düve üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışmada, Van ve yöresindeki hayvan sahipleri tarafından östrüste oldukları sanılarak sun'i tohumlama isteğiyle getirilen düve ve ineklerin en uygun tohumlama zamanının tespiti, sun'i tohumlamanın başarısını etkileyebilecek bazı faktörlerin ortaya konması ve östrüs tespitinde kullanılan kimi yöntemlerin etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı. Hayvanlar üç gruba bölündü.

Birinci grup ineklerden, 5ml süt alınarak soğuk zincir içerisinde laboratuvara gönderildi ve progesteron değerleri belirlendi. İkinci grup ineklerin, vaginal muayene ve rektal muayene uygulanarak östrüsleri araştırıldı. Üçüncü grup inekler östrüsleri araştırılmaksızın tohumlandı. Bütün inekler tohumlandıktan 2-3 ay sonra gebelik muayeneleri yapıldı.

Çalışmada, sun'i tohumlama isteği ile getirilen ineklerin östrüslerinin en etkili vaginal ve rektal muayene yöntemiyle tespit edilebileceği sonucuna varıldı. Ayrıca, Van ve yöresindeki yetiştiricilerin %44,40'ının östrüsü zamanında tespit edemediği belirlendi. Birinci grupta %36.32, 2. grupta %48.97, 3. grupta %19.40 gebelik elde edildi.

**Anahtar Kelimeler:** İnek, Östrüs, Süt-progesteron, Rektal ve vaginal muayene.

### Studies on artificial insamination and pratically determing the estrous of cattle in Van region

**Abstract:** The present study was performed on 254 cows and heifers aged between 2 and 5 which had no reproductive problems and hadn't been inseminated more than three times before. These animals mentioned were brought to the clinics of Animal Hospital of the Yuzuncu Yil University and Van Agriculture Ministry for Artificial Insemination. In the present study, it was aimed to determine the best artificial insemination time, in heifers and cows thought to be in estrous brought and for artificial insemination by the animal owners. It was also aimed to determine some factors that affect artificial insemination succes. Effectiveness of some methods that aimed to determine estrous were also investigated. The animals were divided into three groups.

Five ml of milk samples were taken from the first group of animals. Milk samples immediately sent to the laboratory in cold chain for to detect progesterone levels. Presence of oestrus were investigated in the second group of animals through vaginal and rectal examination. The third group of animals were artificially inseminated without invensting estrous status. Animals in all groups were artificially inseminated and examined in terms of pragnancy 2-3 months after the insemination.

Results in the present study showed that, detection of estrous of the animals brought for artificial insemination, were the best when the animals examined through vaginally and rectally. It was also observed that, about 44.40 % of animal owners missed the estrous in time. Pregnancy rates in the present study, after artificial insemination were 36.36% in first group, 48.97% in second group and 19.40% in third group.

**Key Words:** Cow, Estrous, Milk-progesterone, Rectal and vaginal examination.

### GİRİŞ

Süt üretiminin temel alındığı işletmelerde süt verimi periyodunda elde edilecek artışlar büyük önem taşımaktadır. Bu da ancak, yılda bir yavru alınması ile

gerçekleşebilmektedir. Süt ineklerinin gerek yavru gerekse süt verimleri sağlıklı bir postpartum geçirmelerine, östrüsün zamanında tespit edilmesi ile uygun şekil ve zamanda tohumlanmasına bağlıdır. Östrüs zamanının tam tespit edilememesi nedeniyle

doğum ile tekrar gebe kalma arasında geçen sürenin uzaması yavru ve özellikle süt veriminde ekonomik olarak küçümsenmeyecek kayıplara neden olmaktadır. Özellikle ineklerin ahırda bağlı tutulmaları ve süt veriminin artmasına paralel olarak suböstrüs olgularında görülen artış, östrüs davranışlarının görülmesini engellemekte, bunun sonucunda da döler veriminde önemli kayıplar görülmektedir (1-3).

Östrüsün tespitinde kullanılan en pratik yöntem ineklerin doğrudan gözlenmesidir. Bunun yanı sıra meradaki ineklerde aşım dedektörleri, tebeşir tozları, çeşitli boya maddeleri, arama boğaları ve yüksek dozda testosteronla uyarılmış ineklerden de yararlanılmaktadır. Ayrıca rektal ve vaginal muayene uygulamaları, kan ve sütte hormon analizlerinin yanısıra östrüsün belirlenmesinde vaginal direnç ölçümleri ve vaginal mukus testleri de kullanılmaktadır (4-8)

Progesteronun, en önemli atılım yolunun süt olduğu, kandaki progesteron ile sütteki progesteron arasında paralel bir ilişkinin varlığı ve süt progesteron testinin klinik olarak uygulamasının daha kolay olmasından dolayı ovaryum aktivitelerinin bu yolla kolayca izlenebileceği bildirilmektedir (9-11). Süt, plazma ve serum progesteron düzeyleri, gelişmiş aletlerle donanmış endokrinoloji laboratuvarlarında uzman kişilerce Radio Immunoassay (RIA) ve Enzim Immunoassay (EIA) yöntemleri ile nanogram (ng) düzeyinde saptanabilmektedir (12-14).

Kızgınlığın belirlenmesinde, rektal yolla ovaryumların muayenesi önemli bir yer tutmaktadır. Ancak, uzman kişilerin bile ovaryumların rektal muayenesinde %20-30 oranında yanlış tanı koyabildiği ve deneyimli hekimlerin de, dış kızgınlık belirtileri ve vaginal muayene ile desteklenen, rektal ovaryum ve uterus bulgularını yorumlamada şüpheye veya yanlışya (%7.1) düştükleri ve deneyimsiz klinisyenlerin, deneyimlilere oranla ineklerde ovaryum palpasyonunda ve fonksiyonel luteal dokunun teşhisinde daha çok yanlışlıklar yaptığı bildirilmektedir. Ovaryumlardaki luteal dokunun ve Graaf follikülünün belirlenmesinde rektal muayene güvenilirliğinin %55-95 arasında değiştiği de kaydedilmektedir (15, 16). Sığırlarda çapı 10 mm den büyük folliküllerin rektal muayene ile %71, ultrasonografi ile %95, çapı 5-10 mm olan folliküllerin ise rektal palpasyonla %21.5, ultrasonografi ile %34.3 oranlarda tespit edilebildiği bildirilmektedir (17).

Bu çalışmada, Van ve yöresindeki hayvan sahipleri tarafından östrüste oldukları sanılarak sun'i tohumlama isteğiyle getirilen düve ve ineklerin en uygun tohumlama zamanının tespiti, sun'i tohumlamanın başarısını etkileyebilecek bazı faktörlerin ortaya konması ve östrüs tespitinde kullanılan kimi yöntemlerin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

### *Materyal*

Bu çalışma Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Kliniğine ve Tarım İl Müdürlüğüne sun'i tohumlama isteği ile getirilen 2-5 yaşlarında, reproduktif sorunu bulunmayan, ardışık üç kezden fazla tohumlanmamış olan 254 inek ve düve üzerinde yürütüldü.

### *Metot*

Sun'i tohumlama isteği ile getirilen inekler aşağıdaki yöntemlere göre gruplandırıldı.

#### *Süt Progesteron Grubu (I. Grup)*

Bu gruptaki 76 ineğin her birinden tohumlama anında cam tüplere 10 ml süt ve üzerine 0.5 ml potasyum dikromat (%2) ile potasyum klorür (%3) solusyonu ilave edilerek soğuk ortamda (+2-+8 °C) saklanarak, 1 ayın sonunda Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Hayvan Sağlık Nükleer Araştırma Enstitüsü Lalahan Laboratuvar'ına götürüldü ve burada progesteron değerleri belirlendi. Sütte hormon düzeyleri literatürlerde (18, 19, 20) bildirilen EIA (Enzim Immuno Assay) yöntemiyle ölçüldü. Ölçümler için EIA Plate kitlelerinden yararlanıldı. Progesteron değerleri 5ng/ml'den küçükler östrüs olarak değerlendirildi.

#### *Vaginal ve Rektal Muayene Grubu (II. Grup)*

Sun'i tohumlama isteği ile getirilen 111 ineğe tohumlama anında Rektal ve vaginal muayene yapılarak östrüsleri araştırıldı. Rektal muayene ile ovaryumlarda saptanan Graaf föllikülü ve uterus tonusu kaydedildi. Rektal muayene sırasında gergin kıvamında hissedilen uteruslar +++, yumuşak ve et kıvamında bulunan uteruslar +, bu iki kıvam arasında hissedilen uteruslar ise ++ olarak değerlendirildi. Vaginal muayenede orificium uteri externa'nın açıklığı, çar'a'nın miktarı ve vaginal hiperemi bulguları kaydedildi. Orificium uteri externa tam açıksa +++, orta açıksa ++, az açıksa + olarak değerlendirildi. Çar'a'nın miktarı çok ise +++, orta ise ++, az ise +, vaginal hiperemi çok ise +++, orta ise ++, az ise + olarak değerlendirilerek kaydedildi. Rektal muayene ile tespit edilen Graaf föllikülünden sonra vaginal muayene sonucunda elde edilen yukarıdaki bulguların hepsi östrüs olarak değerlendirildi.

#### *Kontrol Grubu (III. Grup)*

Bu gruptaki 67 inek, östrüs bulguları araştırılmaksızın tohumlandı. Her üç gruptaki inekler tohumlama sonrası 60-90. günler arasında rektal palpasyon yapılarak gebe ve gebe olmayanlar tespit edildi.

İstatistik analizlerde Z testi (Binomial) kullanıldı.

## BULGULAR

Hayvan sahipleri tarafından östrüste oldukları sanılarak sun'i tohumlama için getirilen toplam 254 inek ve düveden birinci gruptaki 76 inekten süt progesteron sonuçlarına göre 55'inin (%72.36) (progesteron seviyesi 5 ng/ml'nin altında) östrüste olduğu, 21'inin (%27.64) östrüste olmadığı tespit edildi. İkinci gruptaki 111 inek ve düveden 49 (%44.14)'unun östrüste olduğu, 62'sininin (%55.85) östrüste olmadığı saptandı. İki grubun ortalama östrüs oranı %55.60 (P = 0.556) bulundu. Üçüncü gruptaki hayvanlar ise östrüs kontrolleri yapılmaksızın direkt tohumlandı (Tablo:1).

Gebelik muayeneleri sonucunda birinci gruptaki 55 inekten 20 tanesinde (%36.36), ikinci gruptaki 49 inekten 24'ünde (%48.97) ve üçüncü gruptaki 67 inekten 13'ünde (%19.40) gebelik elde edildi (Tablo:1).

Grup 1 ve grup 2 arasında östrüsü doğru tespit etme oranları arasındaki fark istatistiksel yönden önemli bulunurken (p<0.01), iki grup arasında gebelik oranları açısından fark yoktu (P>0.05). Ancak 1. grup ile 3. grup arasında (P<0.05) ve 2. grup ile 3. grup arasında gebelik oranları açısından fark istatistiksel yönden önemli (P<0.01) olarak belirlendi.

**Tablo 1.** Gruplara göre östrüs, gebelik ve östrüsün yanlış tespit oranları.

	Süt progesteron grubu	Rektal ve vaginal muayene grubu	Kontrol grubu
Hayvan sayısı	76	111	67
Östrüsteki hayvan sayısı	55	49	--
Östrüsün doğru tespit oranı (%)	72.36	44.14	--
Gebelik oranı (%)	36.36 (55/20)	48.97(49/24)	19.40(67/13)
Östrüsün yanlış tespit oranı (%)		44.40	

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İnek yetiştiriciliğinde ekonomik yönden önemli bir yeri olan östrüsün tespiti konusunda EIA yönteminin ve rekto-vaginal muayene yönteminin değişik birçok çalışmada başarı ile kullanıldığı kaydedilmektedir. Özellikle sütçü sığırlarda östrüsün tespiti bir çok çalışmanın konusu olmuştur. Süt progesteron ölçümleri östrüs tespitine yönelik olarak kullanılarak, östrüsü tespit edemeden dolayı kaynaklanan doğum-ilk tohumlama, ilk tohumlama-gebelik arasındaki uzayan sürenin kısaltılabileceği bildirilmektedir. (6, 7, 9). Yapılan bu çalışmada da her iki tekniğin yararı ortaya konulmaktadır.

Bir çok çalışmada, EIA ile süt progesteron düzeyinin 5 ng/ml'den düşük değerleri östrüs dönemi olarak kabul edilerek tohumlama yapılmasının gerekliliği kaydedilmektedir (18-20). Bu çalışmada da, EIA yöntemiyle sütte ölçülen 5 ng/ml'den düşük değerler östrüs olarak kabul edilerek tohumlama yapıldı. Tohumlamadan 60-90 gün sonra yapılan gebelik muayenesinde gebelik oranı %36.36 olurken, östrüs anında 2 ng/ml'den küçük olan progesteron değerlerinde gebelik oranı %41.46 olarak bulundu. Elde edilen sonuçlar, Holtschlag- Apel (21) ile Sobiraj ve ark. (22)'nin başarılı bir sun'i tohumlama için sütte progesteron miktarının 0.6 ng/ml ile 2 ng/ml arasında olması gerektiği, yine aynı araştırmacıların 2-4 ng/ml arasındaki değerlerde döl tutma şansının düştüğü konusundaki görüşleriyle paralellik göstermektedir.

Kızgınlığın ve tohumlama zamanının belirlenmesi için Nebel ve ark. (23), progesteron test

kitleri kullanarak yaptıkları bir çalışmada, sütte progesteron seviyelerinin östrüsten önceki  $2.8 \pm 0.9$  günden  $1.5 \pm 0.5$  güne kadar ve östrüsten sonra  $4.0 \pm 0.6$  günden  $5.9 \pm 1.3$  güne kadar düşük olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca Henricks ve ark. (24), plazma progesteron seviyelerinin östrüsten önceki 1. ile 4. günler arasında azaldığını ve östrüsten önceki 1. ile 2. günler arasında 1 ng/ml'nin altına düştüğünü ve hatta tohumlandıktan sonra 3 güne kadar (ovulasyondan sonra 2 gün) yine düşük seviyelerde bulunduğunu belirtmektedirler. Yine Konuk ve ark. (25), kanda progesteron seviyelerinin östrüsten sonraki 4 güne kadar düşük seviyelerde seyrederek bu günlerden sonra artmaya başladığını kaydetmektedirler. Bu verilerin ineklerde, sadece düşük progesteron seviyeleri baz alınarak östrüs zamanının veya en uygun tohumlama zamanının tespit edilebileceğini desteklemediği görülmektedir. Sunulan çalışmada da progesteron değerleri düşük olan 55 hayvanda gebelik oranının %36,36 olması, Nebel ve ark. (23) ile Eddy ve ark. (12)'nin bildirdikleri gibi, düşük seviyede progesteron değerinin yalnızca östrüs zamanını tespit etmede ancak yardımcı bir teşhis olabileceği, %100 doğrulukla östrüsün teşhis edilemeyeceği kanısını desteklemektedir. Bu çalışmada düşük progesteron yoğunluklarındaki gebelik oranı olan %36,36, David Smith (11)'in bildirdiği %61 ve %55 gebelik oranından düşük bulunurken, Romagnolo ve Nebel (26)'ın bildirdikleri %46.4'e yakın bulunmuştur.

Sunulan çalışmada, vaginal ve rektal muayene bulgularına göre östrüste olduğu tespit edilen 49 inekten 24'ünde (%48.97) gebelik elde edilirken, tohumlama isteği ile getirilen ve östrüs yönünden

araştırma yapılmaksızın (tur sisteminde olduğu gibi) tohumlanan 67 inekten sadece 13'ünde (%19,40) gebelik elde edilmiştir. İkinci grupta elde edilen %48,97 gebelik oranı Ataman ve ark. (27)'nin bildirdikleri %72 gebelik oranından düşük bulunurken, Lopez-Gatius ve ark (28)'nin bildirdikleri %60,34 gebelikten daha az oranda düşük bulunmuştur.

Çalışma materyalinin 1 ve 2. gruplarında östrüsün yanlış tespiti ortalama %44.4 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, literatürlerde, Semacan (29)'in %42 ve Aksoy (4)'ün %47.67 olarak bildirdikleri oranlara yakınlık sergilemektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve İsrail'de östrüste RIA yöntemiyle ölçülen süt progesteron seviyeleri 1 ng/ml'den büyük olupta tohumlanan hayvanların oranları %12-22 arasında, Fraser Valley bölgesinde ise %4.8 olurken (30), bu oran Lopez – Gatius ve ark. (31)'ninca %26.7, Smith ve ark. (11)'inca %30, Seyrek ve ark. (32)'inca da %23.8, olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada ise östrüsün yanlış tespit oranı %44.4 olarak bulunmuş ve literatürlerde bildirilen oranlardan yüksek olarak ortaya çıkmıştır. Bu oranının yüksek olmasının başlıca sebebi; Van ve yöresinde ineklere genellikle küçük aile tipi işletmelerde bakılması nedeniyle yetiştiricilerin östrüs belirleme amacıyla çoğunlukla sekonder belirtileri dikkate almaları, ayrıca hayvan sahiplerinin östrüs belirtilerini yeterince bilmeme ve östrüs tespiti için yeterli zaman ayırmamaları olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, hayvancılığın ıslahında tartışılmaz yöntem olan sun'i tohumlamanın başarısı büyük oranda östrüsün doğru tespitine bağlıdır. Gametlerin fertil yaşam süreleri göz önüne alındığında bu gerçek daha da belirginleşmektedir. Yapılan bu çalışma ile Türkiye'de yürütülen sun'i tohumlama çalışmalarına bir projeksiyon amaçlanmış ve ortaya umutsuz bir tablo çıkmıştır. Bu durumun düzeltilmesi için devlet eliyle yürütülen sun'i tohumlama çalışmalarının yeniden organize edilerek uzman ve bu işi seven kişilerin ön plana çıkarılması, teknisyenlerin genital organ muayenesi ve uygulanan teknik açısından yeterli hale getirilmesi ve bu alanda çalışan bütün personelin maddi manevi teşvik edilmesi gerekmektedir. Ortaya konulan bu çalışma bir saha uygulaması olup gerek materyal bulunması gerekse bu materyalin takibi oldukça zor olmuştur. Bu, bu alanda çalışan bütün personelin karşılaştığı bir olumsuzluktur. Çalışma programında takip edilen üç yöntemden en yararlı ve en ekonomik olanı hiç kuşkusuz rektal palpasyonla östrüsün tespiti ve genital organların muayenesidir. Bu amaçla ilgili personelin bu alandaki eksiklikleri giderilerek ideal sun'i tohumlama şartları oluşturulabilecektir. Bu araştırmanın bulguları ile kimi literatür verileri arasında meydana gelen uyumsuzluklar çalışmanın saha şartlarında yürütülmesinden, kullanılan materyalin ırk, yaş ve sayısal farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Materyal olarak kullanılan ve yetiştiriciler tarafından östrüste oldukları tahmin edilerek sun'i

tohumlama yapılması amacıyla getirilen toplam 254 inek ve düveden %44.4'ünün uygun tohumlama zamanında bulunmadığı belirlenmiştir. Birinci grupta %36.36, 2. grupta %48.97, 3. grupta ise %19.40 gebelik elde edildi. Elde edilen bu sonuç, Türkiye'de yapılan sun'i tohumlama uygulamasının başarısını düşüren muhtemel ve önemli nedenlerden birisi olan, östrüsün yetiştiricilerce doğru bir biçimde tespit edilememesi sorununu ortaya koyması açısından önem taşımaktadır. Ayrıca östrüs belirleme metodlarından olan sütte progesteron hormonunun tespit yöntemi ile rektal ve vaginal muayene yöntemi arasında östrüs tespiti yönünden, ikinci yöntem ile östrüsün daha yüksek oranda belirlenebileceği ortaya konmuştur. Bunun için Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı bünyesinde yürütülen sun'i tohumlamanın başarısının artırılması için teknik personelin mutlaka rektal ve vaginal muayene konusunda yeterli eğitimi alması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Çoyan, K: Evcil Hayvanlarda Seksüel Sikluslar. Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon Sun'i Tohumlama Doğum ve İnfertilite, Ed. Erol Alaçam 25-36, Dizgiyevi, Konya. (1994)
2. Aksoy M, Çoyan K, Semacan A, Ataman MB, Işık K, Taşal İ: Köy Koşullarındaki Sığırlarda PGF<sub>2</sub> alfa Kontrollü Sun'i Tohumlama Uygulamaları, Lalahan Hay. Arş. Ens. Derg. 33 (1-2): 12-19, (1993).
3. Knickerbocker JJ, Drost MW, Thatcher W: Endocrine Patterns During the Initiation of Puberty, the Estrous Cycle, Pregnancy and Parturition in Cattle, Current Therapy in Theriogenology Morrow-2: 117-125, (1986).
4. Aksoy M, Alan M, Tekeli T, Semacan A, Çoyan K: İnek ve Düvelerde Östrüs Belirleme Hataları ve Sun'i Tohumlama Uygulamasındaki Önemi. Hayvancılık Araştırma Dergisi, 3(1): 28-38, (1993).
5. Çoyan K, Tekeli T: Reprodüktif Fizyoloji, İneklere Seksüel Siklus, Östrüsün Belirlenmesinde Kullanılan Pratik Yöntemler, İneklere Sun'i Tohumlama, 5-24, Bahçıvanlar Basım San., A.Ş. Konya, (1996).
6. Alan, M. (1990). İneklere Östrüsün Belirlenmesi ve Fertilité Yönünden Önemi, Tıgım, 28, 25-29.
7. Aksoy M: Mandalarda Çeşitli Yöntemlerle Östrüsün Belirlenmesi, Doğa Türk Vet. Hayvan. Derg. (1992).
8. Sorensen AM: Estrous Detection in Cattle, The Southwestern Veterinarrian, 28(3): 127-134, (1975).
9. Alaçam E, Salmanoğlu R, Çelebi M, Kutluca A, Baş A: Holştayn İneklere Postpartum Ovaryum Fonksiyonlarının Hızlı Progesteron testi ile Denetlenmesi ve Sorunlu Hayvanlarda Sağlık Yaklaşımları, Tr. J. Of Veterinary and Animal Sciences, 21(2): 157-165, (1997).
10. Özsar S, Güven B, Emre Z, Coşar S, Öztürk A: Süt İneklere Fertilité Kontrolü ve Erken Gebelik Teşhisinde Radioimmunoassay (RIA) ile Süt Progesteron Düzeylerinin Araştırılması, Doğa Tr. J. Vet. Anim. Sci., 14: 263-271, (1990).
11. David Smith R: Estrus Detection, Current Therapy in Theriogenology 2A, 153-167 W. B. Saunders Company, Philadelphia. (1986).

12. Eddy RG, Clark PJ: Ostrus Prediction Detection in Dairy Cows Using an ELISA Progesterone Test, *Vet. Record.*, 120:31-34, (1987).
13. Thomas I, Dobson H: Oestrus During Pregnancy in the Cow, *Vet. Rec.*, 124: 387-390, (1989).
14. Alaçam E, Tekeli T, Sezer AN: İneklerde Erken Gebelik Tanısı Amacıyla Kan ve Sütte Progesteron Hormonu Düzeylerinin Araştırılması S. Ü. Vet. Fak. Derg. 13-24, (1987).
15. Bondurant RH: Examination of The Reproductive Tract of The Cow and Heifer, Current Therapy in Theriogenology Morrow 2, 95-101, W. B. Saunders Company, Philadelphia. (1986).
16. Kelton DF, White ME, Hodges RJ, Guard CL: The Relationships Among Palpator Experience, Milk Progesterone Concentration and Estrus and Fertility in Cows With Palpable Corpora Lutea Treated With Cloprostenol, *Cornell Vet.*, 105-112, (1987).
17. Pieterse MC, Taverne MAM, Kruij AM, Willemse AH: Detection of Corpora Lutea and Follicles in Cows: A Comparison of Transvaginal Ultrasonography and Rectal Palpation, *Vet. Rec.*, 126(22): 552-554, (1990).
18. Mgongo FOK, Kenan Ç, Leidl W: Modern Alternative Methods of Pregnancy Diagnosis in Dairy Cows: Milk Progesterone Testing (MPT) as a Screen-Test For Non-Pregnancy at Day 24 After Breeding, *Tanz. Vet. Bull.*, 9(3): 64-82, (1989).
19. Stanley CJ, Paris F, Webb AE, Heap RB, Ellis ST, Hamon M, Worsfold A, Booth JM: Use of a New and Rapid Milk Progesterone Assay to Monitor Reproductive Activity in the Cow, *Veterinary Record*, 118: 664-667, (1986).
20. Francos G: Association Between Milk Progesterone Concentration After First Insemination and Conception in Dairy Cattle in Israel, *Veterinar Record*, 142: 63-64, (1998).
21. Holtschlag- Apel B: Zur Bedeutung von Postpartum und Post Inseminationem Vorgenommenen Progesteronbestimmungen im Hinblick auf den Fertilitätsstatus Beim Rind. Inagural Dissertation, Doktora Tezi, Giessen/Almanya. (1989).
22. Sobiraj A, Wollgarten B, Seyrek-İntaş K: Stallgassen- Tests: Sind Sie Besser Geworden? *Top Agrar* 6: 12-14, (1993).
23. Nebel RL, Altemose DL, Munkittrick TW, Sprecher DJ, McGillard ML: Comparisons of Eight Commerical on -Farm Milk Progesterone Test, *Theriogenology* 31(4): 753-764, (1989).
24. Henricks DM, Lamond DR, Hill JR, Dickey JF: Plasma Progesterone Concentrations Before Mating and Early Pragnancy in The Beef Heifer, *Journal of Animal Science*, 33(2): 450-454, (1971).
25. Konuk C, Şenünver A: İneklerde Kan ve Sütte Progesteron Hormonu Tayini ile Erken Gebelik Teşhisi, *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 20(1): 105-114, (1994).
26. Romagnolo D, Nebel RL: The Accuracy of Enzyme Linked Immunosorbent Assay and Latex Agglutination Progesterone Test for The Validation of Estrus and Early Pregnancy Diagnosis in Dairy Cattle, *Theriogenology* 39:1121-1128, (1993).
27. Ataman MB, Taşal İ, Aksoy M, Karaca F, Kaya A, Tekeli T: Effect of Site of Insemination on Bovine Fertility. *Vet. Bil. Derg.*, 13(2): 41-42, (1997).
28. Lopez – Gatius F, Camon-Urgel J: Confirmation of Oestrus Rates by Palpation Per Rectum of Genital Organs in Normal Repeat Dairy Cows, *Journal of Veterinary Medicine*, 38(7): 553-556, (1991).
29. Semacan A: İneklerde Östrüsün Belirlenmesi Amacıyla Dört Farklı Yöntemin Kullanılması, *Ziraat Müh. Der.*, 245: 11-15, (1991).
30. Rajamahendran R, Burton B, Shelford J: A Field Study on the Usefulness of Milk Progesterone Determination to Confirm Estrus and Pregnancy of Dairy Cows in the Fraser Valley Area of British Columbia, *Can. Vet. J.*, 34:349-352, (1993).
31. Lopez – Gatius F, Camon-Urgel J: Confirmation of Oestrus Rates by Palpation Per Rectum of Genital Organs in Normal Repeat Dairy Cows, *Journal of Veterinary Medicine*, 38(7): 553-556, (1991).
32. Seyrek K, Sobiraj A, Yıldırım B: Bursa Akçalar Çevresinde İneklerde Kızgınlığın Belirlenmesinde Hızlı Progesteron Testinin Saha Şartlarında Kullanımı, *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 4(3-4): 42-48, (1998).

**Yazışma Adresi:**

Fetih Gülyüz  
 Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
 Veteriner Fakültesi  
 Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı  
 VAN-TÜRKİYE

**Not:** Bu araştırma Y.Y.Ü Araştırma Fonu tarafından 98-VF-066 numaralı proje olarak desteklenmiş ve aynı adlı tezden özetlenmiştir.

## Van ili et satış yerlerinde çevre ve personel hijyeni üzerine araştırmalar

Süleyman Alemdar Sema Ağaoglu

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışma, Van il merkezinde bulunan et satış yerlerinin alet, ekipman ve personel hijyeni yönünden durumunu belirlemek amacıyla yapıldı. Bu amaçla toplam 20 et satış yerinde kullanılan kıyma makinası, et kütüğü, et satış tezgahı, pırzola demiri ve bıçak ile aynı iş yerlerinde çalışan 40 personelin ellerinden alınan örnekler mikrobiyolojik yönden incelendi.

Mikrobiyolojik analizler sonucunda aerob mezofil genel canlı, mikrokok-stafilokok, koagulaz pozitif stafilokok, enterokok, maya-küf, koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve *E. coli* oranları kıyma makinalarında sırasıyla % 100, % 100, % 45, % 65, % 85, % 65, % 65 ve % 35; et kütüklerinde % 100, % 100, % 35, % 90, % 95, % 90, % 65 ve % 60; et satış tezgahlarında % 100, % 100, % 25, % 75, % 95, % 85, % 75 ve % 65; pırzola demirlerinde % 100, % 100, % 30, % 75, % 60, % 90, % 60 ve % 45; bıçaklarda % 100, % 100, % 45, % 70, % 70, % 75, % 60 ve % 50 olarak tespit edildi. Ayrıca personelin ellerinde aerob mezofil genel canlı, mikrokok-stafilokok, koagulaz pozitif stafilokok, enterokok, koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve *E. coli* oranları sırasıyla % 100, % 100, % 77.5, % 87.5, % 90, % 70 ve % 62.5 olarak saptandı.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular çerçevesinde çevre ve personel hijyeni yönünden kontrol edilen et satış yerlerinin hijyenik durumunun iyi olmadığı ve halk sağlığı açısından potansiyel bir risk kaynağı oluşturabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Et satış yeri, Alet, Ekipman, Personel, Hijyen.

### Studies on hygien of environment and personnel of the meat-markets in the city of Van

**Abstract:** In the present study, hygienic situation of apparatus, equipment and personnel of the meat-markets in the city of Van were investigated. Different kinds of samples such as chopping machine, chopping board, workbench, cutlet-bar and knife taken from totally 20 different meat-markets and samples taken from the hands of 40 personnels working in the meat-markets were investigated in this study.

Microbiological analysis showed that aerob mesophilic organism, micrococcus-staphylococcus, coagulase positive staphylococcus, enterococcus, yeast-mould, coliform bacteria, fecal coliform and *E. coli* ratios were in chopping machines 100 %, 100 %, 45 %, 65 %, 85 %, 65 %, 65 % and 35 %; in chopping boards 100 %, 100 %, 35 %, 90 %, 95 %, 90 %, 65 % and 60 %; in workbenches 100 %, 100 %, 25 %, 75 %, 95 %, 85 %, 75 % and 65 %; in cutlet-bars 100 %, 100 %, 30 %, 75 %, 60 %, 90 %, 60 % and 45 %; in knives 100 %, 100 %, 45 %, 70 %, 70 %, 75 %, 60 % and 50 % respectively. Furthermore, in the hands of personnel aerob mesophilic organism, micrococcus-staphylococcus, coagulase positive staphylococcus, enterococcus, coliform bacteria, fecal coliform and *E. coli* were 100 %, 100 %, 77.5 %, 87.5 %, 90 %, 70 % and 62.5 % respectively.

As a result, the findings obtained in the present study shows that hygienic conditions of the meat-markets are not satisfactory and this situation may be potential risk to the public health.

**Key Words:** Meat-market, Apparatus, Equipment, Personnel, hygiene.

### GİRİŞ

Et, üstün niteliklerinin yanı sıra çeşitli mikroorganizmaların üreyip gelişebilmesi için uygun bir ortamdır. Bu nedenle üretimden tüketime kadar geçen işlemler zincirinde oluşan kontaminasyon derecesine göre kısa sürede bozulup doğal niteliklerini

ytirebileceği gibi patojen mikroorganizmalar yönünden de potansiyel bir risk kaynağı oluşturabilmektedir (1-4).

Günümüzde birçok ülkede halen önemli bir problem olarak gözlenen mikrobiyal kaynaklı gıda zehirlenmelerinin yarısından fazlasının et ve et ürünlerinin tüketimi sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (5).

Kasaplık hayvanların kesiminden tüketimine değin geçen süreçte çeşitli kaynaklardan ete bulaşan mikroorganizmalar uygun koşullarda hızla çoğalarak ürün kalitesi ve halk sağlığı açısından önemli bir risk faktörü oluşturabilmektedir (6, 7).

Et ve et ürünlerinde mikroorganizmalardan kaynaklanan risk ve ekonomik kayıpları önleyebilmek için bulaşma kaynakları ve yollarının öncelikli olarak belirlenmesi gerekmektedir (8-10). Konu ile ilgili çalışma (11-15) bulguları kasaplık hayvan etlerinin tüketiciye ulaştığı son basamak olan et satış yerlerinde kullanılan alet ve ekipman ile etle direkt ilişkili personelden kaynaklanan kontaminasyonun göz ardı edilemeyecek kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Gökalp ve Yetim (16) et işletmelerinde temizlik ve dezenfeksiyonun önemi üzerine yaptıkları çalışmada, toplam bakteri, stafilocok ve koliform sayılarını personel ellerinde sırasıyla  $1.5 \times 10^6$ ,  $1.5 \times 10^2$  ve  $4.5 \times 10^2$  kob/3cm<sup>2</sup>; et kütüklerinde  $4.0 \times 10^6$ ,  $4.5 \times 10^3$  ve  $2.0 \times 10^2$  kob/3cm<sup>2</sup>, kıyma makinalarında  $3.0 \times 10^7$ ,  $7.5 \times 10^2$  ve  $3.5 \times 10^2$  kob/3cm<sup>2</sup> ve bıçaklarda koliform hariç diğer mikroorganizmaları  $2.5 \times 10^5$  ve  $0.5 \times 10^2$  kob/3cm<sup>2</sup> olarak belirlemişlerdir.

Turan (17), değişik gıda işletmelerinde çalışan işçilerin ellerinde total bakteri sayısını  $3.4 \times 10^7$ , stafilocok sayısını  $2.2 \times 10^5$  ve koliform sayısını  $2.9 \times 10^3$  kob/cm<sup>2</sup> olarak saptamış, 25 işçiden 21'inin ellerinde *E. coli* I tespit ettiğini bildirmiştir.

Yıldırım ve Ünsal (18), et ürünleri imalatında çalışan işçilerin el örneklerinde toplam bakteri, stafilocok ve koliform bakteri sayılarını sırasıyla  $2.1 \times 10^6$ ,  $2.1 \times 10^2$  ve  $2.7 \times 10^2$  kob/cm<sup>2</sup> olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada bu mikroorganizma sayıları et kütüklerinde sırasıyla  $1.7 \times 10^6$ ,  $5.4 \times 10^3$  ve  $2.2 \times 10^2$  kob/cm<sup>2</sup>; kıyma makinalarında  $2.4 \times 10^7$ ,  $7.8 \times 10^2$  ve  $2.5 \times 10^2$  kob/cm<sup>2</sup> ve bıçaklarda koliform hariç diğer mikroorganizma sayıları sırasıyla  $4.1 \times 10^5$  ve  $1.0 \times 10^2$  kob/cm<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir.

Özer (15), Ankara'daki et satış yerlerinin hijyenik durumunu belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada *E. coli*, enterokok ve stafilocok sayılarını kıyma makinalarında sırasıyla  $1.4 \times 10^4$ - $1.5 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^3$ - $5.5 \times 10^6$  ve  $1.4 \times 10^5$ - $6.0 \times 10^6$  kob/cm<sup>2</sup> ve et kütüklerinde  $1.0 \times 10^4$ - $4.4 \times 10^6$ ,  $1.4 \times 10^4$ - $8.0 \times 10^4$  ve  $1.0 \times 10^4$ - $2.5 \times 10^7$  kob/cm<sup>2</sup> arasında tespit etmiştir.

Kalkan (19) et satış yerlerinin hijyenik durumunu incelediği çalışmada, personelin ellerinde *E. coli*, *S. aureus* ve enterokok oranlarını sırasıyla % 86, % 56 ve % 38 olarak saptamıştır. Aynı araştırmacı mezofil genel canlı, koliform, *S. aureus*, enterokok ve maya-küf sayılarını et kütüklerinde  $1.0 \times 10^4$ - $3.4 \times 10^8$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $2.6 \times 10^2$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $2.4 \times 10^3$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $5.0 \times 10^2$  ve  $1.8 \times 10^2$ - $3.0 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup>; et satış tezgahlarında  $1.0 \times 10^3$ - $2.8 \times 10^7$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $2.6 \times 10^4$ ,  $0.5 \times 10^2$ - $2.1 \times 10^3$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $1.3 \times 10^3$  ve  $1.0 \times 10^2$ - $2.8 \times 10^5$  kob/cm<sup>2</sup>, pırzola demirlerinde  $1.0 \times 10^2$ - $1.0 \times 10^6$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $2.0 \times 10^3$ ,

$1.0 \times 10^2$ - $2.1 \times 10^3$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $1.6 \times 10^3$ ,  $0.2 \times 10^2$ - $2.4 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup> ve bıçaklarda  $3.0 \times 10^2$ - $2.8 \times 10^8$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $2.2 \times 10^3$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $5.0 \times 10^2$ ,  $1.0 \times 10^2$ - $2.1 \times 10^2$  ve  $1.0 \times 10^2$ - $2.6 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup> arasında tespit etmiştir.

Bu çalışma, Van'da et satışı yapan kasap ve et satış reyonlarının alet, ekipman ve personel hijyeni yönünden durumunun belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, Van il merkezindeki kasap ve et satış reyonlarında kullanılan kıyma makinası, et kütüğü, et satış tezgahı, pırzola demiri ve bıçaklardan 20'şer adet ve aynı işyerlerinde çalışan et ile direkt ilişkili personelin ellerinden 40 adet olmak üzere alınan toplam 140 örnek materyal olarak kullanıldı. Aseptik koşullarda alınan örnekler soğuk zincir altında Y.Y.Ü Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı laboratuvarına getirildi ve aynı gün analizlere başlandı. Örnekler analizler sonuçlanıncaya kadar buzdolabında +4°C'de muhafaza edildi.

### Personelin ellerinden örnek alınması

Personelin ellerinden örnek alınımında yıkama yöntemi kullanıldı. Personelin her bir eli 100 ml steril peptonlu su (% 0.1'lik) içeren steril polietilen torba içerisinde yaklaşık 1 dakika süreyle tutuldu ve parmakların birbirine sürtülüp ovuşturulması sağlandı. Her iki elden alınan örnekler birleştirilerek tek örnek olarak değerlendirildi (20).

### Alet ve ekipmandan örnek alınması

Kıyma makinası, et kütüğü, et satış tezgahı, pırzola demiri ve bıçak yüzeyinden örnek alınımında ıslak-kuru swab yöntemi kullanıldı. Örnek yüzeyi, iç alanı  $5 \times 5 = 25$  cm<sup>2</sup> olan steril şablon (parşömen kağıdı) ile tespit edildi. Bıçak yüzeyi için  $2.5 \times 5 = 12.5$  cm<sup>2</sup>lik şablon kullanıldı ve her iki yüzeyinden örnek alındı. Her örnek yüzeyi için ıslak ve kuru olmak üzere iki swab kullanıldı. Birinci swab steril % 0.85'lik fizyolojik tuzlu suya batırıldıktan sonra, ikinci swab kuru olarak aynı tespit yüzeyine yaklaşık 20 saniye süreyle sürüldü. Daha sonra pamuklu kısım çubuk kısmından kırılarak önceden numaralandırılmış steril deney tüpleri içerisine bırakıldı (21).

### Mikrobiyolojik analizler

#### Örneklerin analize hazırlanması

İçerisinde swab bulunan deney tüplerine 10 ml steril peptonlu su (% 0.1'lik) ilave edildi ve tüpler vortekste iyice karıştırılarak pamuk üzerindeki mikroorganizmaların sıvı ortama geçmesi sağlandı. Daha sonra aynı seyreltiliye örneklerin  $10^{-6}$ 'ya kadar desimal dilüsyonları hazırlandı. Uygun dilüsyonlardan

ilgili besi yerlerine çift paralelli ekimler yapılarak inkübasyon süresi sonunda oluşan kolonilerin ortalama değerleri alındı (22, 23).

#### *Aerob mezofil genel canlı sayımı*

Aerob mezofil genel canlı sayımında Plate Count Agar (OXOID CM325) kullanıldı. Dökme plak yöntemiyle ekimi yapılan plaklar  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 48 saat inkübe edildikten sonra değerlendirildi (24, 25).

#### *Mikrokok-stafilokok sayımı*

Mikrokok-stafilokok sayımında Baird Parker Agar (OXOID CM275) kullanıldı. Yayma yöntemi ile ekimi yapılan plaklar aerob koşullarda  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 24-48 saat inkübe edildikten sonra 1-3 mm çapında parlak, siyah (tellürit reaksiyonu) koloniler ile etrafı bir hale ile çevrili (lesitinaz reaksiyonu) koloniler mikrokok-stafilokok olarak değerlendirildi (26).

Koagulaz pozitif stafilokok sayısının belirlenmesinde tipik ve atipik kolonilerden 5'er adet seçilerek Brain Hearth Infusion Broth (OXOID CM225)'a inokule edildi. Tüpler  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edildikten sonra koagulaz testi uygulandı. Koagulaz pozitif stafilokok sayısı, pozitif tüp sayısı ile lesitinaz pozitif koloni sayısının çarpımından elde edilen sayının tüp sayısına bölünmesiyle elde edildi (26).

#### *Enterokok sayımı*

Enterokok sayımında Slanetz and Bartley Agar (OXOID CM377) kullanıldı. Dökme plak yöntemiyle ekimi yapılan plaklar  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 48 saat inkübe edildikten sonra 1-2 mm çapından büyük, pembe-kırmızıdan kahverengine kadar değişen renkteki koloniler enterokok olarak değerlendirildi (27).

#### *Maya-küf sayımı*

Maya-küf sayımında %10'luk tartarik asit ile pH'sı 3.5'e ayarlanan Potato Dextrose Agar (OXOID CM139) kullanıldı. Dökme plak yöntemiyle ekimi yapılan plaklar  $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 5 gün inkübe edildikten sonra değerlendirildi (28).

#### *Koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve E. coli sayımı*

Koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve *E. coli* sayımında Türk Standartları (29)'nda önerilen En Muhtemel Sayı (Most Probable Number-MPN) yöntemi uygulandı. Tahmin deneyi için Lauryl Sulfate Tryptose Broth (OXOID CM451), doğrulama amacıyla Brilliant Green Bile Broth (OXOID CM31), fekal koliformların tespitinde Ec Broth (ACUMEDIA 7206) ve *E. coli* sayısının belirlenmesinde Trypton Water (OXOID CM87) besiyerleri kullanıldı. Koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve *E. coli*

sayılarının değerlendirilmesi MPN tablosuna göre yapıldı (29, 30).

#### *İstatistiksel değerlendirme*

Çalışmada incelenen toplam 140 örneğin mikroorganizma sayılarının geometrik ortalamaları arasındaki istatistiksel değerlendirme bilgisayar yardımıyla One-Way ANOVA Duncan testi ile belirlendi (31, 32).

## BULGULAR

Yapılan mikrobiyolojik analizler ve istatistiksel değerlendirmelere ilişkin bulgular Tablo 1, 2 ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Fekal kontaminasyon indikatörü mikroorganizmalardan *E. coli* personel ellerinde % 62.5, kıyma makinalarında % 35, et kütüklerinde % 60, et satış tezgahlarında % 65, pırzola demirlerinde % 45 ve bıçaklarda % 50 oranında saptandı.

Gıda intoksikasyonları yönünden önem taşıyan koagulaz pozitif stafilokoklar personel ellerinin % 77.5'inde, kıyma makinalarının % 45'inde, et kütüklerinin % 35'inde, et satış tezgahlarının % 25'inde, pırzola demirlerinin % 30'unda ve bıçakların % 45'inde izole edildi.

Enterokok, koliform grubu mikroorganizma ve fekal koliform personel ellerinin sırasıyla % 87.5, % 90 ve % 70'sinde; kıyma makinalarının % 65, % 65 ve % 65'inde; et kütüklerinin % 90, % 90 ve % 65'inde; et satış tezgahlarının % 75, % 85 ve % 75'inde; pırzola demirlerinin % 75, % 90 ve % 60'ında ve bıçakların % 70, % 75 ve % 60'ında tespit edildi. Şekil 1'de görüldüğü gibi en çok bakteri yükü personelin el örneklerinde belirlenirken bunu et kütüğü, et satış tezgahı, kıyma makinası, bıçak ve pırzola demirlerinden alınan örnekler izlemiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma, Van ilindeki et satış yerlerinin alet, ekipman ve personel hijyeni yönünden durumunu belirlemek amacıyla yapıldı.

Yapılan mikrobiyolojik analizler sonucunda, personelin el örneklerinde aerob mezofil genel canlı sayısı ortalama  $2.0 \times 10^5$  kob/ml olarak saptandı (Tablo 1). Kalkan (19) personel ellerinde bu sayıyı  $1.0 \times 10^3$ - $3.4 \times 10^8$  kob/ml arasında belirlemiştir. Çalışmada elde edilen değer, Kalkan (19)'ın bulgularıyla benzerlik göstermesine karşın, birçok araştırmacının (16-18) bulgularından daha düşük düzeyde belirlenmiştir. Personelin ellerindeki flora yoğunluğu muhtemelen el yıkama alışkanlığının olmaması ve iyi temizlenmemiş yüzey, alet ve ekipmanla temas sonucu şekillenmektedir.



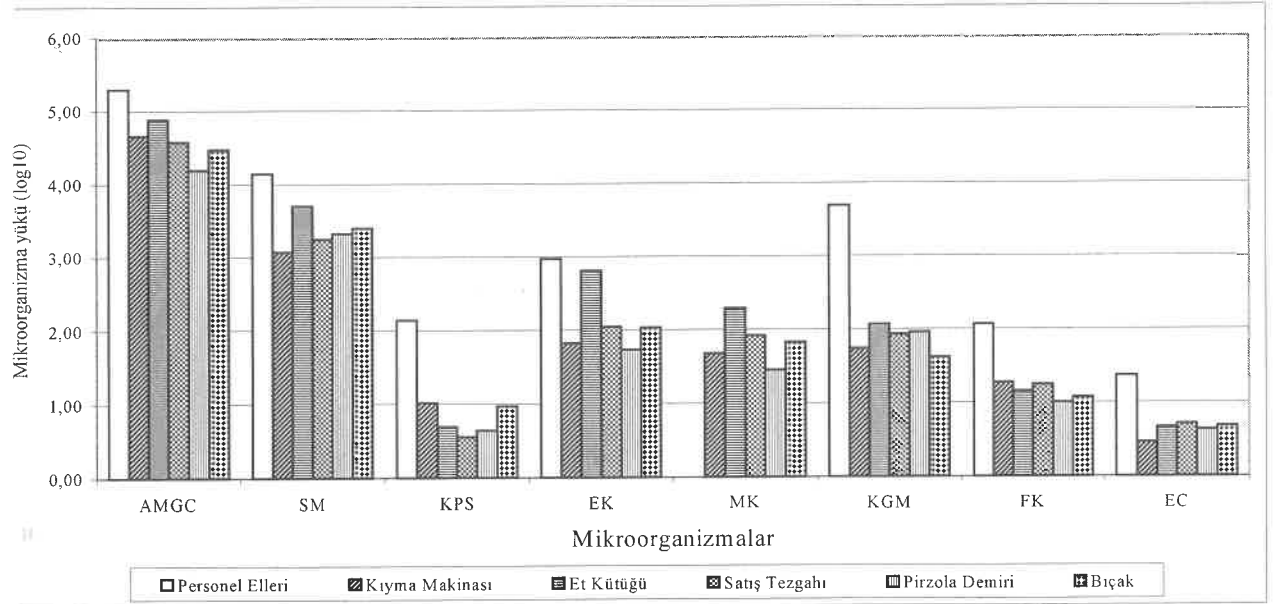
**Tablo 1.** Analizi yapılan örneklerde saptanan mikroorganizma sayıları\*

Örnek	n		AMGC	MS	KPS	EK	MK	KGM	FK	EC
Personel Elleri	40	Min.	4.0x10 <sup>3</sup>	2.0x10 <sup>2</sup>	<1.0x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	a.y	<0.30	<0.30	<0.30
		Max.	9.0x10 <sup>6</sup>	2.6x10 <sup>5</sup>	2.0x10 <sup>4</sup>	6.8x10 <sup>4</sup>	a.y	2.4x10 <sup>5</sup>	2.4x10 <sup>4</sup>	7.5x10 <sup>3</sup>
		X	2.0x10 <sup>5</sup> a	1.4x10 <sup>4</sup> a	1.4x10 <sup>2</sup> a	9.4x10 <sup>2</sup> a	a.y	4.9x10 <sup>3</sup> a	1.2x10 <sup>2</sup> a	2.3x10 <sup>1</sup> a
		Sx	0.1x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	a.y	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>
Kıyma Makinası	20	Min.	2.0x10 <sup>3</sup>	0.4x10 <sup>1</sup>	<1.0x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.30	<0.30	<0.30
		Max.	6.0x10 <sup>5</sup>	4.0x10 <sup>4</sup>	5.6x10 <sup>3</sup>	3.4x10 <sup>4</sup>	8.0x10 <sup>2</sup>	2.4x10 <sup>3</sup>	2.4x10 <sup>3</sup>	1.5x10 <sup>3</sup>
		X	4.6x10 <sup>4</sup> bc	1.2x10 <sup>3</sup> bc	1.0x10 <sup>1</sup> b	6.7x10 <sup>1</sup> b	4.7x10 <sup>1</sup> ab	5.5x10 <sup>1</sup> b	1.9x10 <sup>1</sup> b	0.3x10 <sup>1</sup> b
		Sx	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>
Et Kütüğü	20	Min.	1.6x10 <sup>3</sup>	8.0x10 <sup>1</sup>	<1.0x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.30	<0.30	<0.30
		Max.	8.8x10 <sup>5</sup>	1.8x10 <sup>5</sup>	8.0x10 <sup>2</sup>	8.0x10 <sup>4</sup>	2.4x10 <sup>3</sup>	2.4x10 <sup>3</sup>	9.3x10 <sup>2</sup>	4.3x10 <sup>2</sup>
		X	7.7x10 <sup>4</sup> ac	5.0x10 <sup>3</sup> ac	0.5x10 <sup>1</sup> b	6.5x10 <sup>2</sup> ac	1.9x10 <sup>2</sup> b	1.2x10 <sup>2</sup> b	1.4x10 <sup>1</sup> b	0.5x10 <sup>1</sup> b
		Sx	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>
Satış Tezgahı	20	Min.	1.6x10 <sup>2</sup>	3.0x10 <sup>1</sup>	<1.0x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.30	<0.30	<0.30
		Max.	1.0x10 <sup>6</sup>	8.4x10 <sup>4</sup>	4.8x10 <sup>2</sup>	1.8x10 <sup>4</sup>	8.0x10 <sup>2</sup>	6.0x10 <sup>3</sup>	2.0x10 <sup>3</sup>	1.5x10 <sup>2</sup>
		X	3.8x10 <sup>4</sup> bc	1.7x10 <sup>3</sup> bc	0.3x10 <sup>1</sup> b	1.1x10 <sup>2</sup> bc	8.3x10 <sup>1</sup> ab	8.6x10 <sup>1</sup> b	1.8x10 <sup>1</sup> b	0.5x10 <sup>1</sup> b
		Sx	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>
Pirzola Demiri	20	Min.	1.6x10 <sup>3</sup>	2.0x10 <sup>1</sup>	<1.0x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.30	<0.30	<0.30
		Max.	4.2x10 <sup>5</sup>	1.7x10 <sup>4</sup>	1.3x10 <sup>3</sup>	6.8x10 <sup>3</sup>	3.6x10 <sup>3</sup>	2.4x10 <sup>3</sup>	9.3x10 <sup>2</sup>	2.4x10 <sup>2</sup>
		X	1.5x10 <sup>4</sup> b	2.1x10 <sup>3</sup> bc	0.4x10 <sup>1</sup> b	5.4x10 <sup>1</sup> b	2.8x10 <sup>1</sup> ac	9.0x10 <sup>1</sup> b	1.0x10 <sup>1</sup> b	0.4x10 <sup>1</sup> b
		Sx	0.1x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>
Bıçak	20	Min.	1.2x10 <sup>3</sup>	2.0x10 <sup>1</sup>	<1.0x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.1x10 <sup>1</sup>	<0.30	<0.30	<0.30
		Max.	3.4x10 <sup>5</sup>	6.0x10 <sup>4</sup>	1.6x10 <sup>3</sup>	1.7x10 <sup>4</sup>	2.4x10 <sup>4</sup>	2.4x10 <sup>3</sup>	2.4x10 <sup>3</sup>	2.4x10 <sup>2</sup>
		X	3.0x10 <sup>4</sup> bc	2.4x10 <sup>3</sup> bc	0.9x10 <sup>1</sup> b	1.1x10 <sup>2</sup> bc	6.7x10 <sup>1</sup> ab	4.1x10 <sup>1</sup> b	1.2x10 <sup>1</sup> b	0.5x10 <sup>1</sup> b
		Sx	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.2x10 <sup>1</sup>	0.1x10 <sup>1</sup>

Sütunların incelenmesinde farklı harfleri taşıyanlar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

AMGC: Aerob mezofil genel canlı MS: Mikrokok-stafilokok KPS: Koagülaz pozitif stafilokok EK: Enterokok MK: Maya-küf KGM: Koliform grubu mikroorganizma FK: Fekal koliform EC: *E. coli*

\* Alet ve ekipmanda AMGC, MS, KPS, EK ve MK sayıları kob/cm<sup>2</sup>, KGM, FK ve EC sayıları MPN/25cm<sup>2</sup>; personelin ellerinde AMGC, MS, KPS ve EK sayıları kob/ml, KGM, FK ve EC sayıları ise MPN/100ml olarak tespit edilmiştir.



Şekil 1. Mikroorganizma sayılarının örneklere göre dağılımı (log<sub>10</sub>)

**Tablo 2.** İncelenen örneklerde mikroorganizmaların sayısal ve % dağılımları.

Örnek	n	AMGC					MS					KPS					EK				
		10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	<10	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	<1	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>
Personel	40	-	2	14	18	6	-	4	13	18	5	9	4	17	8	2	5	4	4	18	9
Elleri	%	-	5	35	45	15	-	10	32,5	45	12,5	22,5	10	42,5	20	5	12,5	10	10	45	22,5
Kıyma	20	-	5	6	9	-	4	4	6	6	-	11	3	5	1	-	7	2	6	4	1
Makinası	%	-	25	30	45	-	20	20	30	30	-	55	15	25	5	-	35	10	30	20	5
Et	20	-	3	9	8	-	1	4	5	9	1	13	3	4	-	-	2	2	5	8	3
Kütüğü	%	-	15	45	40	-	5	20	25	45	5	65	15	20	-	-	10	10	25	40	15
Satış	20	2	2	9	6	1	3	3	9	5	-	15	-	5	-	-	5	3	7	4	1
Tezgahı	%	10	10	45	30	5	15	15	45	25	-	75	-	25	-	-	25	15	35	20	5
Pirzola	20	-	8	10	2	-	1	3	13	3	-	14	3	2	1	-	5	7	5	3	-
Demiri	%	-	40	50	10	-	5	15	65	15	-	70	15	10	5	-	25	35	25	15	-
Bıçak	20	-	5	11	4	-	2	4	8	6	-	11	3	5	1	-	6	2	5	6	1
	%	-	25	55	20	-	10	20	40	30	-	55	15	25	5	-	30	10	25	30	5

**Tablo 2.** (Devamı).

Örnek	n	MK					KGM					FK				EC				
		<1	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	<0,3	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	<0,3	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	<0,3	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>
Personel	40	a.y	a.y	a.y	a.y	4	3	4	4	18	7	12	5	6	11	6	15	8	7	10
Elleri	%	a.y	a.y	a.y	a.y	10	7,5	10	10	45	17,5	30	12,5	15	27,5	15	37,5	20	17,5	25
Kıyma	20	3	9	8	-	7	3	4	5	1	-	7	6	5	2	-	13	6	-	1
Makinası	%	15	45	40	-	35	15	20	25	5	-	35	30	25	10	-	65	30	-	5
Et	20	1	6	11	2	2	6	8	4	-	-	7	7	6	-	-	8	11	1	-
Kütüğü	%	5	30	55	10	10	30	40	20	-	-	35	35	30	-	-	40	55	5	-
Satış	20	1	7	12	-	3	6	7	4	-	-	5	10	3	2	-	7	11	2	-
Tezgahı	%	5	35	60	-	15	30	35	20	-	-	25	50	15	10	-	35	55	10	-
Pirzola	20	8	3	7	2	2	9	5	4	-	-	8	8	4	-	-	11	6	3	-
Demiri	%	40	15	35	10	10	45	25	20	-	-	40	40	20	-	-	55	30	15	-
Bıçak	20	6	4	8	2	5	7	5	3	-	-	8	6	5	1	-	10	7	3	-
	%	30	20	40	10	25	35	25	15	-	-	40	30	25	5	-	50	35	15	-

Kıyma makinalarında aerob mezofil genel canlı sayısı ortalama  $4.6 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup> olarak saptandı (Tablo 1). Nortje ve ark. (33) kıyma makinalarında bu sayıyı 2.05-3.80 log kob/cm<sup>2</sup> arasında belirlerken, Gökalp ve Yetim (16) aynı sayıyı  $3.0 \times 10^7$  kob/3cm<sup>2</sup>, Yıldırım ve Ünsal (18) ise  $2.4 \times 10^7$  kob/cm<sup>2</sup> olarak tespit etmişlerdir.

İncelenen et kütüklerinde aerob mezofil genel canlı sayısı ortalama  $7.7 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup> düzeyinde tespit edildi (Tablo 1). Bu değer birçok araştırmacının (15, 16, 18) bulgularından daha düşük düzeydedir.

Bu çalışmada, et satış tezgahı ve pirzola demirlerinde aerob mezofil genel canlı ortalama

sayıları sırasıyla  $3.8 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup> ve  $1.5 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup> olarak saptandı (Tablo 1). Bu değerler Kalkan (19)'ın pirzola demiri için bildirdiği değerle aynı doğrultuda olmasına karşın, et satış tezgahında saptadığı değerden daha düşük düzeyde bulunmuştur.

Bıçak örneklerinde aerob mezofil genel canlı sayısı ortalama  $3.0 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup> düzeyinde tespit edildi (Tablo 1). Bu değer bazı araştırmacıların (16, 18) bulgularından daha düşük düzeyde belirlenmiştir. Bıçak örneklerinde genel canlı sayısının yüksek olması, personelin ellerinin temiz olmayışı ve bıçağın en fazla kullanılan materyal olmasıyla açıklanabilir.

Personelin el örneklerinde ortalama mikrokok-stafilokok sayısı  $1.4 \times 10^4$  kob/ml, koagulaz pozitif stafilokok sayısı ise  $1.4 \times 10^2$  kob/ml olarak belirlendi. Kasımoğlu (34) yaptığı çalışmada, personelin ellerinde mikrokok-stafilokok sayısını ortalama  $10^3$  kob/ml düzeyinde tespit etmiş incelediği örneklerin hiçbirinde koagulaz pozitif stafilokok izole edemediğini bildirmiştir. Bu çalışmada belirlenen değerler Kasımoğlu (34)'nun bulgularıyla uyum göstermemektedir.

Kaya ve Metintaş (35) gıda sanayiinde çalışan kişilerde *S. aureus* taşıyıcılığı üzerine yaptıkları çalışmada, burun ve el taşıyıcılığının birbiriyle ilişkili olduğunu ve inceledikleri kişilerin % 7.8'inin *S. aureus*'u taşıdığını bildirmişlerdir. Ayyıldız ve ark. (36) et sanayiinde çalışan kişilerde *S. aureus* bulunma oranını % 22.9 olarak belirlerken, Kalkan (19) bu oranı % 56 olarak tespit etmiştir. De Wit ve Kampelmacher (37), gıda işletmelerinde çalışan personelin ellerinde *S. aureus* oranını % 65-100 arasında saptamışlardır.

Seligman ve Rosenbulth (38), et sanayiinde çalışan işçilerin ellerinde koagulaz pozitif stafilokok oranını çalışma öncesi % 13.6, çalışma sırasında ise % 14 olarak tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada personel ellerinde koagulaz pozitif stafilokoklarla kontaminasyon oranı % 77.5 olarak belirlendi (Tablo 1). Bu değer personel ellerinin önemli bir kontaminasyon kaynağı oluşturduğunu göstermektedir.

Kıyma makinalarında mikrokok-stafilokok sayısı ortalama  $1.2 \times 10^3$  kob/cm<sup>2</sup> olarak saptandı. Elde edilen bu değer bazı araştırmacıların (16, 18) bulgularıyla aynı doğrultudadır. Koagulaz pozitif stafilokok sayısı ise  $1.0 \times 10^1$  kob/cm<sup>2</sup> olarak belirlendi (Tablo 1).

Et kütüklerinde ortalama mikrokok-stafilokok sayısı  $5.0 \times 10^3$  kob/cm<sup>2</sup>, koagulaz pozitif stafilokok sayısı ise  $0.5 \times 10^1$  kob/cm<sup>2</sup> olarak tespit edildi (Tablo 1). Çalışmada belirlenen mikrokok-stafilokok sayısı, Yıldırım ve Ünsal (18)'in bulgularıyla benzer, Özer (15)'in bildiği değerden daha düşük düzeyde bulunmuştur.

Bu çalışmada, et satış tezgahlarında ortalama mikrokok-stafilokok sayısı  $1.7 \times 10^3$  kob/cm<sup>2</sup>, koagulaz

pozitif stafilokok sayısı ise  $0.3 \times 10^1$  kob/cm<sup>2</sup> olarak saptandı (Tablo 1). Pirzola demirlerinde bu sayılar sırasıyla  $2.1 \times 10^3$  kob/cm<sup>2</sup> ve  $0.4 \times 10^1$  kob/cm<sup>2</sup> olarak tespit edildi. Çalışmada belirlenen koagulaz pozitif stafilokok sayılarının Kalkan (19)'ın bulgularından daha düşük düzeyde olduğu gözlenmektedir.

İncelenen bıçaklarda mikrokok-stafilokok sayısı ortalama  $2.4 \times 10^3$  kob/cm<sup>2</sup>, koagulaz pozitif stafilokok sayısı ise  $0.9 \times 10^1$  kob/cm<sup>2</sup> düzeyinde tespit edildi (Tablo 1). Bıçak örneklerinde saptanan mikrokok-stafilokok sayısı bazı araştırmacıların (16, 18) bulgularından daha düşük düzeyde belirlenmiştir.

Yapılan çalışmada, personel ellerinde enterokok sayısı ortalama  $9.4 \times 10^2$  kob/ml olarak saptandı. Kalkan (19) bu sayıyı  $1.0 \times 10^2$ - $7.0 \times 10^6$  kob/ml değerleri arasında belirlemiştir.

Özer (15) Ankara'daki et satış yerlerinin hijyenik kontrolü üzerine yaptığı çalışmada, kıyma makinalarında enterokok sayısını  $1.0 \times 10^3$ - $5.5 \times 10^5$  kob/cm<sup>2</sup> arasında tespit etmiştir. Bu çalışmada kıyma makinalarında enterokok sayısı ortalama  $6.7 \times 10^1$  kob/cm<sup>2</sup> düzeyinde saptanmıştır.

Et kütüklerinde enterokok sayısı ortalama  $6.5 \times 10^2$  kob/cm<sup>2</sup> olarak belirlendi (Tablo 1). Bu değer Kalkan (19)'ın bulgularıyla benzer, Özer (15)'in bulgularından ise daha düşük düzeyde bulunmuştur.

Et satış tezgahı ve pirzola demirlerinde ortalama enterokok sayıları  $1.1 \times 10^2$  kob/cm<sup>2</sup> ve  $5.4 \times 10^1$  kob/cm<sup>2</sup> düzeylerinde saptandı (Tablo 1). Bu değerler Kalkan (19)'ın bulgularıyla kısmen uyum içindedir.

İncelenen bıçak örneklerinde enterokok sayısı ortalama  $1.1 \times 10^2$  kob/cm<sup>2</sup> olarak tespit edildi (Tablo 1). Özer (15) et satırlarında enterokok sayısını  $1.2 \times 10^4$ - $1.4 \times 10^4$  kob/cm<sup>2</sup> arasında belirlemiştir. Çalışmada elde edilen değer Kalkan (19)'ın bulgularıyla aynı doğrultuda, Özer (15)'in bildirdiği değerden ise daha düşük düzeydedir.

Kıyma makinası, et kütüğü, et satış tezgahı, pirzola demiri ve bıçak örneklerinde maya-küf ortalama sayıları sırasıyla  $4.7 \times 10^1$ ,  $1.9 \times 10^2$ ,  $8.3 \times 10^1$ ,  $2.8 \times 10^1$  ve  $6.7 \times 10^1$  kob/cm<sup>2</sup> düzeylerinde tespit edildi (Tablo 1). Belirlenen bu değerler, Kalkan (19)'ın bulgularından daha düşük düzeyde saptanmıştır.

Fekal kirliliği gösteren indikatör mikroorganizmalardan koliform, fekal koliform ve *E. coli* ortalama sayıları personelin el örneklerinde sırasıyla  $4.9 \times 10^3$ ,  $1.2 \times 10^2$ ,  $2.3 \times 10^1$  MPN/100ml olarak tespit edildi. Kasımoğlu (34) personel ellerinde koliform sayısını  $10^2$ - $10^4$  kob/ml olarak belirlerken, Tunçel (39) incelediği el örneklerinde fekal koliform sayısını 2.5-6.0 log MPN/el değerleri arasında saptamıştır.

Çalışmada incelenen personel ellerinin % 70'inin fekal koliform, % 62.5'inin ise *E. coli* ile kontamine

olduğu belirlendi (Tablo 1). Civan (40) hayvansal gıda işletmelerinin hijyenik durumu üzerine yaptığı çalışmada, 170 personelin ellerinden alınan örneklerin % 82.3'ünde (140 örnek) koliform bakteri tespit etmiştir. Seligman ve Rosenbulth (38) bu oranı çalışma öncesinde % 9.3, çalışma sırasında ise % 39.4 olarak saptamışlardır. De Wit ve Kampelmacher (37) ise personel ellerinde *E. coli* ve fekal streptokok oranlarını % 86-100 arasında belirlemişlerdir. El örneklerinde fekal kaynaklı mikroorganizmaların yoğun bir şekilde bulunması personelin sanitasyon kurallarına yeterince uymaması ile açıklanabilir.

Kıyma makinalarında koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve *E. coli* ortalama sayıları sırasıyla  $5.5 \times 10^1$ ,  $1.9 \times 10^1$  ve  $0.3 \times 10^1$  MPN/25cm<sup>2</sup> olarak saptandı (Tablo 1).

Özer (15) Ankara'daki et satış yerlerinin hijyenik kontrolü üzerine yaptığı çalışmada, *E. coli* sayısını kıyma makinalarında  $1.4 \times 10^4$ - $1.5 \times 10^6$  kob/cm<sup>2</sup> arasında belirlemiştir.

Turan (17), incelediği 10 kıyma makinasından 6'sının *E. coli* ile kontamine olduğunu bildirmiştir.

İncelenen et kütüklerinde koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve *E. coli* ortalama sayıları sırasıyla  $1.2 \times 10^2$ ,  $1.4 \times 10^1$  ve  $0.5 \times 10^1$  MPN/25cm<sup>2</sup> olarak saptandı (Tablo 1). Özer (15), et kütüklerinde *E. coli* sayısını  $1.0 \times 10^4$  -  $4.4 \times 10^6$  kob/cm<sup>2</sup> arasında tespit etmiştir.

Turan (17) değişik gıda işletmelerinin hijyenik durumu üzerine yaptığı çalışmada, 10 et kütüğünden 9'unun *E. coli* ile kontamine olduğunu bildirmiştir.

Bu çalışmada, koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve *E. coli* ortalama sayıları et satış tezgahlarında sırasıyla  $8.6 \times 10^1$ ,  $1.8 \times 10^1$  ve  $0.5 \times 10^1$  MPN/25cm<sup>2</sup>; pırzola demirlerinde ise  $9.0 \times 10^1$ ,  $1.0 \times 10^1$  ve  $0.4 \times 10^1$  MPN/25cm<sup>2</sup> olarak saptandı (Tablo 1). Çalışmada belirlenen koliform sayısı Kalkan (19)'ın bildirdiği değerlerden daha düşük düzeydedir. Özer (15) incelediği pırzola demirlerinde *E. coli* izole edemediğini bildirmiştir.

İncelenen bıçak örneklerinde koliform grubu mikroorganizma, fekal koliform ve *E. coli* ortalama sayıları sırasıyla  $4.1 \times 10^1$ ,  $1.2 \times 10^1$  ve  $0.5 \times 10^1$  MPN/25cm<sup>2</sup> olarak tespit edildi (Tablo 1). Bu değerler koliform grubu mikroorganizmalar yönünden irdelendiğinde Kalkan (19)'ın bulgularından daha düşük olduğu gözlenmektedir.

Yapılan mikrobiyolojik analiz bulgularına göre, kontrol edilen et satış yerlerinde birinci derecede potansiyel bulaşma kaynağını personel ellerinden alınan örnekler oluştururken, bunu ikinci derecede et kütükleri, üçüncü derecede ise sırasıyla et satış tezgahı, kıyma makinası, bıçak ve pırzola demirlerinden alınan örnekler izlemiştir (Şekil 1).

Sonuç olarak, çevre ve personel hijyeni yönünden kontrol edilen et satış yerlerinin hijyenik durumunun yeterli olmadığı ve tüketici sağlığı açısından potansiyel bir risk kaynağı oluşturabileceği kanısına varılmıştır. Bu nedenle, et satış yerlerinde tahta veya tahta aksam içeren masa ve tezgahların yerine kolay temizlenebilen plastik ve benzeri malzemeden yapılmış olanların tercih edilmesi, alet ve ekipmanın periyodik olarak temizlik ve dezenfeksiyonu, çalışan personelin ciddi bir eğitim programına tabi tutulması ve ilgili makamlarca yapılacak girişimlerle yeni bazı yasal düzenlemelerin getirilmesi yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Tezcan İ, Yurtyeri A: Et Muayenesi, AÜ Vet Fak Yay, Ankara, (1992).
2. Nazlı B: Türkiye'de Üretilen Kasaplık Hayvan Etleri ile Bunlardan Elde Edilen Ürünlerin Halk Sağlığı Açısından Değerlendirilmesi, Et Mamulleri Üretimi ve Muhafazası, Seminer Notları, İstanbul Ticaret Odası Yay., No, 1987-3, İstanbul, (1987).
3. World Health Organization (WHO): International Commission on Microbiological Specifications for Foods, Technical Report Series, 598: 183-189, (1988).
4. Ewen C, Todd D: Economic Loss from Foodborne Disease Outbreaks Associated with Foodservice Establishments, J. Food Prot., 48(2): 169-180, (1985).
5. Ünlütürk A, Turantaş F: Gıda Mikrobiyolojisi, 1. Baskı, Mengi Tan Basımevi, İzmir, (1998).
6. Dinçer B: Et Bilimi ve Teknolojisi, A.Ü. Vet. Fak. Yay. (Teksir), Ankara, (1992).
7. Yıldırım Y: Et Endüstrisi, Yıldırım Basımevi, Ankara, (1992).
8. Federal Agricultural Organization and World Health Organization: WHO Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe, 5 th Report 1985-1989, Institut of Vet. Med., Berlin, (1992).
9. Dinçer B: Et Mikrobiyolojisi ve Sanitasyon, Et ve Balık Kurumu, Et Hijyeni ve Teknolojisi Seminer Notları, Ankara, (1990).
10. Frank LB: Foodborne Diseases in the United States Associated with Meat and Poultry, J. Food Prot., 43(2): 140-150, (1980).
11. De Wit JC, Kampelmacher EH: Some Aspects of Microbial Contamination of Hands of Workers in Food Industries, Zbl. Bact. Hgy. I. Abt. Org. B, 172: 390-400, (1981).
12. Henziel M: Importance of Personel Hygiene During Meat Processing, Fleischwirtsch., 64(11): 1366-1368, (1984).
13. Tebbutt GM: An Evaluation of Various Working Practices in Shops Selling Raw and Cooked Meats, J. Hyg., Cambridge, 97: 81-90, (1986).
14. Fliss I, Simard RE, Etriki A: Microbiological Quality of Different Fresh Meat Species in Tunisian Slaughterhouses and Markets, J. Food Prot., 54(10): 773-777, (1991).
15. Özer M: Ankara'daki Et Satış Yerlerinin Hijyenik Durumları Üzerinde İncelemeler, A.Ü. Vet. Fak. Hayvan Yetiştiriciliği ve Sağlık Bilimleri Uzmanlık Y.O. Besin Kontrolü ve Koruyucu Hijyen Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, (1972).
16. Gökalp HY, Yetim H: Et İşleklerinde Temizlik ve Dezenfeksiyonun Önemi ve Ete Bağlı Gıda Zehirlenmeleri, Et ve Balık Endüstrisi Derg., 9(54): 34-44, (1988).

## Distribution of non-peptidergic primary afferents in trigeminal ganglion of the rat

Zafer Soygüder Zekeriya Özüdoğru

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Abstract:** The distribution of isolectin I-B4 from *Griffonia simplicifolia* (GSA I-B4) was studied in trigeminal ganglion. Small diameter cell bodies were labeled by GSA I-B4, while large cells were unlabeled. GSA I-B4-labeled axons from the maxillary, mandibular and ophthalmic branches of the trigeminal nerve reached to their cell bodies which were located in discrete regions within the ganglion. The distribution of non-peptidergic primary afferent fibres in trigeminal ganglion is briefly discussed with those obtained in other studies using GSA I-B4 as a marker in trigeminal ganglion.

**Key Words:** GSA I-B4, Lectin, Rat, Trigeminal ganglion.

### Ratın trigeminal ganglionundaki non-peptidergic primer afferentlerin dağılımı

**Özet:** *Griffonia simplicifolia* tohumlarındaki isolectin I-B4 (GSA I-B4)'un dağılımı ratın trigeminal ganglionunda çalışıldı. GSA I-B4 sadece küçük çaplı ganglion hücrelerinde gözlemlendi. Buna rağmen büyük çaplı hücrelerde bu lectinin varlığına rastlanmadı. Mandibular, maxillar ve ophthalmic GSA I-B4-positif axonların trigeminal ganglionda birbirinden bağımsız yerlerde yerleşen ganglion hücrelerine vardıkları gözlemlendi. Trigeminal ganglionda non-peptidergic primer afferent sinirlerin dağılımı, GSA I-B4'u trigeminal ganglionda marker olarak kullanan çalışmalarla kısaca tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** GSA I-B4, Lectin, Rat, Trigeminal ganglion.

### INTRODUCTION

Plant lectins (1, 2) have been widely used as a marker for unmyelinated primary afferents in central (3-11) and peripheral (3-10, 12-17) nervous system. Isolectin I-B4 from the seeds of *Griffonia simplicifolia* (*Bandeiraea simplicifolia*) (GSA I-B4) has been claimed as a good marker for non-peptide population of unmyelinated primary afferents (3, 4, 10, 15, 16) which are probably nociceptive and have smaller diameter than those containing peptides (16). The lectin co-localises with sensory neurone-specific acid phosphate isoenzyme, fluoride-resistant acid phosphate (FRAP) in sensory neurones and their peripheral terminals (12, 16). However, few co-localisation of the GSA I-B4 with peptides has been reported in dorsal root (16), trigeminal (3) and jugular ganglia (superior ganglion of vagus nerve) (10).

Trigeminal ganglion lies within the cranial cavity, embedded in the duramater near the cavernous sinuses (18). The peripheral processes of trigeminal ganglion cells constitute the ophthalmic and maxillary nerves

and the sensory component of the mandibular nerve. These three branches of the trigeminal nerve arise from the ganglion and distribute to skin of the face and forehead, the scalp, the mucosa of the oral and nasal cavities, the paranasal sinuses, the teeth and the dura mater (19). The central processes of the trigeminal nerve terminate in the brain stem (19, 20).

In the present study, lectin expression by the trigeminal afferent fibres was studied histochemically, using the GSA I-B4, to examine the distribution of non-peptidergic primary afferents in the trigeminal ganglion.

### MATERIALS AND METHODS

Four adult Wistar rats of either sex weighing 350 gr. were deeply anaesthetised with sodium pentobarbitone (50 mg/kg), heparinized (1000 U injected intracardially) and perfused through left ventricle first with 150 ml phosphate buffered saline (PBS). Then they were fixed by 300 ml of 4%

paraformaldehyde in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.2). Trigeminal ganglia were removed and postfixed for 2 hours in the same fixative that used in perfusion. Tissue samples were cryoprotected with 20 % sucrose in PBS overnight. Tissues were sectioned at 40µm thickness with a freezing microtome. Sections were collected into 0.1 M PBS and processed as free-floating sections. Then they were washed in PBS (four changes 15 minutes intervals) and incubated free-floating in biotinylated antisera to GSA I-B4 (5-10 mg/ml Sigma) in PBS containing 2.5% bovine serum albumin and 0.1% Triton X-100 overnight at 4 °C. The sections were then washed in PBS (four changes 15 minutes intervals) for removing unbound lectin and incubated with streptavidine HRP for 1 hour at room temperature. Sections were again washed and processed according to the chromogen protocol by Shu et al. (21).

Control experiments were done by the preincubation of the lectin with 0.1 M D-galactose, which eliminated the staining. Background staining levels were assessed by omitting of the primary antibody. Suppression of endogenous peroxidase was done by pre-treatment of the sections with 0.3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in PBS for 30 minutes before the histochemistry.

## RESULTS

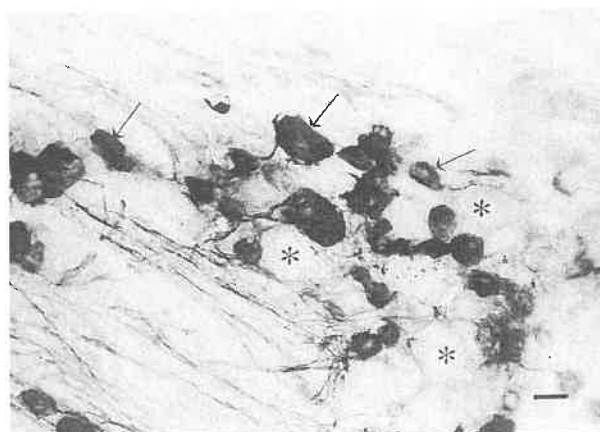
The cells binded with GSA I-B4 were small diameter neurones in the ganglion, while large neurones unlabeled with the lectin (Fig. 1). The lectin binding was intense in the cytoplasm around the nucleus. Labelled axons coursed into the ganglion and reached to their cell bodies located in discrete regions within the ganglion (Fig. 2). The regions in which the cell localised were poles of the ganglion. The lectin reactive axon bundles were intensely stained and could be traced back to the ganglion. Some axon bundles traversed through the ganglion without terminating at the lectin-reactive cell bodies.

## DISCUSSION

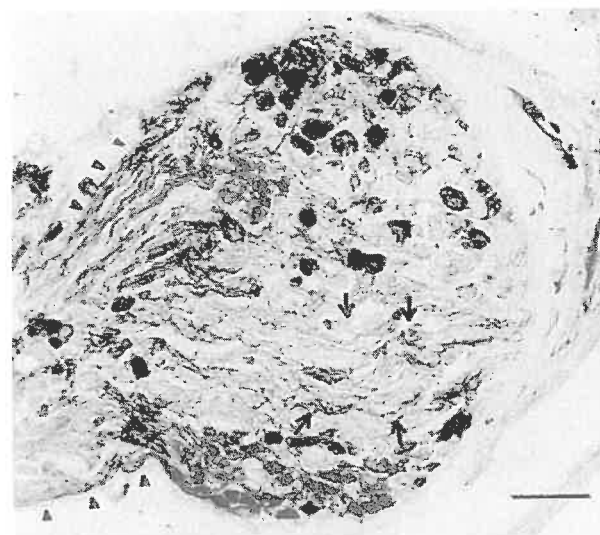
Present results confirmed the previous finding that the isolectin I-B4 specifically labels subclasses of small-diameter trigeminal afferent fibres in the rat (3). GSA I-B4 labelling was most intense in the cytoplasm with high magnification. It is likely that the plasma membrane and Golgi apparatus were labelled (4).

It has been demonstrated that the peripheral processes of the trigeminal ganglion cells express GSA I-B4 within the ophthalmic and maxillary nerves and the sensory component of the mandibular nerve of the trigeminal nerve (10, 15, 16). The distribution of GSA I-B4-positive trigeminal ganglion cells has been studied previously (3, 9, 10) but the localisation of them within the ganglion is unclear. In the present study, GSA I-B4-

labeled fibre bundles from the three branches of the trigeminal nerve entered to the ganglion and reached to their cell bodies located in discrete regions within the ganglion. In view of the nature of non-peptide containing afferents, which could be sensory C-fibres and may subserve nociceptive function (16, 22), the localisation of GSA I-B4-positive neurones within the ganglion correlates well with the data (18) in which it has been suggested that the cell bodies of sensory neurones for the three divisions of the trigeminal nerve occupy anatomically discrete regions within the ganglion.



**Figure 1.** High magnification of small neurones stained with the GSA I-B4 lectin in a section of trigeminal ganglion (arrows). Lectin-positive cell bodies exhibit intensive cytoplasmic reactivity, while large neurones are lectin-negative (stars). Scale bar: 50 µm



**Figure 2.** Low magnification of neurones labelled by GSA I-B4 in trigeminal ganglion. The vast majority of labelled neurones are seen at the poles of the ganglion. Lectin-positive axons from the branches of the

trigeminal nerve reach to their cell bodies at these regions (arrowheads). A bundle of lectin labelled fibres is seen in the middle of the ganglion (arrows). Scale bar: 100  $\mu$ m

As mentioned before the cell bodies of most primary sensory neurones are in the trigeminal ganglion with the remainder being in the mesencephalic trigeminal nucleus (18). In the present study, most of GSA I-B4-positive trigeminal afferent fibres from the three branches of the trigeminal nerve terminated in the ganglia, but a bundle of labelled fibres traversed through the ganglion. These fibres could terminate at mesencephalic trigeminal nucleus (3). The localisation of peptidergic, CGRP or substance P, primary afferents in trigeminal ganglion (23-26) does not seem to co-localise with non-peptidergic afferents within the ganglion. In the present study, localisation of the non-peptidergic afferents was found in the poles of the ganglion, while the peptidergic afferents had been found through the ganglion (23). Few co-localisations have been reported between GSA I-B4-labeled cells and CGRP containing cells in trigeminal ganglion (3). Hence our data would support the use of GSA I-B4 as a marker for non-peptide primary afferents (3, 22).

## REFERENCES

- Murphy LA, Goldstein IJ: Five  $\alpha$ -D-Galactopyranosyl-binding Isolectins from *Bandeiraea simplicifolia* Seeds. *J Biol Chem* 252: 4739-472. (1977).
- Hayes CE, Goldstein UJ: An  $\alpha$ -D-galactosyl-binding lectin from *Bandeiraea simplicifolia* seeds. *J Biol Chem* 249: 1904-1914. (1974)
- Ambalavanar R, Morris R: The distribution of binding by isolectin I-B4 from *griffonia simplicifolia* in the trigeminal ganglion and brainstem trigeminal nuclei in the rat. *Neuroscience* 47: 421-429. (1992).
- Ambalavanar R, Morris R: An ultrastructural study of the binding of an  $\alpha$ -D-Galactose specific lectin from *griffonia simplicifolia* to trigeminal ganglion neurones and the trigeminal nucleus caudalis in the rat. *Neuroscience* 52: 699-709. (1993).
- Fischer J, Csillik B: Lectin binding: a genuine marker for transganglionic regulation of human primary sensory neurones. *Neurosci Lett* 54: 263-267. (1985).
- Plenderleith MB, Cameron AA, Key B, Snow PJ: The plant lectin soybean agglutinin binds to the soma, axon and central terminals of a subpopulation of small-diameter primary sensory neurones in the rat and cat. *Neuroscience* 31: 683-695. (1989)
- Streith WJ, Schulte BA, Spicer SS, Balentina JD: Lectin histochemistry of the rat spinal cord. *J Histochem Cytochem* 32: 909. (1984).
- Dodd J, Jessel TM: Lactoseries carbohydrates specify subsets of dorsal root ganglion neurones projecting to the superficial dorsal horn of rat spinal cord. *J Neurosci*. 5: 3278-3294. (1985)
- Streith WJ, Schulte BA, Spicer SS, Balentina JD, Spicer SS: Histochemical localisation of galactose-containing glycoconjugates in sensory neurones and their processes in the central and peripheral nervous system of the rat. *J Histochem and Cytochem* 33: 1042-1052. (1985).
- Silvermann JD, Kruger L: Analysis of taste bud innervation based on glycoconjugate and peptide neuronal markers. *J Com Neurol* 292: 575-584. (1990)
- Plenderleith MB, Wright LL, Snow PJ: Expression of lectin binding in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord during pre- and postnatal development. *Develop Brain Res* 68: 103-109. (1992)
- Silvermann JD, Kruger L: Lectin and neuropeptide labelling of the separate populations of the dorsal root ganglion neurones and associated "nociceptor" thin axons in rat testis and cornea whole-mount preparations. *Somatosensory Research* 5: 259-267. (1988)
- Dodd J, Jessel TM: Cell surface glycoconjugates and carbohydrate-binding proteins: possible recognition signals in sensory neurone development. *J Exp Biol* 124: 225-238. (1986)
- Scott SA, Patel N, Levine JM: Lectin binding identifies a subpopulation of neurones in chick dorsal root ganglia. *J Neuroscience* 10(1): 336-345. (1990)
- Soygüder Z: Lectin and peptide expression in nodos, sphenopalatine and superior cervical ganglia of the rat. *Tr J Veterinary Animal Sci* 23:489-493. (1999).
- Silvermann JD, Kruger L: Selective neuronal glycoconjugate expression in sensory and autonomic ganglia: relation of lectin reactivity to peptide and enzyme markers. *J Neurocyto* 19: 789-801. (1990)
- Mori K: Specific carbohydrate expression by small-diameter subclasses of rabbit trigeminal, glossopharyngeal, and vagal afferent fibres studied with the lectin *Ulex europaeus* agglutinin I. *Neurosci Res* 4: 291-303. (1987)
- Ranson WB: Origine, composition and connections of the cranial nerves. *The anatomy of the nervous system*, Philadelphia & London, Saunders Company, p251, (1955)
- Barr ML, Kiernan JA: Cranial nerves, *The human nervous system*, J.B. Lippincot Company Phyladelphia, p122-148. (1993)
- Kelly JP: Trigeminal system. *Principle of neural science*, New York, Elsevier, p562-570. (1985)
- Shu S, Ju G, Fan L: The glucose oxidase-DAB-nickel method in peroxidase histochemistry of the nervous system. *Neurosci Lett* 85: 169-171. (1988)
- Hunt SP, Rossi J: Peptide- and non-peptide-containing unmyelinated primary afferents: The parallel processing of nociceptive information. *Phil Trans Roy Soc Biol Sci* 308: 283-289. (1985)
- Silverman JD, Kruger L: Calcitonin-gene-related-peptide-immunoreactive innervation of the rat head with emphasis on specialised sensory structure. *J Com Neurol* 280: 303-330. (1989)
- Reuss S, Riemann R, Vollrath L: Substance P- and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive neurones in the rat trigeminal ganglion-with special reference to meningeal and pineal innervation. *Acta histochem* 92: 104-109. (1992).
- Suzuki N, Hardebo JE, Owman C: Trigeminal fibre collaterals storing substance P and calgitonin gene-related peptide... *Neuroscience* 30: 595-604. (1989)
- Kai-Kai MA: Cytochemistry of the trigeminal and dorsal root ganglia and spinal cord of the rat. *Comp Biochem Physiol* 93A: 183-193. (1989)

## Yazışma Adresi:

Zafer Soygüder  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı  
VAN / TÜRKİYE

## Köpeklerde deneysel nefrotoksikoziste eritropoietin seviyesi ve bazı hematolojik parametreler üzerinde araştırmalar

Ebubekir Ceylan Zahid T. Ağaoğlu

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada, köpeklerde deneysel oluşturulan nefrotoksikoziste Epo seviyesi ve bazı kan parametreleri değerlendirilerek nefritislerdeki etkinliği araştırıldı. Bu çalışmanın materyalini 18 adet sağlıklı köpek oluşturdu. Gentamisin enjeksiyonları 10 gün süreyle günde 3 kez (saat: 8.00, 12.00, 24.00) olmak üzere A grubuna (n=6) 7 mg/kg, B grubuna (n=6) 10 mg/kg, C grubuna (n=6) ise 15 mg/kg dozda, intramüsküler yolla yapıldı. Köpekler, uygulama öncesi ve uygulama süresince her gün klinik, 2, 5, 7 ve 12. günlerde hematolojik ve biyokimyasal muayenelerden geçirildi.

A grubunda lökosit ve idrar GGT'indeki artış ( $p<0.05$ ) hariç, diğer hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde deneme süresince istatistik olarak önemli bir değişiklik gözlenmedi ( $p>0.05$ ). B grubundaki hematolojik parametrelerden lökositlerdeki artış ve MCV değerlerinde azalma; biyokimyasal parametrelerden Epo, potasyum, fosfor, kan üre nitrojen ve idrar GGT'indeki artış; sodyum, kalsiyum, albumin ve protein değerlerindeki düşüş istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). C grubundaki hematolojik parametrelerden eritrosit, hemoglobin, hematokrit, MCH, MCHC, MCV değerlerindeki azalma, lökosit değerlerindeki artış; biyokimyasal parametrelerden Epo, sodyum, albumin, kalsiyum ve protein değerlerindeki azalma ve potasyum, fosfor, kan üre nitrojen, kreatinin ve idrar GGT'indeki artış istatistik olarak önemli bulundu ( $p<0.001$ )

Böbreklerin histopatolojik incelenmesinde A grubunda önemli bir değişiklik tespit edilemezken, B ve C grubundaki köpeklerin böbrek proksimal tubuluslarında hücre nükleusları ve stoplazma sınırları kaybolmuş görünümde, epitel hücrelerinde vakuoler, diğer tubulus epitel hücrelerinde granüler dejenerasyon tespit edildi. Akut tubular nekroz belirgindi. Jukstaglomerüler hücrelerde granüler ve vakuoler dejenerasyon, siyah-kahverenkli granüler madde birikimi ve interstisyel ödem tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Köpek, Eritropoietin, Böbrek, Nefrotoksikozis, Gentamisin.

### Investigation on erythropoietin level and some blood parameters in experimental nephrotoxicosis in dogs

**Abstract:** In this study, it was investigated Erythropoietin levels and some hematologic parameters in experimental nephrotoxicosis in dogs. Eighteen healthy dogs were used as a material in this study. Gentamicine sulphate was given to induce nephrotoxicity at the dose of 7 mg/kg body weight to group A, 10 mg/kg body weight to group B and 15 mg/kg body weight to group C for 10 consecutive days. Dogs were examined before the experiment and during the experiment every day clinically, 2, 5, 7 and 12. days hematologic and biochemical examinations.

In group A, except increase in leukosite and urine GGT values ( $p<0.05$ ), it was not observed an important changes statistically at hematologic and biochemical parameters during the experiment ( $p>0.05$ ). From hematologic parameters in group B, increase in leukosite, decrease in MCV values; from the biochemical parameters increase in Epo, potassium, phosphorus, blood urea nitrogen and urine GGT values; decrease in sodium, calcium, albumin and protein values were found statistically significant ( $p<0.001$ ). Decrease in erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, MCH, MCHC, MCV and increase in leukosite values from hematologic parameters in group C; decrease in Epo, sodium, albumin, calcium and protein values; increase in potassium, phosphorus, blood urea nitrogen, creatinin and urine GGT from biochemical parameters were found significant statistically ( $p<0.001$ ).

While it was not found an important changes at histologic examination of kidney in group A, in group B and C the disappearance of the nuclei and borders of cytoplasm at the proximal tubules, vacuoler degeneration on epithelial cells and granuler degeneration on the other epithelial cells were found. Acute tubuler necrosis was evident. It was found granuler and vacuoler degeneration, black-brown granuler accumulation and intersititial oedema at the juxtaglomerular cells.

**Key Words:** Dog, Erythropoietin, Kidney, Nephrotoxicosis, Gentamisin sulphate.



## GİRİŞ

Böbrekler ekskresyonun yanısıra renin, prostoglandinler, kininler, 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> ve eritropoetin üreten ve salgılayan önemli bir endokrin organdır. Renin, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> dengesini sağlayarak kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynayan renin - angiotensin - aldosteron sistemini aktive etmektedir. Protoglandinler ve kininler (bradikinin) vazoaaktifirler ve renal kan akımının düzenlenmesi ile modulasyonunda önemlidir. 1, 25-Dihidroksivitamin D<sub>3</sub>, Ca<sup>++</sup>'un gastrointestinal kanaldan normal reabsorpsiyonu ve kemikte depolanması için gereklidir. Eritropoetin kemik iliğinde eritrosit oluşumunu stimüle eder (1).

Eritropoetin (Epo), temel olarak böbreklerden salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur (1). Eritroid seri ön hücrelerin proliferasyonunu uyaran, yaşamlarını sürdürmelerini sağlayan Epo'nun, başlıca renal peritubuler intersitisyel hücrelerde, hepatositlerde ve kupfer hücrelerinde üretildiği bildirilmektedir (2). Yetişkin karaciğerinin total Epo üretimine katkısı %10-15'tir. Epo üretimi fetal dönemde karaciğerde gerçekleşirken, doğumdan hemen sonra böbrekler tarafından yapılmaktadır (3). Epo hipoksiye cevap olarak sentezlenir ve hormonun birikimi olmaması nedeniyle gerekli miktarı plazmada ve sadece biyolojik olarak aktif formda bulunur. Dolaşımdaki Epo seviyesinin artmasının, bu hormonun üretimi üzerine herhangi negatif bir etkisi yoktur (4).

Epo'nun metabolizma ve eliminasyonu, esas olarak karaciğer ve böbreklerde yapılır. Epo metabolizmasında esas fonksiyonu karaciğer üstlenmesine rağmen, nefrektomi yapılan, anefrik ya da ureterleri bağlanan köpeklerde Epo'nun yarı ömrünün uzaması, böbreğin Epo metabolizmasında görev aldığını düşündürmektedir (5).

Epo düzeyinin belirlenmesinde serum, plazma, idrar ve tümürlü doku kullanılmaktadır (6). Endojen Epo (dolaşıma böbreklerden karışan)' nun sadece 6-9 saatlik bir plazma yarı ömrü olduğu için, Epo üretimindeki değişiklikler, kan konsantrasyonundaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Bu yüzden serum Epo konsantrasyonunun tesbiti, polisitemi ve anemilerin sebep ve kontrolü hakkında önemli bilgi sağlamaktadır (7). Epo'nun serum, idrar ve diğer vücut sıvılarındaki varlığı biyoassay (in vivo ve in vitro) ya da immunokimyasal metot (Hemaglutinasyon inhibisyon, radioimmunoassay) ile tesbit edilebilir (7, 8, 9, 10).

Plazma Epo seviyesinin, bir veya iki böbrekte ortaya çıkan in vivo anoksi sonucu yükseldiği bildirilmiştir. Böbreklerin alınması ya da böbreklerde şiddetli hasar oluştuğunda, renal glomerular filtrasyon oranında ve plazma Epo seviyesinde düşme, kemik iliğindeki eritroid hücrelerde azalma ortaya çıkmaktadır. Epo, O<sub>2</sub> teminindeki küçük değişikliklere oldukça fazla duyarlıdır. İdrarda da bulunan Epo,

hematokrit konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak farklılık gösterir. (11).

Akut renal yetersizliğin oluşmasında meydana gelen anemi çoğunlukla renal yetersizliğin kendinden daha ziyade, renal yetersizliğe sebep olan bozuklukların bir sonucudur (12). Akut renal yetersizlikle ilgili olarak şekillenen aneminin en önemli işareti, intravasküler hemolizin varlığıdır. Bu yüzden, aneminin etiyojisi değişebilmesine rağmen, morfolojik ve biyokimyasal anormallikler genelde aynıdır. Eritrositlerde membran hasarı görülmektedir.

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunda sferositlerin varlığı, hücre içeriğinin fazlalığında membran bölgesini kaybeden eritrositler, G6PD (glikoz 6 fosfat dehidrogenaz) yetersizliğinde sferositlerle birlikte blister benzeri deformiteli eritrositlerin varlığı morfolojik anormallikler olarak tanımlanmışlardır. Akut hemolizde ortaya çıkan indirekt bilirubin artışı, LDH ve retikulosit sayısında artış, serum haptoglobulininde azalma, hemoglobinemi ve hemoglobininuri görülür. G6PD yetersizliğinde eritrositler, hemoglobin molekülünü oksidasyondan koruyamaz. (12).

Akut renal yetersizlikteki hasarın mekanizması sebebe bağlı olarak değişmektedir. İntramusküler hemoliz sonucu oluşan hemoglobinemi, renal fonksiyonda sadece küçük bozukluklar meydana gelirken immun kompleksle kaplı eritrosit membranlarının böbreklerde birikmesi ya da fibrin birikimi önemli renal hasarı meydana getirmektedir. Akut renal yetersizliği esnasında Epo üretimi ile ilgili detaylı çalışmalar yapılmamıştır (4).

KBY'de serum Epo seviyesinin düşmesi, böbreklerde Epo üreten kısmın hasara uğraması sonucu meydana gelmektedir. Epo seviyesi renal hasarın ilerlemesiyle düşerek, anemiye neden olur (13). Böbrek yetersizliğinden kaynaklanan anemi, eritrositlerin yaşam süresinin kısalması, hemoliz, eritropoezi baskılayan inhibitörler, toksik metabolitler ve kanama sonucu görülmektedir (4, 12).

Böbrekler, kan akışının fazla olması, konsantrasyon, metabolik aktivasyon ve aktif transport gerçekleştirildiğinden dolayı toksisite için hedef organ durumundadır. Aminoglikozid antibiyotikler, Veteriner Hekimlikte G (-) aerobik enfeksiyonların tedavi ve kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak potansiyel nefrotoksik etkilerinden dolayı kullanımları sınırlandırılmıştır. (14-16). Nefrotoksisite, klinik muayene, kan ve serum biyokimyasal analizler, idrar analizleri ve histopatolojik muayeneler sonucu tespit edilebilir (17-19).

Araştırmada bilinen tanı yöntemlerine ilaveten deneysel nefritis oluşturulan köpeklerde Epo seviyesindeki değişiklikler araştırılarak hematolojik, biyokimyasal değerler ile böbrek hasarının, bu seviye ile arasındaki ilişki incelenmiştir.

## MATERYAL VE METOT

### *Materyal*

Bu araştırmada Van yoresinden toplanan her iki cinsten 6-21 kg canlı ağırlıkta, 2-7 yaş arası toplam 18 adet sağlıklı melez köpek kullanıldı. Y. Y.  . Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde, hematolojik muayene için Coulter MAXM kan sayım cihazı, biyokimyasal muayene için Technicon RA-TX otoanalizör kullanıldı. Epo  limleri için Veteriner Fakültesi, Obstetrik ve Jinekoloji Anabilim Dalında bulunan Gama Counter cihazı (İzotop) kullanıldı. Nefrotoksiste oluşturmak amacıyla Gentamisin sülfat kullanıldı.

### *Metot*

Araştırma  ncesi ve süresince (12 gün) her  c gruptaki köpekler sistemik olarak muayene edildi. Deneme  ncesi hazırlıkları tamamlanan köpekler, her biri 6 köpekten oluşan  c gruba ayrıldı (A, B ve C grubu). A grubuna 7 mg/kg, B grubuna 10 mg/kg, C grubuna 15 mg/kg dozunda 8 saat aralıklarla günde 3 kez (8.00, 12.00, 24.00) olmak üzere, kas içi yolla, 10 gün süre ile Gentamisin sülfat enjeksiyonu yapıldı.

Köpeklerin kan örnekleri, uygulama öncesi 2 defa (0 gün) ve uygulama süresince 2., 5., 7. ve 12. günlerde alındı. Na, K, Ca, P, Albumin, Protein,  re, Kreatinin ve Epo  lim  için, us l ne uygun olarak 10 ml'lik antikoagulantsız tüplere alınan kanların serumları çıkarıldı. Hematolojik muayene için 5 ml'lik antikoagulantlı (EDTA) tüplere 2 ml kan alındı. Biyokimyasal ve makroskopik muayenesi için idrar örnekleri, uygulama öncesi ve süresince kateter kullanarak alındı. Biyokimyasal parametreler için kan örneklerinin  limleri Technicon RA-XT otoanalizör ile yapıldı. Epo  limleri için alınan kanların serumları, soğutmalı santrifij kullanılarak çıkarıldı ve topluca  lilmek üzere -21 C'de derin dondurucuda saklandı. Gentamisinin  c ayrı grupta hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkilerini karşılaştırmak ve bu etkilerin grup içindeki günlere göre değişimini belirlemek için Student'in t-testi, gruplar arası değişimi belirlemek için ise oneway ANOVA testi uygulanmıştır.

## BULGULAR

Birinci gruptaki köpeklerden 2 tanesi, ikinci gruptakilerde 4 tanesi ve  c nc  gruptaki köpeklerden ise üremik komaya giren köpekler uyutularak otopsisleri yapıldı

### *Laboratuvar Bulguları*

Çalışmanın 7. günü birinci gruptaki köpeklerin idrar sedimentinin mikroskopisinde nadir eritrosit, lökosit ve epitel hücreleri gözlendi. İkinci gruptaki

köpeklerde ise 7. gün idrar sedimentinin mikroskopik bakısında silindiruri, nadir eritrosit, lökosit kümeleri, protein ve renal tubuler hücreler gözlendi.  c nc  grubun idrar mikroskopisinde ise 5. gün silindiruri, eritrosit, lökosit, protein ve renal tubuler hücreler görüldü.

### *Hematolojik Bulgular*

Deneme  ncesi ve sonrası her  c grup köpeklerdeki eritrosit, lökosit, hematokrit, hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC düzeyleri Tablo 2'de verildi.

### *Biyokimyasal bulgular*

Köpeklerdeki (A, B ve C grubu) deneme öncesi ve süresince (12 gün) belirlenen serum Epo, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albumin, protein, kan üre nitrojen ve kreatinin konsantrasyonları ile idrar GGT değerleri Tablo 1'de gösterildi.

### *Otopsi Bulguları*

Çalışmanın sonunda A grubundaki köpeklerden 2 tanesi uyutularak otopsisleri yapıldı. Enjeksiyon bölgesindeki nekroz hariç, her iki köpeğin genel görünümü normal bulundu. B grubundan 3, C grubundan 6 adet köpeğin otopsisleri yapıldı. Otopsisi yapılan bütün köpeklerin böbreklerinde şişkinlik, renginde solma, böbrek çevresindeki yağ dokusunda erime ve ödem, medullasında hiperemik odaklar tespit edildi. Mide mukozaları hiperemik olup peteşiyel kanama odakları, karaciğerde özellikle C grubunda büyüme tespit edildi. Midedeki hemorajik odaklara ( remik gastritis) ince barsaklarda da rastlandı. C grubundaki köpeklerin böbrek kapsulularının çok kolay soyulabildiği tespit edildi. Ayrıca son iki gruptaki (B ve C) köpeklerin idrar keselerinde kalınlaşma, duvarlarında nekroz odakları saptandı. Enjeksiyon bölgelerinde kanama ve nekroz odakları, sınırlı ödem tespit edildi.

### *Histopatolojik Bulgular*

Otopsisleri yapılan köpeklerin histopatolojik incelemesinde A grubunda önemli bir değişiklik tespit edilmezken, B ve C grubundaki köpeklerde kapsül altında tubulus, glomerul ve interstisyumu kapsayan nekroz tespit edildi. Proksimal tubuluslarda hücre nükleusları ve stoplazma sınırları kaybolmuş görünümde, epitel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon ve diğer tubulus epitel hücrelerinde granüler dejenerasyon saptandı. Proksimal ve toplayıcı tubullerde yaygın tubuler nekroz ve nekrobiyoz, yer yer siyah granüler madde, tubuluslarda asidofilik yada bazofilik boyalı silindirlerin varlığı tespit edildi. Akut tubular nekroz belirgin olup, tubulusun bazal membranları seçilebilmekteydi. Geniş bir alanda subkortikal nekroz ve fokal parankimal nekroz görüldü.

Jukstaglomerüler hücrelerde granüler ve vakuoler madde birikimi ve interstisyel ödem tespit edildi. dejenerasyon, eser miktarda siyah-kahverenkli granüler

**Tablo 1.** Köpeklerde (A, B ve C grubu) deneme öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler.

Günler	Grup	n	Eritropoietin mIU/ml x±Sx	Na mEq/L x±Sx	K mEq/L X±Sx	Ca Mg/dl x±Sx	P mg/dl x±Sx	Albumin g/dl x±Sx	Protein g/dl x±Sx	BUN mg/dl x±Sx	Kreatinin mg/dl x±Sx	İ-GGT IU/L x±Sx
Den. Öncesi	A	6	81.20±3.64	147.56±0.32	4.71±0.10	10.15±0.18	4.83±0.18	2.96±0.10	6.25±0.17	13.35±0.41	0.65±0.43	72.65±8.25
	B	6	85.12±2.89	147.98±0.88	4.34±0.26	10.02±0.26	5.10±0.16	2.83±0.10	6.26±0.13	13.37±0.67	0.83±0.09	69.85±7.88
	C	6	81.28±4.40	148.80±0.28	4.83±0.28	10.11±0.35	5.13±0.26	2.65±0.09	5.81±0.24	13.05±1.03	0.77±0.57	69.94±6.40
2. Gün	A	6	81.23±3.62	147.10±0.22	4.61±0.14	10.15±0.17	4.78±0.17	*2.92±0.09	6.25±0.16	13.33±0.42	0.65±0.43	73.56±8.24
	B	6	85.14±2.88	*145.44±0.60	4.33±0.32	10.10±0.26	5.44±0.27	*2.78±0.10	6.16±0.17	*14.50±0.87	*1.15±0.43	100.71±4.54
	C	6	81.0±4.46	*145.96±0.83	*5.47±0.33	9.96±0.28	*5.48±0.21	2.62±0.08	5.70±0.25	*19.38±0.91	*1.06±0.07	**137.0±16.31
5. Gün	A	6	81.24±3.62	*146.83±0.20	*5.10±0.10	*9.93±0.17	4.95±0.17	*2.79±0.10	*6.06±0.15	14.81±20.80	*0.85±0.44	*75.16±8.25
	B	6	85.12±2.88	*145.83±0.74	*4.69±0.30	*9.56±0.22	*5.80±0.26	2.75±0.16	*5.94±0.18	*19.30±1.64	*2.11±0.22	**207.58±30.90
	C	6	61.75±11.58	*141.10±0.55	*6.27±0.29	*9.49±0.31	*6.97±0.24	*2.24±0.09	5.15±0.20	*52.50±3.56	*3.81±0.37	**269.83±22.36
7. Gün	A	6	81.24±3.62	*146.50±0.22	*5.28±0.08	*9.71±0.15	*5.10±0.16	*2.68±0.13	*5.94±0.13	*14.36±0.41	*1.00±0.04	*75.16±8.25
	B	6	62.36±12.59	*144.22±0.61	*4.96±0.26	*9.37±0.26	*7.33±0.40	*2.49±0.11	*5.72±0.22	*35.22±5.47	*3.64±0.22	**432.51±15.36
	C	6	**64.48±4.41	*137.55±1.03	*6.97±0.34	*9.15±0.23	*7.67±0.23	*1.99±0.10	*4.21±0.21	*91.50±2.14	*6.91±0.57	**532.66±20.66
12. Gün	A	6	81.20±3.62	*145.66±0.47	5.50±0.07	*9.50±0.13	*5.12±0.15	*2.60±0.13	*5.82±0.11	*14.85±0.38	*1.15±0.03	*76.53±8.01
	B	6	**83.12±2.68	*142.31±0.65	5.58±0.24	*9.10±0.22	*9.39±0.43	*2.25±0.15	*5.22±0.16	*85.69±7.20	*11.40±0.9	**242.40±22.12
	C	6	**49.62±218	*136.13±0.69	*7.40±0.40	*8.72±0.12	*8.35±0.27	*1.74±0.06	*3.64±0.13	*128.83±4.44	*12.60±0.60	**570.83±39.53

P>0.05, \*p<0.05, \*\*p<0.001

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrekler, homeostazisin düzenlenmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir. Başlıca sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi, vücuttaki fazla inorganik maddelerin ve metabolik son ürünlerin eliminasyonu, vücutun ihtiyacı olan maddelerin (hormonlar, aminoasitler, vitaminler, glikoz, plazma proteinleri) yapılması ve vücutta tutulması, toksik maddelerin eliminasyonu gibi bir çok fizyolojik göreve sahiptir. Vücutta oluşan ve dışarıdan alınan pek çok madde için atılım organı olduğu için bu tür maddelerin zararlı etkilerine maruz kalmaktadır (20, 21).

Köpeklerde böbrek hastalıkları sıklıkla görülmektedir. Böbrek hasarının tespitinde kullanılan başlıca tanısal yaklaşımlar; fizik muayene, rutin kan ve idrar tetkikleri, böbrek fonksiyon testleri, biyopsi, ultrasonografi ve radyografidir (22)

Böbrek hastalıklarında klinik semptomlar spesifik olmayıp, ancak nefronların %75-80'inin haraplandığı durumlarda gözlenmektedir (22). Bu çalışmanın her üç grubunda, deneme süresince belirlenen klinik semptomların (ödem, hassasiyet durgunluk, iştahsızlık, enjeksiyona karşı reaksiyon, abdominal palpasyonda ve enjeksiyon bölgesinde ağrı ile hassasiyet, nadiren

ısırmaya teşebbüs, ağrı, ödem, kusma, ishal, dehidrasyon, kanlı işeme), bu konuda yapılan benzer araştırmalar (17, 23-25) ile aynı doğrultuda olduğu gözlemlendi.

İdrar muayenelerinde, gentamisin uygulamalarını takiben A ve B grubunda 7. günden, C grubunda ise 5. günden başlayarak anormal bulguların varlığı tespit edildi. A grubunda nadir eritrosit, lökosit ve epitel hücreleri saptanırken, B ve C gruplarında silindürü, hematuri, glukozuri, proteinuri ve renal tubuler hücrelerin varlığı saptandı. Maden (17), Greco ve ark. (26) yaptıkları çalışmalarda, gentamisin uygulamasının 8. gününde nefrotoksikoz oluşturulan köpeklerde hematuri, proteinuri, glukozuri ile granüler kastların varlığını, Grauer ve ark. (25) ise ilaç uygulamasının 6. ve 8. gününde anormal bulguları tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada, elde edilen sonuçlar Maden (17), Greco ve ark. (26) ile Grauer ve ark. (25)'nin bulgularıyla uyum içerisinde.

Hematolojik parametreler incelendiğinde (Tablo 4) istatistiki açıdan A grubunda lökosit değerlerindeki 7. ve 12. günlerdeki artış hariç diğer parametrelerdeki değişiklikler önemli değildir. Ancak B grubunda 2. ve 12. günlerdeki hematokrit, 5., 7. ve 12. günlerdeki

MCV, 12. gündeki MCH değerlerindeki azalma ve 12. gündeki lökosit değerlerindeki artış istatistiki açıdan önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Yapılan bu çalışmanın, lökositlerdeki artışın uygulamalar sırasında hayvanlarda oluşan strese kaynaklanabileceği bildiren Lamb ve ark. (26) ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Diğer kan parametrelerindeki değişimlerin gruplara göre ilacın farklı dozlarda uygulanması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Bu durum, üremenin hemoliz meydana getirmesi ve kemik iliğini baskılaması sonucu anemi oluşturabileceğini bildiren araştırmacıların çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir (17, 19, 23).

Gamma glutamil transferaz (GGT), proksimal tubüllerde tubuler epitelyumun fırçamsı kenarlarından kaynaklanan bir enzimdir. İdrar GGT'si yalnızca böbrekten köken alır ve en yüksek oranda böbreklerde bulunur. Serum GGT'sinin molekül ağırlığı büyük olduğu için glomeruluslardan filtre edilemezler. Bundan dolayı serum ve idrar GGT'si arasında bir ilişki yoktur. Bu yüzden idrar enzim aktivitesi, renal tubuler fonksiyondaki bir bozukluğun ve nekrozun bir belirleyicisidir (26). Köpeklerle yapılan çalışmalarda idrar enzimlerinin ağır metallerden (25) ve aminoglikozidlerden (17, 25, 26) oluşan erken renal tubuler hasarın tespitinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Maden (17), yapmış olduğu çalışmada 10 mg/kg dozda gentamisinle oluşturulan nefrotoksikoziste meydana gelen tubuler hasarın belirlenmesinde en duyarlı indikatörün GGT olduğunu bildirmiştir. Greco ve ark. (26), 10 mg/kg dozda günde 3 defa 10 gün süreyle gentamisin uygulayarak oluşturduğu toksik nefritiste, Uechi ve ark. (27) ise 22 köpek üzerinde yapmış olduğu çalışmada GGT'nin renal tubuler hasarı belirlemede duyarlı ve non-invaziv bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Maden (17), idrar GGT aktivitesinin çalışmanın 3. gününde, Greco ve ark. (26) çalışmanın 2. gününde artış gösterdiğini; en yüksek seviyeye 7. ve 8. günlerde ulaştığını saptamışlardır.

Yapılan bu çalışmada da çalışmada kullanılan köpeklerde idrar GGT değerleri A grubunda 5. günden itibaren istatistik olarak önemli bir artış gösterdi. B grubunda 2. günden itibaren artış gösteren GGT, 7. gün maksimum seviyeye ulaştı. C grubunda ise 2. gün artış gösteren enzimin, deneyin sonuna kadar arttığı görüldü. Elde edilen bu sonuçlar Maden, Greco ve ark. ile Uechi ve ark.'larının çalışmalarıyla paralellik göstermektedir.

Bir çok araştırmacı (17, 26, 27, 28) serum kreatinin ve BUN (kan üre nitrojen) konsantrasyonlarının renal fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan önemli parametreler olduğunu bildirmişlerdir. Ancak serum kreatinin ve BUN konsantrasyonlarındaki değişiklik renal fonksiyonun %75 kadarı kaybolduğunda ortaya

çıkılmaktadır. Bu çalışmada serum kreatinin ve BUN değerlerinde A grubunda önemli bir değişiklik gözlenmezken, B ve C gruplarında 5. gününde önemli artışlar gösterdi. Serum kreatinin değerindeki bu artışlar azotemi için bildirilen değerden (2 mg/dl) daha yüksek olup B grubunda 2.11 mg/dl (5. gün), 3.64 mg/dl (7. gün), 11.40 mg/dl (12. gün), C grubunda 3.81 mg/dl (5. gün), 6.91 mg/dl (7. gün) ve 12.60 mg/dl (12. gün) olarak tespit edildi.

Maden (17), yapmış olduğu çalışmada BUN ve kreatinin konsantrasyonlarını sırasıyla denemenin 3 ve 9.'u günlerinde çok önemli artışlar ( $p<0.001$ ) gösterdiğini bildirmiştir. Greco ve ark. (26)'da çalışmasında serum kreatinin konsantrasyonunun 9. günden başlayarak 2 mg/dl'yi aştığını bildirmektedir. Maden (17), BUN konsantrasyonunun denemenin 3. gününde artış gösterdiğini ancak bu değer azotemi için bildirilen değer (35-45 mg/dl) altında olduğunu tespit etmiştir. Çalışmamızda da BUN değerleri B grubunda 7. gün artış göstermeye başlamasına rağmen, azotemi için bildirilen değeri ancak 12. gün aşabilmiştir (85.69 mg/dl). C grubunda ise çalışmanın 5. günü 52.50 mg/dl'ye ulaşarak azotemi için bildirilen değeri aşmıştır. Bütün bu bulgular, Maden ile Greco ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmalarda (17, 26) elde ettikleri sonuçlarla uyum içerisinde.

Çalışmada,  $K^+$ 'ın B grubunda 12., C grubunda ise 5. gün önemli artışlar gösterdiği ( $p<0.05$ ), yapılan diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edildiği ve bu çalışmalara paralellik gösterdiği tespit edildi. Maden yapmış olduğu çalışmada serum albumin konsantrasyonunda denemenin 7. gününde,  $Na^+$ 'da ise 9. günde azalmanın olduğunu bildirmiştir. Yapılan bu çalışmada da her üç grupta (A, B ve C) Na, Ca, albumin ve protein konsantrasyonlarında azalmalar tespit edildi. Yapılan bir araştırmada (17) gentamisin uygulanan köpeklerde denemenin 7. gününde serum albumin, 9. gününde ise Na konsantrasyonunda azalmanın olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler yapılan bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Eritropoietin, köpeklerde yalnızca böbreklerden salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur (24). Epo'nun, renal peritubuler intersitisyel hücrelerden, hepatositlerden ve kupfer hücrelerinden salgılandığı bildirilmektedir (2, 29). Bilateral nefrektomide, anemi gelişmesine ya da kobalt uygulamasına cevap olarak Epo'nun üretilmediği bildirilmektedir (29). Dalak, beyin, kas ve akciğerlerde Epo üretiminin gerçekleşmediği tespit edilmiştir.

Renal parankimada Epo üreten özel hücrelerin var olduğu ve bunların, renal parankimada intersitisyumunda, tubuler bazal membranın dışında, çoğunlukla korteksin iç kısmında ve medullanın dış kısmında bulunduğu bildirilmektedir (2, 30). Bazı araştırmacılar (31), Epo üretiminin proksimal tubul

fonksiyonu ile ilişkili olduğunu, Epo üreten intersitisyal hücrelerin çoğunlukla proksimal tubullere bitişik bölgelerde gruplandıklarını bildirmiştir. Proksimal tubul hücrelerinde yıkıma neden olan civa klorür gibi maddeler, Epo üretiminin azalmasına neden olur .

Yapılan bu çalışmada üç değişik dozda gentamisin uygulaması sonucu elde edilen verilere göre; A grubundaki köpeklerde meydana gelen böbrek hasarının Epo üreten yerleri etkilemediği için Epo seviyesinin değişmediği, B grubunda 7. gün bir düşme gösterip daha sonra tekrar yükselmesi böbreğin kompenzasyon yeteneğinin geliştiğini göstermektedir. C grubunda ise, yüksek dozdan kaynaklanan ve histopatolojik olarak ta tespit edilen proksimal tubullerin hasara uğrası sonucu, köpeklerdeki Epo seviyesinin düştüğü kanaatine varıldı. Ayrıca, böbreklerde şiddetli hasar oluşturan maddelerin akut vakalarda Epo seviyesini düşürebileceği de düşünülmektedir.

Epo'nun serum, idrar ve diğer vücut sıvılarındaki varlığı biyoassay (in vivo ve in vitro) ya da radioassay ile tespit edilebilmektedir (32). Epo düzeyini tespit etmek için kullanılan ilk yöntem *in vivo* bioassaydır (32). Bu metodun toksik maddelerden, androjenlerden, prostaglandinlerden, siklik nükleotidlerden etkilendiği bildirilmektedir (33, 34, 35). Ayrıca bu metotta çok uzun zamana, fazla sayıda hayvana ihtiyaç duyar ve pahalı bir yöntemdir.

In vitro metotta ana problem, serumlarındaki inhibitörlerin varlığı olup, geniş uygulama alanı bulmamıştır (33).

Miyake ve ark. (10) tarafından insan Epo'su başarılı bir şekilde saflaştırılmasından sonra duyarlı ve spesifik RIA metodu geliştirilmiştir. Bu metotta, radyoaktif olarak işaretlenmiş saf Epo'ya karşı geliştirilmiş antikorlar kullanılmaktadır (7, 8).

RIA hızlı, duyarlı, spesifik ve oldukça ucuz bir metot olup Epo yapımını artıran ve inhibe eden faktörlerden etkilenmediği bildirilmektedir (8). In vivo ve in vitro metotlarla tespit edilemeyen Epo konsantrasyonlarının RIA ile tespit edilebildiği bildirilmektedir. Renal yetersizlikte serum Epo konsantrasyonlarının, in vivo metotla tespit edilemediği ancak RIA ile tespit edilebildiği bildirilmektedir (13).

Yapılan çalışmada, in vivo ve in vitro tekniklerdeki olumsuzluklardan dolayı, ayrıca böbrek yetersizliklerinde in vivo metotla Epo seviyesi tespit edilemediği için RIA metodu kullanıldı. Yine RIA metodu Epo yapımını artıran ve inhibe eden faktörlerden etkilenmediği için kullanıldı.

Japonya'da yapılan bir çalışmada araştırmacılar, serum Epo seviyesini in vitro metot olan Mouse Spleen Cell Metodu ile tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, yetişkin 25 köpekte serum Epo konsantrasyonları ortalama  $88.2 \pm 30.7$  mU/ml olarak tespit edilmiştir. Dişi ve erkeklerde serum Epo seviyesi arasında farklılığın

olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, yaşları 8-13 arasında değişen 4 yaşlı köpekte ortalama serum Epo seviyesi ( $56.5 \pm 11.6$  mU/ml), yaşları 1 ile 7 arasında değişen 21 köpekteki ortalama serum Epo seviyesinden ( $94.9 \pm 28.7$  mU/ml) önemli derecede düşük olduğu ( $p < 0.05$ ); 9 yavrudaki değerlerin (1-2 aylık), 1-7 yaşındaki yetişkin 21 köpeğin değerlerinden önemli derecede yüksek seviyede olduğu ( $182.7 \pm 56.2$  mU/ml,  $p < 0.01$ ) bildirilmiştir (36).

Her iki cinsten, toplam 18 köpekten oluşturulan çalışmamızda RIA ile yapılan ölçümlerde Epo konsantrasyonu deneme öncesi A grubunda ortalama  $81.20 \pm 3.64$  mU/ml; B grubunda  $85.12 \pm 2.89$  mU/ml; C grubunda ise  $81.28 \pm 4.40$  olarak tespit edildi. Sağlıklı kontrollerden elde edilen bu değerlerdeki farklılıklar muhtemelen ölçüm metodlarının farklılığından kaynaklanmaktadır.

Caro ve ark. (37), Plazma Konsantrasyon Tekniği ile serum Epo seviyesini böbrek yetersizliği olan hastalarda  $3.4-53.1$  mU/ml olarak, böbrek yetersizliği olmayanlarda ise  $2.8-5.5$  mU/ml olarak tespit etmişlerdir. Lange ve ark. (38), Hemaglutinasyon-inhibisyon Tekniği ile üremili 10 hastada serum Epo seviyesini  $50-700$  mU/ml arasında bulmuştur. Fisher ve ark. (39) biri normal renal fonksiyonluk, diğeri renal fonksiyonu tespit edilemeyen bakır toksikasyonu olan 2 hastada serum Epo konsantrasyonlarını  $420$  mU/ml olarak tespit etmiştir. Testosteron tedavisi gören 13 anefrik hemodiyaliz hastasında serum Epo seviyesi  $104$  mU/ml olarak tespit edilmiştir (11).

Gentamisin ile toksik nefrit oluşturulan köpeklerde çalışmanın sonunda Epo konsantrasyonunun A grubunda ortalama  $81.20 \pm 3.62$  mU/ml; B grubunda  $83.12 \pm 2.68$  mU/ml ( $P < 0.001$ ); C grubunda  $49.62 \pm 2.18$  mU/ml ( $P < 0.001$ ) olduğu tespit edildi. Ancak böbrek yetersizliği dahil diğer bozukluklar sonucu tespit edilen Epo seviyelerindeki farklılık ölçüm metodlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Glomerular hasar oluşturan diyabet, amiloidoz ve radyasyon; tubuler hasar oluşturan akut tubuler nekroz, pyelonefritis, myeloma protein, hiperkalsemi, medullar kistik hastalıklar ve interstisiel nefritis gibi bir çok nedenin hipoproliferatif anemiye neden olduğu bildirilmektedir (12, 32). Yapılan çalışmada C grubunda aneminin oluşması, böbreklerde meydana gelen şiddetli hasar sonucu Epo üretiminin düşmesine bağlanmakta olup yukarıdaki çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Renal paranzimada biriken gentamisin, tubulus, glomerul ve interstisyumda nekroz, tubulus epitel hücrelerinde granüler dejenerasyon, proksimal ve toplayıcı tubullerde yaygın tubuler nekroz ve nekrobiyoz, yer yer siyah granüler madde, tubuluslarda asidofilik ya da bazofilik boyalı silindirler, akut tubuler nekroz, jukstaglomerüler hücrelerde granüler ve

vakuoler dejenerasyon gibi histopatolojik bozukluklara neden olur (17, 26, 27, 40).

Bu çalışmanın 13. gününde uyutularak otopsilieri yapılan köpeklerin böbreklerinin histopatolojik bakısında her iki grupta (B ve C) belirlenen bulgular bir çok araştırıcının (17, 26, 28) bulgularıyla benzerlik göstermektedir. A grubundaki böbreklerin histopatolojik bakısında önemli bir değişiklik tespit edilemedi. B ve C grubundaki köpeklerin histopatolojik bakısında proksimal tubuluslarda hücre nükleusları ve stoplazma sınırları kaybolmuş görünümde, epitel hücrelerinde vakuoler, diğer tubulus epitel hücrelerinde granüler dejenerasyon tespit edildi. Proksimal ve toplayıcı tubullerde yaygın tubuler nekroz ve nekrobiyoz, yer yer siyah granüler madde, tubuluslarda asidofilik yada bazofilik boyalı silindirlerin varlığı tespit edildi. Akut tubuler nekroz belirgin olup, tubulusun bazal membranları seçilebilmektedir. Geniş bir alanda subkortikal nekroz, fokal parankimal nekroz görüldü.

Jukstaglomerüler hücrelerde granüler ve vakuoler dejenerasyon ve interstisyel ödem tespit edildi. Ancak C grubundaki lezyonların daha yaygın ve şiddetli olduğu tespit edildi. Bu durum muhtemelen C grubuna uygulanan gentamisininin dozunun yüksek (15 mg/kg) olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak; bu denemede hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgular yönünden her  grup karşılaştırıldığında; eritropoietinin şiddetli renal hasarın tespitinde kullanılabileceği, ancak şiddetli hasar olmayan hastalarda klinik olarak tek başına tanıda faydalı olamayacağı, diğer biyokimyasal parametreler ve histopatolojik bulgularla birlikte yorumlandığında daha önemli bir tanı yöntemi olabileceği kanısına varıldı:

#### KAYNAKLAR

- Woodman DD: Erythropoietin, Comparative Haematology International, 2: 1-7, (1992).
- Fried W, Barone-Varelas J, Morley C: Factors that regulate extrarenal erythropoietin production. Blood Cells 10: 287, (1984).
- Sawyer ST: Receptors for erythropoietin. Distribution, structure, and role in receptor-mediated endocytosis in erythroid cells, in Harris JR (ed): Blood Cell Biochemistry, vol I. New York, NY, Plenum, p365, (1990).
- Spivak JL: Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. Blood 84 (4): 997-1004, (1994).
- Goldwasser E. et al.: The effect of interleukin-3 on hemopoietic precursor cells. In: Normal and neoplastic hematopoiesis. pp. 301-309. Alan R. Liss, New York, (1983).
- Eckardt KU, Kurtz A, Hirth P, Scigalla P, Wiczorek L, Brauer C: Evaluation of the stability of human erythropoietin in samples for radioimmunoassay. Klin. Wochenschr., 66: 241-245, (1989).
- Caro J, Erslev AJ: Erythropoietin assays and their use in the study of anemias. Contrib. Nephrol. 66: 54, (1988).
- Garcia J, Sherwood J, Goldwasser E: Radioimmunoassay of erythropoietin. Blood Cells. 5: 405-419, (1979).
- Dunn CDR, Lange RD: Erythropoietin: assay and characterization; in Roaths, Topical reviews in hematology, pp:1-32 (Wright, Bristol), (1979).
- Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E: Purification of human erythropoietin. J. Biol. Chem. 252: 5558-5564, (1977).
- Radtke HW, Erbes PM, Schippers E, Koch KM: Serum erythropoietin concentration in anephric patients Nephron. 22: 361-365, (1978).
- Spivak JL, Watson AJ: Hematopoiesis and the Kidney The Kidney: Physiology and Patophysiology. Second Ed. Raven Press, Ltd., New York, Chapter 42: 1553-1593, (1992).
- Fisher JW: Mechanism of the anemia of chronic renal failure, Nephron, 25: 106-111, (1980).
- Burrows GE: Aminocyclitol antibiotics. JAVMA, 176: 1280-1281, (1980).
- Porter GA, Bennett WM: Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs. Am. J. Physiol., 241: F1-F8, (1981).
- Bennett WM, Luft F, Porter GA: Pathogenesis of renal failure due to aminoglycosides and contrast media used in roentgenography. Am. J. Med., 69: 767-774, (1980).
- Maden M: Deneysel gentamisin nefrotoksitesinde riner enzim aktiviteilerinin nemi. TC S.. Sağ. Bil. Enst., Doktora tezi, Konya, (1994).
- Fadel AA, Larkın HA: Gentamicin-induced nephrotoxicosis in lambs. Research in veterinary science 61: 187-192, (1996).
- Haddad LM, Winchester JF: Clinical management of poisoning and drug overdose. 2<sup>nd</sup> ed. WB Saunders company. pp. 167-184, (1990).
- Conzelman GM: Pharmacotherapeutics of aminoglycoside antibiotics. JAVMA, 176 (10): 1078-1080, (1980).
- Berne RM, Levy MN: Physiology, 3. ed. Mosby Year Book. pp.719-784, (1993).
- Canine Medicine and Therapeutics. 3. ed. In: Chandler E.A., Thompson D.J., Sutton J.B., Price C.J., Blackwell-Science pp. 601-658, (1995).
- Hinchliff KW, Shaftoe S, Dubielzing RR: Gentamicin-induced nephrotoksikozis in a cow. JAVMA 192(7): 923-925, (1988).
- Coles EH: Veterinary Clinical Pathology 4<sup>th</sup> ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, (1986).
- Grauer GF, Greco DS, Behrend EN, Fettmen MJ, Jaenke RS, Allen TA: Effects of dietary protein conditioning on gentamicin-induced nephrotoxicosis in healthy male dogs. Am. J. Vet. Res., 55(1): 90-97, (1994).
- Greco DS, Turnwald GH, Adams R, Gossett KA, Kearney M, Casey H: Urinary -glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. Am. J. Res. 46(11): 2332-2335, (1985).
- Uechi M, Terui H, Nakayama T, Mishina M, Wakao Y, Takahashi M: Circadian variation of urinary enzymes in the dog. J. Vet. Med. Sci., 56(5): 849-854, (1994).
- Davis LE: Gentamicin JAVMA, 175(3): 301-302, (1979).
- Naughton BA, Birnbach DL, Liu P et al.: Erythropoietin production and kupffer cell alterations following nephrectomy, hypoxia, or combined nephrectomy and hypoxia. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160: 170-174, (1979).
- Lacombe C, Da Silva JL, Bruneval P, Fournier JG, Wendling F, Casdevall N, Camilleri JP, Bariety J, Varet B, Tambourin P: Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney J Clin. Invest. 81:620-623, (1988).

31. Eckardt KU, Kurtz A, Bauer C: Regulation of erythropoietin formation is related to proximal tubular function. *Am J Physiol.* 256: F942, (1989).
32. Giger U: Erythropoietin and its Clinical Use, *Comp. Continuing Education Article*, 14(1): 25-34, (1992).
33. Golde DW, Hocking WG, Koeffler HP, Adamson JW: Polycythemia: Mechanisms and Management. *Ann. Inter. Med.*, 95: 71-87, (1981).
34. Cotes PM, Bangham DR: Bio-assay of erythropoietin in mice made polycythemic by exposure to air at a reduced pressure. *Nature*, 191: 1065-1067, (1961).
35. Dunn CD, Jarvis JH, Greenman JM: A quantitative bioassay for erythropoietin using mouse fetal liver cells. *Exp. Hematol.* 3: 65-78, (1975).
36. Ikeda T, Inaba M, Maede Y: Serum Erythropoietin Level in Normal Dogs, *Jpn. J. Vet. Sci.* 52(4): 877-878, (1990).
37. Caro J, Erslev AJ, Silver R, Miller O, Birgegard G: Erythropoietin Production in Respons to Anemia or Hypoxia in the Newborn Rat, *Blood*, 60(4): 984-988, (1982).
38. Lange RD: In "Methods in investigative and diagnostic endocrinology, part III. Non-pituitary hormones" p. 1124 (S.A. Berson and R.S. Yalow, ed.). North Holland Pub. Co., Amsterdam, (1973).
39. Fisher JW, Stuckey WJ, Lindholm DD, Abshire S: Extrarenal erythropoietin production. *Isr. J. Med. Sci.* 7: 991-992, (1971).
40. Davis ME, Berndt WO: Renal methods for toxicology. In: *principales and methods of toxicolog*, 3<sup>rd</sup> ed., Ed. By Hayes WA., Raven press, Ltd., New York, (1994).

**Yazışma Adresi:**

Zahit Ağaoğlu  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
VAN / TÜRKİYE

**Not:** Bu araştırma aynı isimli Doktora Tezinden özetlenmiştir.

## Deneysel enterotomiye takiben uygulanan metenolon enantat'ın yara iyileşmesi üzerine etkisi

Orhan Yılmaz Nazmi Atasoy Abdurrahman Aksoy  
Gürdal Dağoğlu Serdar Uğraş

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu çalışma, deneysel enterotomi operasyonlarını takiben uygulanan anabolik steroid madde metenolon enantatın, yara iyileştirici etkisinin bulunup bulunmadığını belirlemek için gerçekleştirilmiştir. Enterotomiden sonra 250-300 g ağırlığındaki ratlar, kontrol ve çalışma grubuna ayrılmışlar; kontrol grubundakilere (10 adet) dört gün boyunca im yolla 20 000 IU/rat dozunda prokain penisilin verilmiştir. Çalışma grubundaki hayvanlara (10 adet), penisilin uygulamalarına ek olarak, ilk gün im yolla 5 mg/rat dozunda metenolon enantat uygulanmıştır. Operasyondan sonraki 7. günde alınan doku örneklerinin (deri ve barsak) histopatolojik incelemelerinden elde edilen sonuçlara göre, kontrol ile karşılaştırıldığında metenolon enantatın iyileşmeyi belirgin olarak artırdığı belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Metenolon enantat, Anabolik steroid, Yara iyileşmesi, Enterotomi.

### The wound healing effect of the methenolone enanthate after experimental enterotomy

**Abstract:** This study was carried out to determine whether the methenolone enanthate, an anabolic steroid, has wound healing effect after experimental enterotomy operation in rats. After enterotomy surgery, rats of 250-300 g weight were divided into control and experimental groups. Rats in the control group (n=10) were treated with 20 000 IU penicillin G procaine/animal im for four days and animals in the experimental group (n=10) received single dose of methenolone enanthate (5 mg/animal) plus penicillin administration at day 1 after surgery. According to results of histopathological examinations of the tissue samples (skin and intestinal) taken at day 7, it was found the methenolone enanthate significantly increased healing compared with control.

**Key Words:** Methenolone enanthate, Anabolic steroid, Wound healing, Enterotomy.

### GİRİŞ

Anabolizan steroidler, yapı yönünden testosteron ve C-19' da metil grubu taşımayan testosteron (19-nortestosteron) türevidir. Nandrolon ve esterleri, etilsterol, noretandrolon vb testosteronun; stanozolol, boldenon, oksimetolon, metandienon gibi bileşikler ise 19-nortestosteronun türevidirler. Veteriner hekimliğinde yağsız kas kütlelerini artırmak amacıyla yaygın kullanımının dışında, maskulin hipogonadizm, geçici testosteron yetmezlikleri (stres, cerrahi müdahale, şiddetli protein katabolizması), bazı infertilite olayları (spermogram düzeltmek için), medüller yetmezlik, kronik renal yetmezlik anemisi, erkek kedi ve köpekte hormonal kaynaklı alopesi, dişi köpeklerde meme tümörü, yalancı gebelik, kızgınlığın baskı altına alınması gerektiği durumlarda kullanılır. Ayrıca nandrolon ve benzerleri, hayvanların taşınmaları

sırasında adaptasyon sendromu ve strese karşı da kullanım alanı bulur (1-3).

Şiddetli travma olgularında organizmada katabolik olaylar görülür. Azot dengesi pozitif olan organizmalarda iyileşme olguları ilerlerken, kısıtlı da olsa lokal olarak bir anabolik süreç oluşur (4). Gastrointestinal sistemde yapılan cerrahi işlemlerden sonra iyileşmenin ilk dönemi, yangı ve ödeme karakterize olan ve 3-4 gün süren bekleme fazıdır. Proliferatif olan ikinci dönem, 14. güne kadar devam eder ve logaritmik olarak artan fibroblast proliferasyonu, olgunlaşmamış kollajen üretimi yaranın dayanma gücünde hızlı bir artışa yol açar (5, 6).

Klinik gözlemler ve deneysel çalışmalara göre protein yetersizliği, skatrizasyonda gecikmelere neden olmaktadır. Bu daha çok skatrizasyon döneminin uzamasıyla ortaya çıkmaktadır. Protein eksikliği



fibroblastlardaki üremeyi azaltmasının yanı sıra, kollagen olgunlaşmasını da geciktirir ve yaralardaki skatrizasyon direncini ortadan kaldırır. Şiddetli travma olgularında katabolik olaylar ortaya çıktığından, azot dengesi negatif hale gelir. Yara iyileşmesi, azot dengesi pozitif olan organizmalarda ilerleyici karakterdedir (4). Anabolik steroidler, kanda nonproteik azot artışı olmaksızın vücuttaki azot dengesini pozitif hale getirerek, protein biyosentezini artırır. Bu noktada, anabolik steroidlerin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkilerinin olması beklenir.

Bu çalışmada, anabolik steroidlerden metenolon enantatın travma olarak nitelendirilebilen enterotomi operasyonları sonrasında iyileşmeye etkisinin önemli olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Çalışmada, canlı ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 20 adet 4-5 aylık dişi rat kullanıldı. Hayvanlar 22-24 °C sıcaklıkta, özel rat kafesleri içinde muhafaza edilerek % 24 ham protein içeren pelet yemle beslendiler.

Tüm ratlarda, im yolla 1.6 mg/100 g dozda ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer) ve 10 mg/100 g dozda ketamin hidroklorür (Ketalar, Parke-Davis) uygulanarak yapılan anestezi altında laparotomi gerçekleştirildi. Barsağın jejunum bölgesinde, barsakların mezenteriumlara yapıştığı yerin tam karşısında yaklaşık 1 cm uzunluğunda ensizyon yapıldı. Ensizyon bölgesinde 6/0 non-kapiller, atravmatik ipek iplik kullanıldı. Operasyon sırasında barsaklar ılık serum fizyolojik ile ıslatıldı. Karın duvarının kapatılmasından sonra, hayvanlar tekrar hospitalize edilerek postoperatif bakımları yapıldı. Operasyondan sonraki ilk 24 saat hayvanlar aç bırakıldı; daha sonra % 5' lik dekstroz çözeltisi ile beslendiler. İlk dışkı görülünce, normal peletle beslemeye geçildi.

Operasyondan sonra ratlar, 10' ar hayvanlık iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hayvanlara (kontrol grubu) dört gün boyunca hayvan başına 20 000 IU dozda prokain penisilin (Pronopen 400, Pfizer) im yolla enjekte edildi. İkinci gruptakilere (çalışma grubu) ise prokain penisilin uygulamasına ek olarak im yolla 5 mg/hayvan dozunda metenolon enantatın (Primobolan Depot Ampul, Schering) tek uygulaması yapıldı.

Operasyondan 7 gün sonra anestezi altında enterotomi ile alınan barsak kısmı ve deri örnekleri % 10' luk formalin içinde bir gece bekletilerek tespit edildi. Doku örnekleri, rutin doku takip işlemlerinden geçirildi. Daha sonra 4 µm kalınlığında alınan kesitler, Hematoksilen-Eozin (HE) boyama yöntemi ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi. Hayvanlarda

yapılan tüm işlemler, YYÜ Etik Kurulu ilkelerine uygun gerçekleştirildi.

## BULGULAR

Postoperatif dönemde, karın duvarı ile periton arasında yapışma saptanan üç rat dışında, hayvanların hiç birinde yara komplikasyonu, lokal apse görülmedi. Dikiş bölgesinde barsağa yapılan transversal kesitlerde, her iki gruptaki hayvanların barsak lumeninde aynı oranda daralmalar saptandı.

### *Kontrol grubu*

#### *Barsak bulguları*

Mukozanın çoğu alanlarda korunduğu, submukozadan başlayan yangısal hücre infiltrasyonunun serozaya kadar ilerlediği dikkat çekti. Yer yer kas dokusunun devamlılığını kaybettiği; barsak duvarındaki yoğun yangısal hücre infiltrasyonunun büyük bir kısmını polimorf nükleer (PMN) lökositler, daha az kısmını ise mononükleer yangısal hücreler oluşturmaktaydı. Yangısal hücre infiltrasyonu içinde endotel proliferasyonu ve ödem gözlemlendi. Ayrıca operasyon materyalinden ipek toplulukları ve ipeğe karşı gelişmiş yabancı cisim dev hücreleri ile fokal nekroz alanları da izlendi.

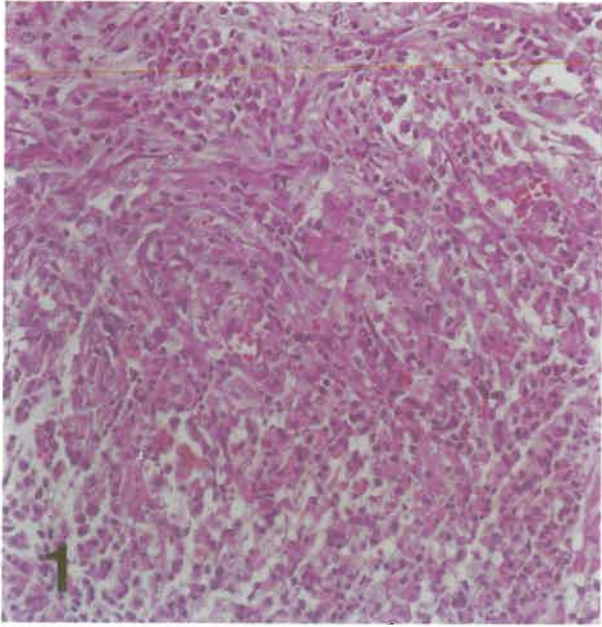
### *Deri bulguları*

İlk olarak kas dokusunun devamlılığını kaybettiği dikkati çekmekteydi. Dermisden başlayıp subkutan yağ dokusuna kadar ilerleyen yoğun yangısal hücre infiltrasyonu, ödem ve endotel proliferasyonu gözlemlendi. Yangısal hücre infiltrasyonunun özellikleri ve diğer bulguların, barsak bulgularıyla hemen hemen benzer olduğu belirlendi.

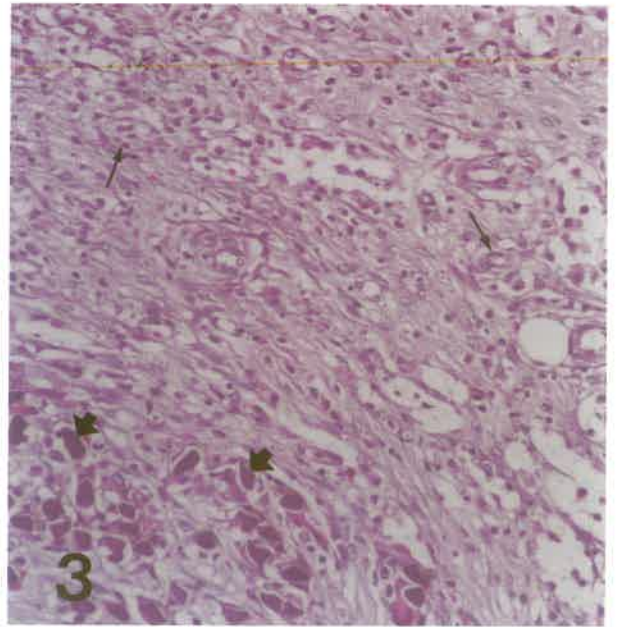
### *Çalışma grubu*

#### *Barsak bulguları*

Mukozanın çoğu alanlarda korunduğu, submukozadan başlayan hafif yangısal hücre infiltrasyonunun serozaya kadar ilerlediği göze çarpmaktaydı. Yer yer kas dokusunun devamlılığını kaybettiği; barsak duvarındaki hafif yangısal hücre infiltrasyonunu, az sayıda PMN lökositler ile mononükleer yangı hücreleri oluşturmaktaydı. Yangısal hücre infiltrasyonu içinde endotel proliferasyon da gözlemlendi. Ayrıca dikiş materyali ve buna karşı gelişmiş yabancı cisim dev hücrelerine rastlansa da, fokal nekroz alanları belirlenmedi.



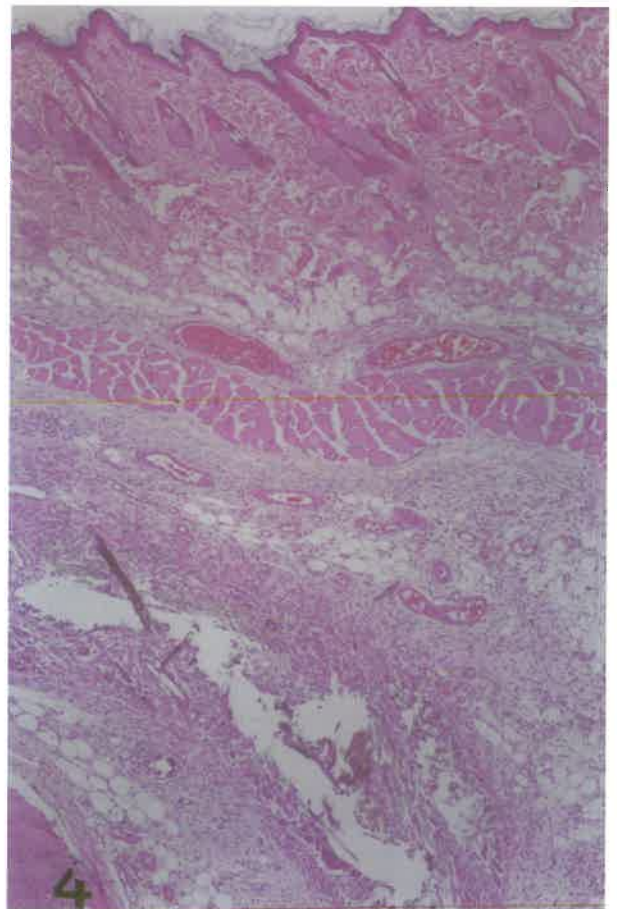
**Şekil 1.** Kontrol grubuna ait barsakta yoğun yangısal hücre infiltrasyonu (HE, orijinal büyütme x50).



**Şekil 3.** Çalışma grubuna ait barsakta hafif yangısal hücre infiltrasyonu, endotel proliferasyonu (ince ok) ve operasyon materyali (kalın ok) izlenmektedir (HE, orijinal büyütme x50).



**Şekil 2.** Kontrol grubuna ait deride, epidermis (üstte) ile dermisi dolduran yoğun yangısal hücre infiltrasyonu ve bir uçta kas dokusu (sol alt) izlenmektedir (HE, orijinal büyütme x10).



**Şekil 4.** Çalışma grubuna ait deride epidermis (üstte) ve baki alanında hafif derecede yangısal hücre infiltrasyonu izlenmektedir (HE, orijinal büyütme x10).

### Deri bulguları

Kas dokusunun devamlılığını kaybettiği, dermisten başlayıp subkutan yağ dokusuna kadar ilerleyen hafif yangısal hücre infiltrasyonu, endotel proliferasyonu ve fibroblast proliferasyonu gözlemlendi. Fibroblast proliferasyonunun, kontrol grubuna göre çok belirgin olduğu göze çarpmaktaydı. Yangısal hücre infiltrasyonunun özellikleri ve diğer bulgular, barsak bulgularına benzemektedir.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Yara iyileşmesinde ilk 24 saatlik süreçte polimorf nükleer lökositlerde artış görülür. 24-72. saatlerde makrofajların birikimi ve aktivitelerinin artışı dikkat çeker. 24 saatlik sürenin sonuna doğru, yara dudakları kenarlarında belirgin olarak fibroplazia gözlenir; ancak sayıları pek fazla değildir ve etkinlikleri 72 saatten sonra başlar. Fibroblast proliferasyonu 3-5 gün arasında tamamlanır, fakat sikatrizasyon direnci çok azdır. Granülasyon dokusunun oluşması için, yara çevresinde vasküler bir konjuktif dokunun varlığına gereksinim vardır. Süresi 5-15 gün olan anabolik ve fibroblastik devre (kollajenik dönem) başlar (4). Yapılan literatür taramasında metenolonun yara iyileşmesi üzerine etkisinin bulunup bulunmadığı yönünde herhangi bir araştırmaya rastlanmamasına karşın, diğer anabolik steroidlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Hausmann ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada, çok yönlü travmaya maruz kalmış hastalara travmanın ilk günlerinde nandrolon dekonat uygulamasının, azot metabolizmasını düzelterek iyileşmeyi hızlandırdığı saptanmış; fakat bu konuda daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Pichard (8), postoperatif protein katabolizmasının nandrolon dekonat veya türevleri gibi anabolik steroidlerle azaltılabileceğini bildirmiştir. Ciddi yanıklardan sonra insan büyüme hormonu (HGH) ve oksandrolonun yara iyileşmesi üzerine ve antikatabolik etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırıldığı bir çalışmada (9), her iki madde de belirgin bir şekilde azot kaybını azaltmış ve birbirine yakın düzeyde yara iyileşmesini artırıcı etki göstermişlerdir. Oksandrolonun yan etkisine rastlanmamasına karşın; HGH, hiperglisemi ve hipermetabolizma gibi belirgin komplikasyonlara neden olmuştur. Aynı araştırmacının başka bir çalışmasında oksandrolonun akut yanık sonrası periyotta verildiğinde, kontrole göre belirgin bir şekilde azot kaybını azalttığı; yara iyileşmesinde artış meydana getirdiği ve oksandrolonun bunu, net katabolizmayı azaltarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir (10).

İyi bakım ve beslemeye rağmen ortalama 12 aylık sürede iyileşmeyen büyük çaplı yaraya sahip 8 hastada

yapılan bir araştırmada (11), tüm hastaların vücut ağırlıklarının yaklaşık % 10' u ve daha fazlasını kaybetmiş oldukları, 12 haftalık süreçte oksandrolon kullanımının ağırlık kazanımını artırdığı (1800 g/hafta) ve beş yarının tamamının kapandığı, geri kalan üçünün ise % 75 oranında kapandığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, önceden iyileşmediği bildirilen yaralarla ağırlık kaybının giderilmesi arasında belirgin bir korelasyon ( $r=0.67$ ) olduğunu belirlemişlerdir. Derin yanık vakalarındaki katabolik süreç boyunca, kilo kayıpları eski vücut ağırlıklarının yaklaşık % 11' i kadar olan hastalara yüksek protein diyetiyle birlikte oksandrolon uygulaması, üç haftalık süreçte ortalama 6.5 kg ağırlık kazancı sağlamış ve kas fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan fiziksel terapi indeksi 8.8 olarak hesaplanmıştır. Bu veriler, ilaç verilmeyip sadece yüksek protein diyetiyle beslenenlerde 3.5 kg ve 7.0 olarak belirlenmiştir (12).

Kasların ezik yaralarının iyileşmesinde anabolik steroidler ile kortikosteroidlerin etkilerinin karşılaştırmasının yapıldığı bir araştırmada (13), kortikosteroid grubundaki hayvanlarda uygulamanın 2. gününde kasların seğirme ve tetanik güçlerinde belirgin bir düzelme görülmesine rağmen, 7. günde bu etki tersine dönmüş; 14. günde ise kaslar tamamen dejenere olmuştur. Anabolik steroid uygulanan gruptaki hayvanlarda düzelme 14. günden itibaren belirginleşmeye başlamıştır. Bu araştırmanın sonuçları, kortikosteroidlerin kısa sürede yararlı olduğu, fakat uzun süreli sağaltımlarda iyileşmeye dönüşümsüz zararlar verdiğini göstermiştir. Anabolik steroid kullanımının, bu tür yaralanmaların sağaltımında uygun olduğu ileri sürülmüştür. İnce ve kalın barsak anastomozlarında kortikosteroidler iyileşmeyi belirgin bir şekilde geciktirmelerine karşın, pre- ve post-operatif verilen nandrolon dekonat, kortikosteroidlerin bu etkilerini tersine çevirir. İnce barsak anastomozlarındaki dirençte normale göre % 72, kalın barsak anastomozlarında ise % 83 oranında artışa neden olmuştur (14).

Nair ve arkadaşları (15) derin deri yaralarının iyileşmesinde nandrolon lauratın etkisini araştırdıkları deneysel çalışmada, granülasyon dokusundaki alkalın fosfataz, protein, DNA ve RNA düzeylerindeki değişiklikleri ölçüt olarak anabolik steroidlerin yara iyileşmesini önemli derecede hızlandırdıkları sonucuna varmışlardır.

Bu araştırmada çalışma ve kontrol grubundaki barsak ve deride, yangısal hücre infiltrasyonu, endotel proliferasyonu, yabancı cisim dev hücreleri, kas dokusunun devamlılığında kaybolma, gözlenen ortak bulgulardır. Ancak çalışma grubundaki barsak ve deride saptanan yangısal hücre infiltrasyonunun şiddeti, kontrol grubuna göre daha az; fibroblast proliferasyonu ise daha belirgindir. Sonuç olarak bu durum, metenolon enentatin iyileşmeye olumlu katkısının olduğunu

göstermekte olup, literatür verileriyle (7-16) uyumludur. Bu ve diğer çalışmaların aksine, Nishimura ve arkadaşları (17) ise ratlarda gerçekleştirdikleri çalışmada, ilk iki hafta boyunca günde 4 mg/kg dozda sc yolla verilen testosteronun kemik yarası iyileşmesine ve femur gelişimine etkisinin bulunmadığı sonucuna varmışlardır.

Histopatolojik muayeneler için örnek alınımının operasyondan bir hafta sonra yapılması, her iki grup arasında oluşabilecek belirgin farklılığı göstermeye yeterli olmayabilir. Bu çalışmada her iki grup arasındaki farkın çok daha belirgin olmamasının nedeni olarak, Beiner ve arkadaşlarının (13) da bildirdiği gibi anabolik steroidlerin etkilerinin daha geç görülmeye başlaması gösterilebilir. Eubanks ve arkadaşları (16), yapılan enterotomilerden sonra iyileşmenin belirlenmesi amacıyla örnek alınması için en ideal sürenin operasyondan sonraki 7. gün olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, önerilen süre göz önünde bulundurularak mikroskopik inceleme amacıyla operasyon yerinden örnek alınmıştır. Bu nedenle yara iyileşmesi ve anastomozlar üzerinde ilacın çok daha çarpıcı etkilerinin belirlenmesi için, ileride yapılacak çalışmalarda bu noktaların göz önünde bulundurulması ve bulguların biyokimyasal ve fizyolojik bulgularla desteklenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Goldfien A: The gonadal hormones and inhibitors. "BG Katzung (ed) : Basic and Clinical Pharmacology", pp628-635, Appleton and Lange, Norwalk-Connecticut, (1995).
2. Kaya S: Hormonal sistem farmakolojisi : üremeyi etkileyen hormonlar. "Y Şanlı ve S Kaya (eds) : Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri", s413-430, 2. baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, (1994).
3. Faulkner DB, McKeith FK, Berger LL, Kesler DJ, Parrett DF: Effect of testosterone propionate on performance and carcass characteristics of heifers and cows. *J Anim Sci* 67: 1907-1915, (1989).
4. Anteplioğlu H, Samsar E, Akın F: Genel Şirürji, s279-282, 4. baskı, A Ü Vet Fak Yay, Ders Kitabı 415, Ankara, (1990).
5. Yavru N, Erer H, Elma E, Arıcan M: Köpeklerin ince barsaklarında enterotomi operasyonlarında tek ve çift kat dikiş uygulama sonuçlarının karşılaştırılması üzerine deneysel çalışmalar. *S Ü Vet Fak Derg* 8: 25-31, (1992).
6. Yavru N, Elma E, Kıran MM, Avki S: Köpeklerin ince bağırsaklarında yapılan anastomozlarda uygulanan tek kat dikişlerden içe dönük (inverting) ile dışa dönük (everting) dikişlerin karşılaştırılması üzerine deneysel çalışmalar. *S Ü Vet Fak Derg* 10: 44-52, (1994).
7. Hausmann DF, Nutz V, Rommelsheim K, Caspari R, Mosebach KO: Anabolic steroids in polytrauma patients. Influence on renal nitrogen and amino acid losses : a double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14: 111-114, (1990).
8. Pichard C: Role of anabolic hormonal factors in surgery in adults. *Ann Fr Anesth Rean* 1995, 14 suppl 2 (-HD-): 95-101.
9. Demling RH: Comparison of the anabolic effects and complications of human growth hormone and the testosterone analog, oxandrolone, after severe burn injury. *Burns* 25: 215-221, (1999).
10. Demling RH, Orgill DP: The anticatabolic and wound healing effects of the testosterone analog, oxandrolone after severe burn injury. *J Crit Care* 15: 12-17, (2000).
11. Demling RH, DeSanti L: Closure of the "non-healing wound" corresponds with correction of the weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Ostomy Wound Manage* 44: 58-62, (1988).
12. Demling RH, DeSanti L: Oxandrolone, an anabolic steroid, significantly increases the rate of weight gain in the recovery phase after major burns. *J Trauma* 43: 47-51, (1997).
13. Beiner JM, Jokl P, Cholewicki J, Panjabi MM: The effect of anabolic steroids and corticosteroids on healing of muscle contusion injury. *Am J Sports Med* 27: 2-9, (1999).
14. Kim CS, Buchmiller TL, Fonkalsrud EW, Phillips JD: The effect of anabolic steroids on ameliorating the adverse effects of chronic corticosteroids on intestinal anastomotic healing in rabbits. *Surg Gynecol Obstet* 176: 73-79, (1993).
15. Nair NR, Pandey SK, Quadri MA, Sharma JJ: Effect of anabolic steroid on experimental wound healing in calves. *Indian J Vet Surgery* 18:15-16, (1997).
16. Eubanks TR, Greenberg JJ, Dobrin PB, Harford FJ, Gamelli RL: The effects of different corticosteroids on the healing colon anastomosis and cecum in a rat model. *Am Surg* 63: 266-269, (1997).
17. Nishimura S, Maruyama S, Tajima M, Kim T, Arai T, Mizuno H, Ohhara Y, Hatano M, Sato S: Effect of platonin on bone wound healing in rat calvaria with special reference to the interaction of platonin and steroid hormones. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 89: 285-290, (1987).

#### Yazışma Adresi:

Orhan Yılmaz  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

## Sıçanlarda östrus siklusunda endometriyum dokusunun hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücreleri üzerinde histokimyasal ve histometrik araştırmalar

Alper Yalçın Mehmet Kanter

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu çalışma, östrus siklusunun farklı evrelerine göre sıçan endometriyum dokusundaki hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücrelerinin östrus siklusunun farklı evrelerine göre dağılımını belirlemek amacıyla yapıldı. Çalışmada, 28 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Östrus siklusunun farklı evrelerinde dekapite edilen sıçanların uterusları uzaklaştırıldı. Uterusların bir kısmı plazma hücresi boyaması için formol – alkol tespitinde, diğer bir kısmı ise enzim boyaması için tamponlu formol – sukroz solüsyonunda tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan alınan kesitlere metil green pironin boyama yöntemi uygulandı. Kriyostat'ta alınan diğer kesitlere ise alfa naftil asetat esteraz pozitif hücreleri belirlemek için (ANAE) enzim boyaması yapıldı.

T - lenfositler, doğal öldürücü hücreler (natural killer cells, NKC) ve makrofajların, östrüs evresinde oldukça artmasına karşın, metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise hücrelerin oldukça seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre biraz daha arttığı saptandı. Plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüste görüldüğü, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerine doğru oldukça azaldığı belirlendi. Endometriyumdaki hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücrelerinin, östrüs siklusunun farklı evrelerinde değişik dağılımlar gösterdiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Sıçan, Östrüs siklusu, Hücresel ve sıvısal savunma hücresi, Histokimya.

### **Distribution of the cellular and the humoral immune system cells in the endometriyum tissue of the rat at various stages of the estrous cycle**

**Abstract:** This study was performed to investigate the distribution of the cellular and the humoral immune system cells in the endometriyum tissue of the rat at various stages of the estrous cycle. In the study 28 female Wistar Albino rats were used. Uterine tissues from female rats, following decapitation, were selected at various stages of the estrous cycle. To stain the plasma cells, some of the uterine tissues were fixed in the solution of formol alcohol, while the others, for the staining of the enzyme, were placed in the solution of formol - sucrose. After the parafinization process, sections were cut on a microtome and were stained with the metil green - pyronin method. The other sections cut on a cryostatic microtome were stained with the alfa naphthil acetate esterase in order to observe ANAE positive cells.

This study has demonstrated that although the number of T-lymphocytes and natural killer cells (NKC) and macrophages at the stage of estrous were found to be significantly increased, these cells tended to decline towards of the metestrous and these ones were rarely present at the stage of the diestrous. However, these cells were found to be increased a little more the proestrous compared with the stage of diestrous. Plasma cells were present in the large numbers at the stage of proestrous, but the numbers of these cells were observed to tend to decrease towards the stages of estrous, metestrous and diestrous. In conclusion, this study, suggest that the different distribution of cellular and humoral immune cells in the endometrium may vary with the different stages of the estrous cycle.

**Key Words:** Rat, Estrous cycle, Cellular and humoral defence cell, Histochemistry.

### **GİRİŞ**

Östrüs siklusunda, endometriyal dokudaki immunolojik tepkide değişiklik olmaktadır. İmmün

sistem hücreleri ve spesifik immunglobulinler, yabancı maddeleri spesifik olarak kontrol eder, yıkımlar ve üreme sisteminden uzaklaştırır. Üreme sisteminin diğer bir özelliği de, serviks uteri ile iki bölüme ayrılmış

olmasıdır. Serviks uteri, östrüs dönemi dışında kapalıdır, böylece vulva ve vajinada bulunan yabancı maddeler uterusu geçme olanağı bulamadığı için iç kısım daha etkili korunmuş olur. Östrüs döneminde ise serviks uteri açıktır. Çiftleşme veya suni tohumlama ile serviks uteriye yakın olarak depolanan sperma, östrüs döneminde açılan serviks uteriden uterusu geçer ve uterusu ilerleyerek yumurtalıktan gelen yumurta hücresi ile birleşir (1). Östrüsde, serviks uterinin açılmasına paralel olarak patojenlerin girmesi daha kolay olduğu için, uterusun immun fonksiyonu maksimum derecede artmasına karşın, diöstrüsde, bu immun tepki en alt seviyeye düşer (2). Uterus, bir çok önemli tip antijene maruz kalan bir organ olmasına rağmen bu organdaki antijen sunumu ile ilgili çok az şey bilinmektedir (3).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda östrüs siklusunun evrelerine göre immun kompetan hücre yoğunluklarının değiştiği gösterilmiştir. Kaushic ve ark. (4), T-lenfosit, NKC ve makrofajların özellikle östrüs döneminde arttığını, diöstrüs devresinde ise bu hücrelerin oldukça azaldığını belirtmişlerdir. Başka araştırmacılar, sıçanlarda plazma hücreleri sayısının proöstrüs döneminde yüksek olduğunu, diöstrüsde ise sayının azaldığını bildirmişlerdir (5, 6).

Bu çalışmada, östrüs siklusu (proöstrüs, östrüs, metöstrüs, diöstrüs) boyunca endometriyumda görülen hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücreleri dağılımının histokimyasal olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 3 aylık 28 adet Wistar Albino dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, östrüs siklus evrelerine göre, her grupta 7 adet hayvan olmak üzere 4 ayrı gruba ayrıldı. Ayrı kafeslerde gruplar halinde bulunan hayvanlar, standart sıçan yemi ve su ile ad libitum beslenmeye tabi tutuldu. Biyolojik ritimlerinin düzenli olabilmesi için 12 saat yapay ışık, 12 saat karanlık uygulandı.

Östrüsün dönemlerini belirlemek için Mallenby ve ark. (7)'nin kullandıkları vajinal smear yöntemi uygulandı. Vajinal smear alınmadan önce sıçanların vulva etrafı % 70'lik alkolle silinip temizlendikten sonra steril ve tek kullanımlık tahta çubuklarla vajina duvarından nazik bir şekilde sürüntü alındı. Alınan sürüntü temiz bir lam üzerine yayıldı, üzerine % 70'lik etil alkol dökülerek 5 dakika süreyle tespit edildi. Havada kurutulan sürme preparatlar % 1'lik olarak hazırlanan metilen mavisi ile 5 dakika boyandı.

### *Doku örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi*

Farklı siklus döneminde sıçanlar yüksek doz eter ile uyutularak dekapite edildi. Abdominal diseksiyon ile uterusları alınarak formol-alkol tespit sıvısında 24 saat süreyle tespit edildi. Tespit sıvısındaki doku

örneklerine bilinen histolojik doku takibi işlemleri uygulandı. Genel doku takibinden sonra dokular paraplastta bloklandılar. Hazırlanan bloklardan rotary mikrotom (Leice RM 2135, Germany) ile alınan 6 µ kalınlığındaki kesitlere plazma hücrelerini belirlemek için metil green - pironin boyama yöntemi uygulandı (8).

Alınan dokulardan bir kısmı da alfa naftil asetat esteraz (ANAE) pozitif hücreleri belirlemek için önceden soğutulmuş tamponlu formol - sukroz solüsyonunda +4° C derecede 22 saat süreyle tespit edildikten sonra +4° C derecede Holt solüsyonunda 22 saat tutuldu (9) ve kriyostat'ta (Shandon AS 620, London) 10 µ kalınlığındaki kesitler, önceden formol-jelatin ile kaplanmış olan lamalara alındı. Preparatlar oda sıcaklığında bir saat kurumaya bırakıldı. Alfa naftil asetat esteraz (ANAE) pozitif hücrelerin belirlenmesi için kesitler, Mueller ve ark (9)'na göre hazırlanan sodyum florür ( NaF ) ilave edilen ve edilmeyen inkubasyon solüsyonunda pH 7.2'de 5 dakika süreyle kontrollü olarak tutuldu. Bu süre sonunda yıkanan kesitlere, pH'sı 4.2 olan asetat tamponunda çözödürülen % 1'lik metil green ile 5 dakika çekirdek boyaması uygulandı. Preparatlar dereceli alkollerden geçilerek suyu giderildi, ksilolde parlatıldı ve entellanla kapatıldı. Hazırlanan preparatlar, Nikon Optiphot 2 model araştırma mikroskopunda incelendi ve gerekli görülen bölgelerin fotoğrafları çekildi.

### *Plazma hücre sayımı*

Uterus doku kesitinin, metil green - pironin boyama yöntemi ile boyanan preparatlarında plazma hücrelerinin sayısal dağılımını saptamak için yapılan hücre sayımlarında 100 kare oküler mikrometre (eyepiece graticule) kullanıldı. Plazma hücreleri, 40'lık objektif büyütmesinde 100 kare içerisinde düşen birim alanda sayıldı. Her kesitte endometriyumda rastgele seçilen 8 farklı bölgede hücre sayımları yapıldı. Bu şekilde seri kesitlerin sayılması ile elde edilen rakamların aritmetik ortalaması alındı. Böylece 100 kare oküler mikrometrenin kapsadığı alandaki ortalama plazma hücre sayısı saptandı. Mikrometrik lam yardımıyla 40'lık objektif büyütmesi için 100 kare oküler mikrometrenin alanı saptandı (10). Daha sonra tüm sayısal veriler, 1 mm<sup>2</sup> lik birim alandaki plazma hücre sayısına dönüştürüldü.

### *İstatistiksel analizler*

Östrüs siklusunun proöstrüs, östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerinde, plazma hücre sayılarının genel istatistiksel değerlendirilmesi ve bu evreler arası varyans analizleri (ANOVA) SPSS (IBM-PC) paket programında gerçekleştirildi (11,12).

## BULGULAR

Östrüs siklusunun bütün dönemlerinde incelenen hücrese savunma sistemi hücrelerinin, östrüs evresinde oldukça artmasına karşın, metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre fazla olduğu belirlendi.

Proöstrüste, büyüklü küçüklü granülleri ve heterojen boyanması ile saptanan doğal öldürücü hücrelerin (natural killer cell, NKC) az sayıda olmak üzere özellikle subepitelde bulunduğu gözlemlendi. İri ve yeşil boyanan bir çekirdek ve bu çekirdek ile hücre zarının arasındaki sitoplazmada sayıları değişen şekilde homojen boyanan granülleri ile T-lenfositler ise, daha çok endometriyumun stratum fonksiyonalis bölümünde gözlemlendi. Proöstrüsün başlangıç dönemini yansıtan bir örnekte NKC'ler yoğun bir şekilde mezometriyal üçgende saptandı. Bu dönemde endometriyumda makrofajlara rastlanmadı. Makrofajlar az sayıda olmak üzere stratum vaskularedeki kan damarlarının çevresinde ve mezometriyal üçgende saptandı (Resim 1, 2).

Ovulasyonun gerçekleştiği östrüs evresinde, hücrese savunma hücrelerinin oldukça fazla sayıda bulunduğu gözlemlendi. Bu dönemde saptanan NKC'lerin özellikle endometriyumun subepitel bölgesinde lokalize olduğu saptandı. Bazı örneklerde ise, bu hücrelere daha az sayıda bezler etrafında ve stratum bazaliste rastlandı. Bazı preparatlarda ise mezometriyal üçgende kümeler oluşturduğu tespit edildi. Sodyum florür (NaF) içermeyen inkübasyon solüsyonu ile yapılan boyamalarda, lamina epitelyaliste son derece koyu boyamaların gerçekleştiği gözlemlendi. NaF'sız örneklerde, NKC'lerin de oldukça koyu boyandığı görüldü. T-lenfositlerin endometriyum boyunca oldukça yoğun bulunduğu ancak bu yoğunluğun özellikle stratum fonksiyonaliste stratum bazalise göre daha fazla olduğu saptandı. T-lenfositlerin bazı bezlerin çevresinde de lokalize oldukları görüldü. Bu dönemde makrofajların, özellikle mezometriyal üçgende ve bu bölgeye yakın olan stratum vaskularedeki kan damarlarının etrafında kümeler şeklinde yoğunlaştığı, miyometriyumun diğer kısımlarında ise seyrek olarak bulunduğu gözlemlendi. Endometriyumda ise makrofajlar tespit edilemedi (Resim 3, 4, 5, 6).

Sekresyon devresinin ilk aşaması olarak kabul edilen metöstrüs döneminde hücrese savunma sistemi hücreleri sayısının östrüs evresine göre azaldığı, fakat bu hücrelerin sayısının proöstrüs evresine göre arttığı belirlendi. Bu savunma sistemi hücrelerinden NKC'lerin sayısında azalma saptandı. NKC'lerin siklusun bütün dönemlerinde olduğu gibi, özellikle subepitelde bulunduğu ve bazı örneklerde lamina propriyada, stratum fonksiyonaliste ve bezlerin arasında yer aldığı saptandı. Yine bazı örneklerde NKC'lerin mezometriyal üçgende kümeler oluşturduğu gözlemlendi. T lenfositlerin özellikle subepitel ve stratum

fonksiyonaliste, bazen de bezler çevresinde az sayıda yer aldığı belirlendi. Metöstrüs döneminde endometriyumda makrofajlar saptanmadı. Makrofajlara, siklusun diğer dönemlerinde olduğu gibi mezometriyal üçgende ve stratum vaskularisteki kan damarlarının etrafında az sayıda rastlandı (Resim 7, 8).

Siklusun son dönemi olan diöstrüste ise, hücrese savunma sistemi hücreleri sayısının son derece azaldığı gözlemlendi. NKC'ler, subepitel ve çok nadir olarak da stratum fonksiyonaliste saptandı. T-lenfositler, bütün endometriyum boyunca nadir olarak gözlemlendi. Bu dönemde de endometriyumda makrofajlara rastlanmadı. Ancak, bu hücrelere siklusun diğer üç evresinde belirtilen bölgelerde çok az sayıda rastlandı (Resim 9,10).

Sıvısal savunmada rol oynayan plazma hücrelerinin, hücrese savunma sistemi hücrelerinde olduğu gibi, östrüs siklusu dönemlerine göre değişimler gösterdiği belirlendi. Plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüs döneminde bulunduğu, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerine doğru oldukça azaldığı belirlendi. Siklusun bütün dönemlerinde plazma hücrelerinin özellikle bezler ve damarlar etrafında bulunmakla birlikte endometriyumun farklı bölgelerinde değişik yoğunlukta bulunduğu tespit edildi (Resim 11, 12, 13, 14 ).

**Tablo 1.** Östrüs siklusu evrelerinde endometriyumda plazma hücrelerinin dağılımı.

Östrüs Evreleri	n	Plazma Hücresi Adet / mm <sup>2</sup> Aritmetik Ortalama (x±SH)
Proöstrüs	7	57.14 ± 1.87 <sup>a</sup>
Östrüs	7	42.29 ± 1.27 <sup>b</sup>
Metöstrüs	7	28.57 ± 0.90 <sup>c</sup>
Diöstrüs	7	14.29 ± 0.87 <sup>d</sup>

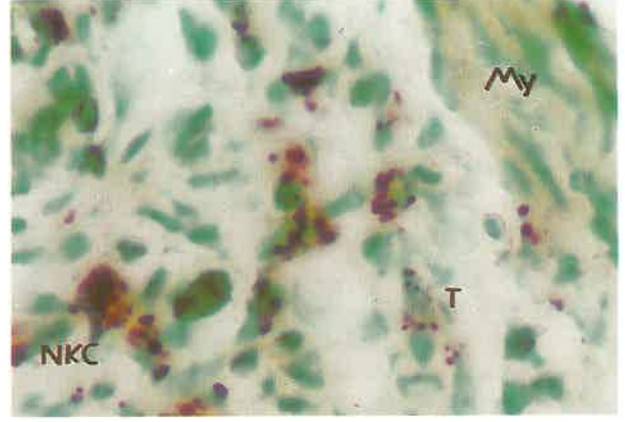
Plazma sayıları sütunundaki farklı östrüs evrelerinde farklı harf taşıyan grup ortalamaları istatistiksel olarak önemli farklılığa sahiptir (p<0.05).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

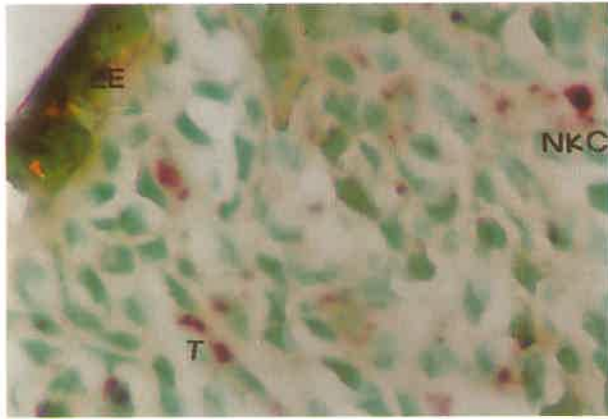
De ve Wood (13), fare uterusunda yaptıkları bir çalışmada makrofajların, sayısal olarak diöstrüs, proöstrüs ve östrüs fazları arasında anlamlı bir değişim göstermediğini, fakat dağılıma bağlı değişimin östrüste görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada, sıçanlarda, makrofajlara endometriyumda hiç rastlanmamakla birlikte östrüs siklusunun özellikle östrüs evresinde mezometriyal üçgen ve stratum vaskularedeki kan damarlarının etrafında oldukça fazla sayıda olduğu gözlemlendi. Siklusun diğer evrelerinden olan proöstrüs ve metöstrüste yukarıda belirtilen bölgelerde bu hücrelerin azaldığı, diöstrüs evresinde ise çok seyrek bulunduğu saptandı.



**Resim 1.** Proöstrüs evresindeki uterusun kesiti. Esteraz pozitif hücrelerin daha çok stratum fonksiyonaliiste lokalizasyonu. L: Lümen, E: Endometriyum, My: Miyometriyum, Mz: Mezometriyum, B: Bez. ANAE, X 90.



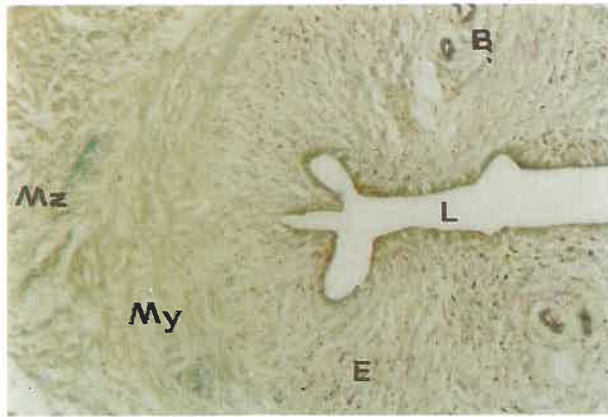
**Resim 4.** Östrüs evresinde endometriyumda stratum bazalide lokalize doğal öldürücü hücreler (NKC) ve T-lenfositlerin (T) görünümü. My: Miyometriyum. ANAE, X 720.



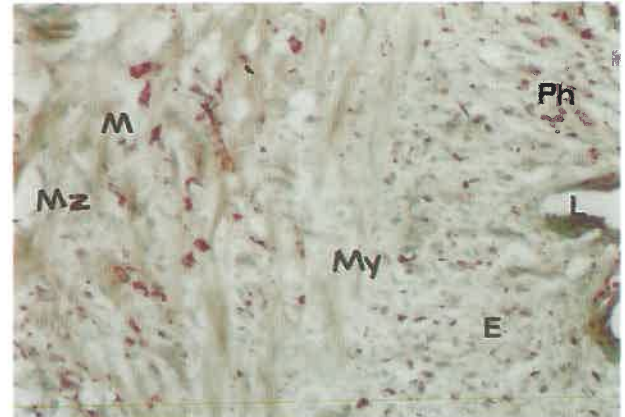
**Resim 2.** Proöstrüs evresinde subepitelde lokalize esteraz pozitif doğal öldürücü hücreler (NKC) ve T-lenfositlerin (T) görünümü. LE: Lamina epitelyalis. ANAE, X 72.



**Resim 5.** Sodyum florür (NaF) içermeyen boyamalarda östrüs evresinde uterusun kesiti. Pozitif hücrelerin (Ph) genel dağılımı. Mz: Mezometriyum, My: Miyometriyum, E: Endometriyum, B: Bez, L: Lümen. ANAE, X 72.

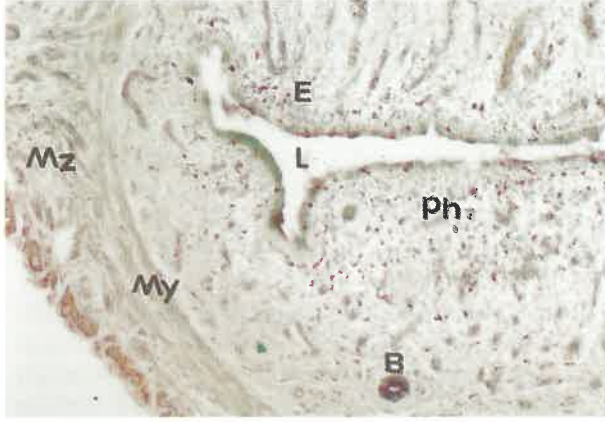


**Resim 3.** Östrüs evresinde uterus kesiti. Endometriyumda esteraz pozitif hücrelerinin görünümü. L: Lümen, My: Miyometriyum, Mz: Mezometriyum, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 72.

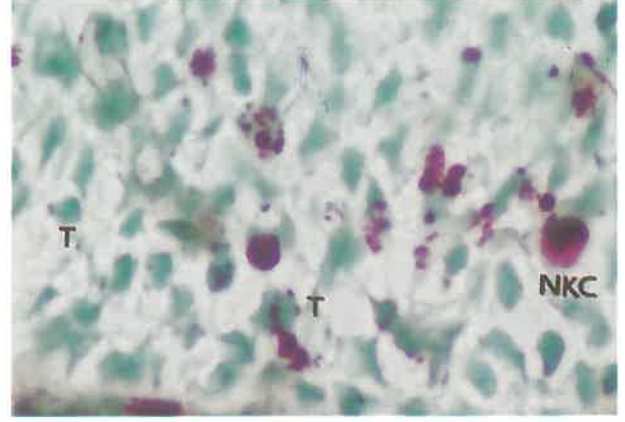


**Resim 6.** Östrüs evresinde endometriyumda esteraz pozitif hücrelerinin (Ph) ve miyometriyumdaki makrofajların (M) görünümü. Mz: Mezometriyum, My: Miyometriyum, E: Endometriyum. ANAE, X 180.

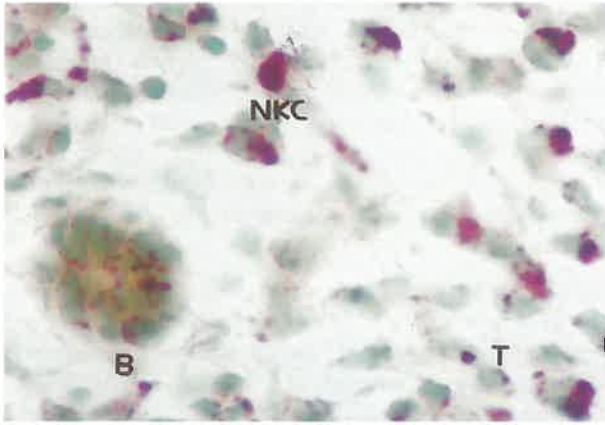




**Resim 7.** Metöstrüs evresinde uterusun kesiti. Esteraz pozitif hücrelerin (Ph) genel dağılımı. L: Lümen, E: Endometriyum, My: Miyometriyum, B: Bez, Mz: Mezometriyum. ANAE, X 90.



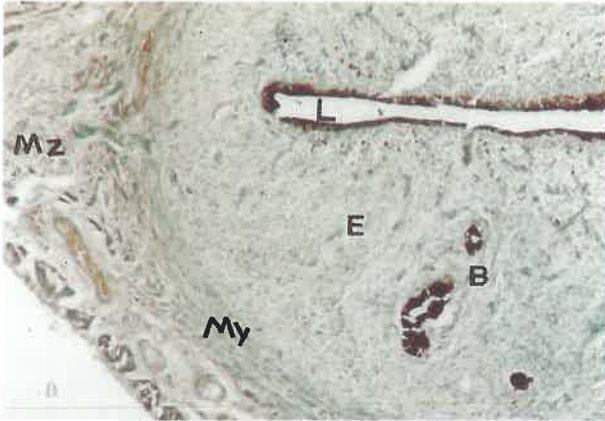
**Resim 10.** Diöstrüs evresinde endometriyumda esteraz pozitif (Ph), NKC ve T - lenfosit (T) hücrelerinin görünümü. ANAE, X 720.



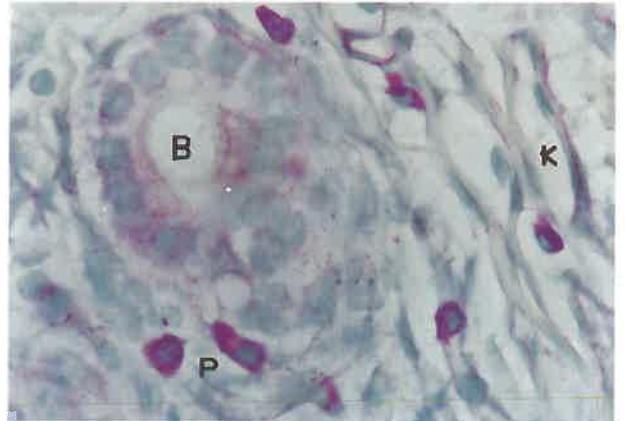
**Resim 8.** Metöstrüs evresinde endometriyumda NKC ve T hücreleri. B: Bez. ANAE, X 720.



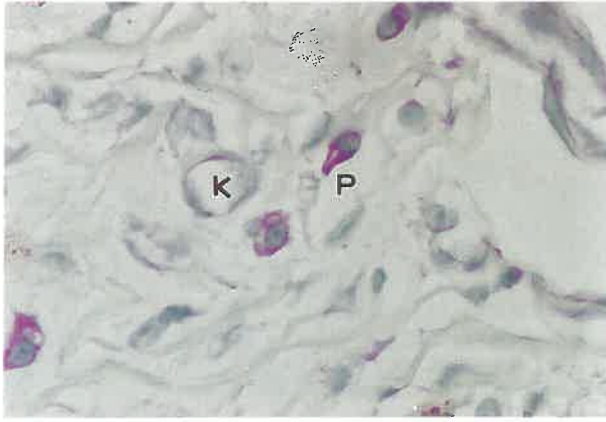
**Resim 11.** Proöstrüs evresinde endometriyumda daha çok damarlar ve bezler etrafında lokalize plazma hücreleri (P). B: Bez, K: Kapiller. Metil green - pironin, X 720.



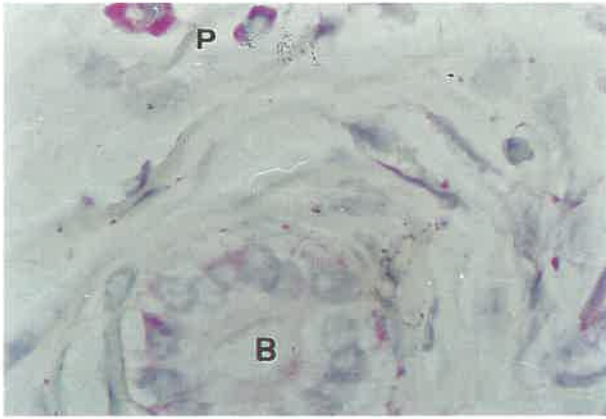
**Resim 9.** Diöstrüsdeki uterusun genel görünümü. Esteraz pozitif hücrelerinin diğer evrelerden daha az olduğu görülmekte. L: Lümen, My: Miyometriyum, Mz: Mezometriyum, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 90.



**Resim 12.** Östrüs evresinde endometriyumda dağılmış plazma hücrelerinin (P) görünümü. B: Bez, K: Kapiller, Metil green - pironin, X 720.



**Resim 13.** Metöstrüs evresinde endometriyumda damarlar etrafında lokalize plazma hücreleri (P). K: Kapiller. Metil green - pironin X 720.



**Resim 14.** Diöstrüs evresinde endometriyumda gittikçe azalan ve bezler etrafında lokalize plazma hücreleri (P). B: Bez, Metil green - pironin, X 720.

Kaushic ve ark. (4) sıçanlarda lenfosit, NKC ve makrofajların, östrüste fazla olmasına karşın, proöstrüs ve diöstrüste bu sayının oldukça azaldığını, diöstrüsün ise, bu hücrelerden tamamen yoksun olduğunu belirtmişlerdir. Sıçanlarda yapılan bu çalışmada ise, T - lenfositler, NKC ve makrofajların östrüs evresinde oldukça artmasına karşın metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde, bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre biraz daha arttığı tespit edildi. Bu bulgular, Kaushic ve ark. (4)'nın verileriyle tam bir paralellik göstermektedir. Ancak, Kaushic ve ark. (4)'na göre, bu hücreler endometriyumdaki bezler etrafında kümeler oluştururken, yapılan bu çalışmada endometriyumdaki bezler etrafında sellüler hücrelerden oluşan kümelere rastlanmadığı tespit edildi.

Bazı araştırmacılar farelerde (14-6) ve sıçanlarda (5, 6) yaptıkları çalışmalarda, plazma hücrelerinin yoğun olarak proöstrüste görüldüğünü, diöstrüste ise az sayıda hücreye rastlandığını bildirmişlerdir. Hussein (17) ile Hussein ve ark. (18)'na göre domuzlarda, ayrıca Whitmore ve Archbald (19)'a göre ineklerde,

plazma hücresi sayısının östrüste en fazla sayıda bulunduğu, Mitchell ve ark. (20)'na göre ise atlarda, bunun tam tersi bir durumun söz konusu olduğu belirtilmektedir. Markovic ve ark. (21) ise, plazma hücreleri sayısının östrüs ve metöstrüs döneminde arttığını, diöstrüs ve proöstrüs döneminde ise azaldığını ifade etmişlerdir. Sıçanlarda yapılan bu çalışmada, plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüste görüldüğü, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs dönemlerine doğru gittikçe azaldığı belirlendi. Bu çalışmadaki bulgular, yukarıdaki araştırmacıların verileriyle benzerlik göstermektedir. Ancak, Mitchell ve ark. (20)'nın atlardaki plazma hücrelerinin sekretorik fazda artması ile Markovic ve ark. (21)'nin sıçanlardaki plazma hücrelerinin özellikle proöstrüs döneminde azalması ve metöstrüs döneminde ise artması verileriyle farklılık göstermektedir.

Rachman ve ark. (15)'na göre, farelerde plazma hücreleri endometriyumda homojen dağılırken; Canning ve ark. (14)'na göre farelerde, Markovic ve ark. (21)'na göre ise sıçanlarda plazma hücreleri endometriyumda dağınık bir şekilde bulunmakla birlikte özellikle bezler etrafında kümeler oluşturduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, plazma hücrelerinin lokalizasyonu Rachman ve ark. (15) ile farklılık gösterirken, diğer araştırmacılarla paralellik sergilemektedir.

Sonuç olarak, endometriyumdaki hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücrelerinin, östrüs siklusunun farklı evrelerinde değişik dağılımlar gösterdiği tespit edildi. Östrüs siklusunun, hormonal regülasyonun kontrolü altında bir birini takip eden farklı evreler içerdiği ve evreler arasındaki immunolojik tepkilerdeki farklılığın yine bu hormonal kontrolün altında ortaya çıktığı kanaatine varıldı. Böylece, dişi cinsiyet hormonlarıyla üreme kanalındaki immunolojik tepki arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker, KS: İmmunoloji, 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, (1994).
2. Hawk HW, Brinsfield TH, Turner GD, Whitmore GW, Norcross MA: Effect of ovarian status on induced acute inflammatory responses in cattle uteri, Am. J. Vet. Res. 25: 362-366, (1964).
3. Head RJ, Gaede DS: Ia antigen expression in the rat uterus, Journal of Reproductive Immunology, 9: 137-153, (1986).
4. Kaushic C, Frauendorf E, Rossoll MR, Richardson MJ, Wira RC: Influence of the estrous cycle on the presence and distribution of immune cells in the rat reproductive, A. J. Med., 39: 209 - 216, (1998).
5. Wira CR, Sandoe CP: Sex steroid hormone regulation of IgA and IgG in rat uterine secretions, Nature, Lond. 268: 534-535, (1977).
6. Wira CR, Sandoe CP: Hormonal regulation of immunoglobulins : influence of estradiol on immunoglobulins

- A and G in the rat uterus, *Endocrinology*, 106: 1020-1026, (1980).
7. Mellanby J, Dunyer J, Hawkins C, Hitchen C: Effect of experimental limbic on the estrous cycle and reproductive succes in rats, *Epilepsia*, 34(2): 220 – 227, (1991).
  8. Bancroft JD, Cook HC: *Manual of histological techniques*, Churchill Livingstone, New York, (1984).
  9. Mueller J, Del Re GB, Buerki H, Keller HU, Hess MW, Cottier H: Nonspecific acid esterase activity : A criterion for differentiation of the T and B lymphocytes in mouse lymph nodes. *Eur. J. Immun.*, 5: 270 – 274, (1975).
  10. Böck P: *Romeis Mikroskopische Tecknik*, 17. Aufl., Urban und Schwarzenberg, Munchen, Wien, Baltimore, 325 – 332, (1989).
  11. SPSS for Windows, Release 6.1 Standart Version, 1994,USA
  12. Akgül A: *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri*, SPSS Uygulamaları, YÖK Matbaası, Ankara, (1997).
  13. De M, Wood WG: Influence of estrogen and progesterone on macrophage distribution in the mouse uterus, *Journal of Endocrinology*, 126: 417 – 424, (1990).
  14. Canning BM, Billington DW: Hormonal regulation of immunoglobulins and plasma cells in the mouse uterus, *J. Endocrin.*, 97: 419 – 424, (1983).
  15. Rachman F, Casimiri V, Psychoyos A, Bernard O: Immunoglobulins in the mouse uterus during the oestrous cycle, *J. Reprod. Fert.*, 69: 17-21, (1983).
  16. Shaikh AA: Estrone and estradiol levels in the ovarian venous blood from rats during the estrous cycle and pregnancy, *Biology of Reproduction*, 5: 297-307, (1971).
  17. Hussein, A. M. (1979)The reproductive tract immune system of the female pig. Ph. D. Thesis,University of Bristol.
  18. Hussein AM, Newby TJ, Bourne FG: Immunohistochemical studies of the local immune system in the reproductive tract of the sow. *J. Reprod. Immunol.* 5: 1-15, (1983).
  19. Whitmore HL, Archbald LF: Demonstration and guantitation of immunoglobulins in bovine serum, follicular fluid, and uterine and vaginal secretions with reference to bovine viral diarrhea and infectious bovine rhinotracheitis. *Am. J. Vet. Res.* 38: 455-457, (1977).
  20. Mitchell G, Liu IK, Perryman LE, Stabenfeldt GH, Hughes JP: Preferential production and secretion of immunoglobulins by the equine endometrium-a mucosal immune system. *J. Reprod. Fertil.* 32 (Suppl) : 161-168, ( 1982).
  21. Markovic Saljnikov D, Pavlovic M, Simic M: Morphometric investigations of plasmocytes and detection of immunoglobulins in the female rat genital tract during the estrous cycle, *Acta Veterinaria (Belgrad)*, 47(2-3): 107 – 114, (1997).

**Yazışma Adresi:**

Mehmet Kanter  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

**Not:** Bu araştırma Y.Y.Ü Araştırma Fonu tarafından 98-VF-67 numaralı proje olarak desteklenmiş ve aynı adlı yüksek lisans tezinden özetlenmiştir

## Malondialdehyde and glucose-6-phosphate dehydrogenase levels in healthy and subclinical mastitic cows

Yılmaz Dünder Abdullah Eryavuz Recep Aslan Mehmet Uçar

*Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Afyon, TÜRKİYE*

**Abstract:** This study was designed to determine the relationship between subclinical mastitis and oxidative stress by measuring blood and milk malondialdehyde (MDA), and blood glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) levels in normal and subclinical mastitic cows. Twenty one healthy and 29 subclinical mastitic cows were used. It was found that blood MDA concentrations of mastitic cows were significantly higher ( $P<0.01$ ) than those of healthy cows. It was also found that other parameters such as, milk MDA in healthy, infected and uninfected quarters of mastitic cows and their blood G6PD level were not significantly different. We think that increased MDA level promotes an oxidative stress-induced damage in circulating fluid and cells. Thus, supplementation with antioxidant added rations and antioxidant drugs might be useful for prevention of healthy herds or for minimization of oxidative damage of the cows with subclinical mastitis.

**Key Words:** Subclinical mastitis, Malondialdehyde, G6PD, Antioxidants.

### Sağlıklı ve subklinik mastitisli ineklerde malondialdehit ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz seviyeleri

**Özet:** Bu çalışma, subklinik mastitis olgularında malondialdehit (MDA) ve Glikoz .6. Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)'in süt ve kan sıvısındaki konsantrasyonu aracılığıyla ineklerdeki oksidatif durumunu belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında 21 sağlıklı 29 subklinik mastitisli inekten alınan kan ve süt örnekleri çalışılmıştır. Kan MDA düzeyi subklinik mastitisli hayvanlarda kontrollerden  $P<0.01$  düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Süt MDA ve kan G6PD değerleri gibi diğer parametreler ise, istatistiksel önemde bir değişim göstermemiştir. Bu tablo kanda yoğun bir oksidatif stresin varlığını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak; antioksidanlarca desteklenmiş rasyonlar ve antioksidan terapi uygulamaları sağlıklı sürülerin korunması ve subklinik mastitisli hayvanlarda oluşabilen oksidatif hasarın azaltılmasında koruyucu hekimlik açısından yararlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Subklinik mastitis, Malondialdehit, G6PD, Antioksidanlar.

### INTRODUCTION

Clinical and subclinical mastitis is the most commonly reported and quite probably the costliest disease affecting dairy cattle (1). The economic costs of mastitis and disturbing effect of oxidative stress indicate that the urgent need for better understanding of the disease, free radicals and antioxidants. The acceptance of such an approach will bring in improvements in the scientific, medical and financial well-being of dairy cattle enterprises (1-3). In recent years, much attention has been paid to the role of radical oxygen metabolites and antioxidants in mastitis and milk production. This attention has largely focused on the increase in free radicals generated during the last days of parturition and postpartum period and the inadequacy in antioxidants (4).

This is an observational study involving a single herd. The purpose of the study is to determine the effect of subclinical mastitis on blood and milk concentrations of malondialdehyde (MDA), an end product of lipid peroxidation, and on glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) which is a ubiquitous antioxidant enzyme and detected in all organisms from bacteria to higher animals, as well as in all cell type of multi cellular organisms (5).

### MATERIALS AND METHODS

In this study, 21 healthy and 29 subclinical mastitic cows kept under standard dairy husbandry conditions were used. Each cow with subclinical mastitis was identified by microbiological production

control and California Mastitis Test. Blood samples were drawn from jugular vein in to vacutainer tubes containing EDTA and milk samples were collected by the same tubes from healthy animals and from healthy and mastitic quarters of subclinical mastitic cows. Milk samples were submitted for bacteriologic culture and bacteria are identified at laboratory of Microbiology Department, using standard protocols.

Blood and milk MDA and blood G6PD assays were performed within 2 hours of sample collection. MDA is estimated by the double heating method of Draper and Hadley (6). For this purpose, 2.5 ml of 100 g/l trichloroacetic acid solution was added to 0.5 ml blood and to milk sample and placed in 90 °C water bath for 15 minutes. After cooling, the mixture was centrifuged at 1000 rpm for 10 minutes, and 1 ml of the supernatant was added to 0.5 ml of 6.7 g/l TBA solution in a test tube and placed in 90 °C water bath for 15 minutes again. The solution was cooled in water and its absorbance was measured by using the Shimadzu UV 1601 spectrophotometer at 532 nm. G6PD determination was made with commercial kits Randoks, Lot no: PD410 4-98 in fresh blood specimens by spectrophotometer.

Student's t test is used for statistical analyses.

## RESULTS

Some characteristics of the animals are shown in Table 1. Statistical values of MDA and G6PD in milk and in venous blood of normal and subclinical mastitic cows are shown in Table 2. Blood G6PD activity of normal cows was lower, but not significantly different from blood of subclinical mastitic animals. However, the MDA level in blood of subclinical mastitic cows was significantly higher ( $P < 0.001$ ) from that of normal cows. Milk MDA concentration did not change significantly between normal and subclinical mastitic cows; between affected and normal quarter milk samples of same animals; and between milk of normal cows and bacteria identified samples of subclinical mastitic cattle.

**Table 1.** Some characteristics of the study material.

Criteria	Characteristic of subjects
Animal number	21 normal, 29 subclinical mastitic cows
Bacteriological status	Microbiological production was seen in 9 of 29 cows
CMT results	4 quarters (+), 10 quarters (++) , 15 quarters (+++)
Housing	Single herd, standard dairy husbandry conditions

**Table 2.** MDA, G6PD concentrations in milk and venous blood of normal and subclinical mastitic cows. Data is expressed as mean  $\pm$  standard deviation.

Groups	MDA (nmol/ml)	G6PD ( $\mu$ U/ml)
Healthy cows blood (control)	3.797 $\pm$ 0.385	0.730 $\pm$ 0.089
Mastitic cows blood	6.694 $\pm$ 0.595*	0.765 $\pm$ 0.098
Healthy cows milk (control)	4.198 $\pm$ 0.556	-
Mastitic cows milk	4.082 $\pm$ 0.469	-
Mastitic cows ( normal quarter)	4.313 $\pm$ 0.510	-
Mastitic cows (mastitic quarter)	4.204 $\pm$ 0.708	-
Quarters with bacteriologic production	3.948 $\pm$ 0.301	-
Mastitic quarters no bacteriologic production	4.170 $\pm$ 0.744	-

\* Value is significantly different ( $P < 0.001$ )

## DISCUSSION AND CONCLUSION

Subclinical infections of bovine udder are usually chronic because they do not show any clinical signals (7). Neutrophils try to kill bacteria commonly by oxidative method. When fagositic cells is stimulated, there is a coincident increase in oxygen consumption and production of radical oxygen metabolites such as superoxide resulting from activation of NADPH oxidase which forms an electron transport chain converting molecular  $O_2$  to superoxide (8). Increasing blood MDA observed in this study can be an indicator of oxidative stress in subclinical mastitis.

Inflammation of the mammary gland results in a dramatic reduction in the  $O_2$  concentration of milk to a level  $< 10\%$  of that in normal milk. This fall in  $O_2$  level is probably caused by an increased demand for  $O_2$  in the udder owing to  $O_2$  utilization by the large numbers of neutrophils (9). In this study, milk MDA levels in normal and mastitic cows are similar and at normal stages. This result supports the mentioned idea of Mayer et al. It implies that mastitis induced reactive oxygen metabolites increases blood lipid peroxidation because of the increase in  $O_2$  concentration. Investigation of the mastitis induced oxidative stress by measuring milk samples may not help to learn the real status.

G6PD is an important cytoplasmic antioxidant enzyme that effects the production of the reduced form of extramitochondrial nicotinamide-adenosine dinucleotide phosphate coenzyme (NADPH) by controlling the step from glucose 6 phosphate to 6 phosphogluconate in the pentose phosphate pathway. In blood cells, antioxidant defense against oxidative

damage is heavily dependent on G6PD activity (10). Activity of the NADPH also causes a reduction in oxygen radical production in human and bovine (11). In this study, G6PD level of normal cows was lower from mastitic cattle, but this difference was not statistically important. To obtain more remarkable results about antioxidant enzyme status in subclinical mastitis, similar studies can be done.

In conclusion, prevention of mastitis is paramount. Oxidative stress markers and antioxidants like MDA and G6PD, easily measured parameters, are important factors to monitor and to overcome the disease. It was thought that increased MDA level promotes oxidative stress induced damage in circulating fluid and cells. If so, then augmentation of antioxidant defense system through dietary and therapeutically supplementation might be useful for protection of healthy cows or for minimization of oxidative damage in mastitic cows.

### REFERENCES

1. Langoni H, Domingues PF: Prevalence of bovine mastitis and its distribution amongst quarters. *Revista Brasileira de Medicina Veterinaria* 20: 85-87, (1998).
2. Gardner IA, Hird DW, Utterbach MV: Mortality, morbidity, case fatality, and culling rates as evaluated by the national Animal Health Monitoring System. *Prev Vet Med* 8:157-170, (1990).
3. Sischo WM, Moore DA, Fedon JC: Use of physiologic variables to predict milk yield after clinical mastitis in dairy cattle. *JAVMA* 211(4): 470-490, (1997).
4. Weiss WP, Hogan JS, Todhunter DA, Smith KL: Effect of vitamin E supplementation in diets with a low concentration of selenium on mammary gland health of dairy cows. *J Dairy Sci.* 80: 1728-1737, (1997).
5. Ashwood B. *Clinical Chemistry*. Saunders Pub Inc, New York, 1994 pp. 1201.
6. Draper HH, Hadley M: Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 186: 421-431, (1990).
7. Anderson JC: Progressive pathology of staphylococcal mastitis with a note on control, immunisation and therapy. *Veterinary Record* 110: 372-376, (1982).
8. Cross AR, Higson FK, Jones OTG, Harper AM: The enzymic reduction and kinetics of oxidation of cytochrome b 245 of neutrophils. *Biochemical Journal* 204: 479-485, (1982).
9. Mayer SJ, Waterman AE, Keen PM, Craven N: Oxygen concentration in milk of healthy and mastitic cows and implications of low oxygen tension. *J Dairy Res* 55: 513-519, (1988).
10. Demircan K, Solak M: Normal values of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase in province of Manisa. *Med J of Kocatepe.* 1(1): 41-44, (1999).
11. Cocco P, Todde P, Fornera S: Mortality in a cohort of men expressing the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood.* 91(2): 706-709, (1998).

### Yazışma Adresi:

Yılmaz DÜNDAR  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Sezer Kampüsü  
AFYON-TURKIYE

## Yeni zelandada tavşanları ve evcil kedilerde N. facialis üzerine karşılaştırmalı makroanatomik ve subgros bir çalışma

İ. Hakkı Nur B. Emre Teke

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada ergin heriki cinsiyetten 20 adet evcil kedi ile 20 adet ergin Yeni Zelanda Tavşanının yedinci (VII) beyin siniri üzerinde Karşılaştırmalı Makroanatomik and subgros olarak incelendi. Çalışma materyalleri usulüne göre hazırlandıktan sonra % 5 lik formal solusyonunda bekletildi. Çalışmaya konu olan yedinci beyin siniri, pens bistüri ve diseksiyon mikroskobu gibimalzemelerin yardımıyla medialden laterale hemde lateralden mediale doğru diseke edildi. Her iki türde ggl. Geniculi'nin pek belirgin olmadığı görüldü. N.petrosus major'un, her iki türde ggl. Geniculi'den, n.stapedius ile chorda tympani'nin ise canalis facialis içinde n. facialis'den orijin aldığı belirlendi. N.auricularis caudalis'in kedilerde çift olduğu ve her iki n.auricularis caudalis'in arasında bir kommunikasyon dalının olduğu tesbit edildi. R. buccalis ventralis'in her iki türde de r. buccalis dorsalis'e bir bağlantı dalı verdiği görüldü. Tavşanlarda r. buccalis ventralis'in bir plexus buccalis oluşturduğu saptandı. R. buccalis dorsalis'in her iki türde de n. mandibularis'in n.auricularis temporalis'e bir dal verdiği belirlendi. Ggl. Mandibulare'nin kedilerde kıvrımlı, kolye şeklinde olduğu, tavşanlarda ise 3-4 tane nokta tarzında ganglionik yapılardan oluştuğu belirlendi. Her iki türde de, ggl. Pterygopalatinum'un 2-3 tane nokta büyüklüğünde ganglionik yapılardan oluştuğu ve bu yapılardan çıkan ince sinir ipliklerinin bir plexus görünümünde olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Anatomi, Kedi, Tavşan, Nervus facialis.

### The comparative macroanatomic and subgros investigation on the facial nerve (VII) in New zealand rabbit and domestic cats

**Abstract:** This study was carried out to compare the seventh brain nerves of 20 domestic adult cats and 20 adult New Zealand Rabbits macroanatomically and subgrossly in both sexes. The animals was euthanasied and saved a in 5 % formol solution. The nerves were dissected both from the medial to lateral and lateral to medial by using piers, lancet and dissection microscope. The geniculate ganglion was not clearly recognizable in both species. The greater petrosal nerve was originated from the geniculate ganglion in both species. On the other hand, the stapedial nerve and tympanic cord were originated from the facial nerve that is located the facial canal in oth species. The caudal nerve, was double and there was a communication branch between these two nerves in cats. It was also seen that, the ventral buccal branch gave a communication branch to the dorsal buccal branch in both species. A plexus buccalis was formed from the ventral buccal branch in the rabbits. The dorsal buccal branch gave a communication branch to the auriculotemporal nerve of the mandibular nerve in both species. The mandibular ganglion was seen like a curled-necklece in cats and 3-4 pieces of point-sized ganglionic structure in rabbits. The pterygopalatine ganglion was like a plexus formed from the fibers 2-3 point-sized ganglionic sutructures in both species.

**Key Words:** Anatomy, Cat, Rabbit, Facial nerve.

## GİRİŞ

### N. facialis

Kedi (1-3) ve köpekte (2, 3) pons'un caudal, rat (4, 5), tavşan (6, 7), keçi (8, 9) ve gevişgetirenlerde (9) ise medulla oblongata'nın lateral kenarından iki kök halinde çıkar. Bu köklerden, rostromedial olarak bulunan n. facialis (radix motoria), caudolateral olarak bulunan ise n. intermedius (radix sensoria)'dur. N.

facialis, beyinden bu şekilde çıktıktan sonra caudal'inde bulunan n. vestibulocochlearis ile birlikte meatus acusticus internus'a doğru ilerler ve meatus acusticus internus'un sonunda n. vestibulocochlearis'ten ayrılarak area n. facialis'ten canalis facialis içine ulaşır. Canalis facialis içinde kanalın yaptığı bükümeye uyar ve geniculum n. facialis'i şekillendirir (10). Tecirlioğlu (10)'nun evcil memeli hayvanlarda, Godinho ve Getty (2)'nin kedide, Godinho ve Getty (2) ile McClure

(11)'un köpekte, May (12)'in koyunda, Godinho ve Getty (9)'nin equide ve ruminant'larda bildirdikleri gibi bu bölgede ggl. geniculi adını alan bir sinir düğümü bulunur. Bu ganglion, Tecirlioğlu (13)'na göre merkepte taban genişliği ve yüksekliği 1.5 mm. olan bir piramit görünümündedir. Godinho ve Getty (9)'ye göre ise keçide küçük ve üçgensel bir yapıya sahiptir. Özcan ve ark. (14) tavşanda canalis facialis'in uzunluğunun 10-12 mm. ve sinirin kanal içindeki genişliğinin 1.2-1.3 mm. olduğunu rapor etmişlerdir. N. facialis, rat (4, 5, 15), tavşan (6,14), kedi, köpek (2), domuz (16), merkep (13), tektırnaklılar, gevişgetirenler (9) ve bufaloda (17) canalis facialis'in dış deliği olan for. stylomastoideum'dan cavum cranii'yi terk eder. Evcil memeli hayvanlarda, cavum cranii'yi terk etmeden önce canalis facialis içinde n. petrosus major, n. stapedius ve chorda tympani'yi, for. stylomastoideum'dan çıktıktan sonra da n. auricularis internus, n. auricularis caudalis, r. digastricus, r. stylohyoideus, n. auriculopalpebralis, r. colli, r. buccalis dorsalis ve r. buccalis ventralis adlı dalları verir (10, 18, 19). Mattox ve ark. (15)'na göre ise ratta n. facialis for. stylomastoideum'dan çıktıktan sonra r. auricularis caudalis, r. cervicalis caudalis, r. colli, r. mandibularis, r. buccalis ve rr. temporales-zygomaticus adlı altı ana dala ayrılır. Ayrıca, Barone ve ark. (20) ile Popesko (21) atlaslarında gösterdikleri çizimlerde tavşanda n. facialis'in r. buccalis dorsalis ve r. buccalis ventralis adlı iki dala ayrılmadan önce ventral kenarından r. marginalis mandibulae adlı bir dalın orijin aldığını bildirmişlerdir.

#### *N. petrosus major*

Evcil memeli hayvanlar (18, 22), kedi (2), köpek (2, 11), ruminant ve equide'de (9) ggl. geniculi'den çıkar. Daha sonra, rat (5), kedi (2), köpek (2, 11), koyun, equide (9) ve maymunda (23) plexus caroticus internus'dan orijin alan n. petrosus profundus ile birleşerek n. canalis pterygoidei'yi şekillendirir. Son söylenen sinir, evcil memeli hayvanlarda canalis pterygoideus'a girer ve kanalın ön tarafında fossa pterygopalatina'da bulunan ggl. pterygopalatinum'da sonlanır (10).

#### *N. stapedius*

Evcil memeli hayvanlar (18, 22), köpek (2, 11), gevişgetirenler ve tektırnaklılarda (9) canalis facialis içinde n. facialis'den, kedide (2) ise bu kanal içinde ggl. geniculi'den çıkar ve evcil memeli hayvanlar (10), kedi (2), köpek (2, 11), koyun (12), keçi, sığır (9) ve merkepte (13) m. stapedius'da sonlanır.

#### *Chorda tympani*

Kedide (2) canalis facialis içinde ggl. geniculi'den, köpek (2, 11), ruminant, equide (9) ve evcil memeli hayvanlarda (18, 22) ise bu kanal içinde n. facialis'den orijin alır. Chorda tympani, evcil memeli hayvanlarda orijininin sonra kulak kemiklerinden

malleus'un manubrium'u ile incus'un crus longum'u arasından geçer ve fiss. petrotympanica yolu ile dışarı çıkar (19). Daha sonra, evcil memeli hayvanlar (10, 19), rat (4), kedi (1), köpek (11, 24), koyun (9, 12), keçi (8, 9), sığır (9, 25) ve merkepte (13) n. lingualis'e katılır.

#### *N. auricularis caudalis ve n. auricularis internus*

Kedi (1, 2), köpek (2, 11, 16), keçi (8), koyun, sığır (9), domuz ve ata (16) n. facialis' ten orijin alır. Tecirlioğlu (10) ve McClure (11)'a göre köpekte çift olan n. auricularis caudalis, ratta (4) m. cervicoauricularis'i, kedi (1) ve equide'de (9) ise mm. auriculares caudales ile mm. auriculares dorsales'i innerve eder. Diğer sinir ise evcil memeli hayvanlarda auricula'nın iç yüzünün derisi ile auricula'nın küçük kaslarına dağılarak sonlanır (10).

#### *R. digastricus*

Rat (4, 5), tavşan (14, 20), kedi (2), köpek (11), keçi (8), ruminant (9) ve merkepte (13) n. facialis'den çıkar. Bu dal, evcil memeli hayvanlarda m. digastricus'un caudal venter'ine dağılarak sonlanır (10).

#### *R. stylohyoideus*

Rat (4, 5), tavşan (14, 20), kedi (2), köpek (11), keçi (8) ruminant (9) ve merkepte (13) n. facialis'in ventral kenarından ayrılır ve aynı isimli kası innerve eder.

#### *N. auriculopalpebralis*

Kedi (2) ve köpekte (11) r. buccalis dorsalis ile birlikte, tavşan (14), koyun, keçi (21), sığır (9, 16, 21, 25), at (16, 21, 26) ve bufaloda (17) ise tek bir dal halinde n. facialis'den çıkar. Daha sonra, rat (4), kedi (1), köpek (2), koyun (12, 27), keçi (8, 9) ve sığırdan (25) n. auricularis rostralis ile n. zygomaticus adlı iki dala ayrılır. Nn. auriculares rostrales, Karadağ ve Nur (8)'a göre keçide 2 ile 5, Godinho ve Getty (28)'ye göre ise koyun ve sığırdan 1 ile 2 arasında değişen sayıda n. auriculopalpebralis'den orijin alır. Nn. auriculares rostrales, evcil memeli hayvanlarda mm. auriculares rostrales'i innerve eder (10). N. zygomaticus ise kedi, köpek (2), keçi, sığır ve equide'de (9) m. orbicularis oculi ile her iki göz kapağına dağılır. Ayrıca, keçi (8) ve koyunda (9) boynuz köküne, köpek (2), keçi, sığır ve equide'de (9) m. levator anguli oculi medialis'e, gevişgetirenlerde (9) m. frontalis'e ince dallar verir.

#### *R. buccalis dorsalis*

Kedi (2) ve köpekte (2, 11) n. auriculopalpebralis ile birlikte, tavşan (20), koyun, keçi (21), sığır (9, 16, 21, 25), at (16, 21, 26), bufaloda (17), ise r. buccalis ventralis ile birlikte n. facialis'den orijin alır. Bu dal, evcil memeli hayvanlarda yüzün mimik kaslarını



innerve eder (10). R. buccalis dorsalis, tavşan (20), kedi, köpek (2), keçi (8), koyun, sığır, equide (9) ve bufaloda (17) r. buccalis ventralis'den güçlü bir kommunikasyon dalı alır. Bunun yanı sıra, tavşanda dorsal kenarından n. auriculotemporalis'e bir dal verir (20,21). Popesko (21) ise atlasında gösterdiği çizimde attı bu kommunikasyon dalının n. facialis'in dorsal kenarından çıktığını rapor etmiştir.

#### *R. buccalis ventralis*

Kedi (1, 2) ve köpekte (11, 16) tek bir dal halinde, tavşan (20), koyun, keçi (21), sığır (9, 16, 21, 25), at (16, 21, 26) ve bufaloda (17) ise r. buccalis dorsalis ile birlikte n. facialis'den orijin alır ve evcil memeli hayvanlarda, yüzün mimik kaslarına dağılır (10).

#### *R. colli*

Rat (4, 5), tavşan (20) ve kedide (2) n. facialis'den, köpekte (11) ise r. buccalis ventralis'den çıkar. Tecirlioğlu (10), koyun ve sığırda bu dalın bulunmadığını, Çelep (28) ise sığırda r. colli adlı dalın rudimenter olduğunu bildirmişlerdir. R. colli, evcil memeli hayvanlarda özellikle boyun deri kasını ve kismen de m. cutaneus faciei'yi innerve eder (10).

#### *Ganglion mandibulare*

Domuzda (29) m. pterygoideus'un rostral sınırında, ductus mandibularis'in dorsal'inde ve gl. sublingualis'in caudal'inde, keçide (29) ductus mandibularis'in ventral'inde, m. pterygoideus'un ve n. lingualis'in rostral sınırında, koyunda (29) ductus mandibularis, n. lingualis ve m. pterygoideus ile şekillenen üçgensiz alanda, sığırda (9, 29) ductus mandibularis çevresinde, köpekte (2) ductus mandibularis yakınında ve gl. mandibularis'in hilusu içinde, kedide (1) ise n. lingualis'in tükrük kanallarını çaprazladığı yerde, caudal yüzü üzerinde yer alır. Godinho ve Getty (2)'ye göre ise kedide bu ganglion makro-anatomik olarak görülemez. Adı geçen ganglion, koyunda (9, 29) 1-9, keçide (9, 29) 1-4, sığırda (9, 29) 4-6, equide'de (9) 5-12 arasında değişen ganglionik yapılardan oluşur. Domuzda ise 2-3 mm. çapında, yuvarlak ve sarımsı nodüller halinde görülür (29). Ggl. mandibulare'nin parasempatik sinir iplikleri chorda tympani içinde n. lingualis'e katılır ve bu yolla ggl. mandibulare'ye ulaşır (10). Bu ganglion'dan çıkan parasempatik sinir iplikleri ise evcil memeli hayvanlarda gl. submandibularis ile gl. sublingualis'i innerve eder (16, 30).

#### *Ganglion pterygopalatinum*

Kedide, for. sphenopalatinum'un caudolateral'inde, n. maxillaris'in orbital kısmı ile orbita'nın medial duvarı arasında ve m. pterygoideus üzerinde yer alır (31). Equide'de ise os palatinum'un lamina perpendicularis'i ve processus pterygoideus

üzerinde uzanır (9). Bu ganglion, Equide'de (9) birkaç küçük ganglion ve bir veya birden çok büyük ganglion'dan, koyunda (9, 29) 4-7, sığırda (9, 29) 5-8, domuz (29) ve keçide (9, 29) ise 4-8 arasında değişen ganglionik yapılardan ibaret bir plexus görünümündedir. Ggl. pterygopalatinum, n. petrosus major'dan parasempatik sinir iplikleri alır ve bu iplikler ile gl. lacrimalis'i, ağız-burun boşluğu ve damak mukozasını innerve eder (10). Ayrıca, ratta organum vomeronasale'ye de ince sinir iplikleri verir (32). Bu araştırma ile gerek didaktik bakımdan, gerekse anatomik yapısının belirlenmesi açısından Türkiye'de geniş bir yayılma alanı bulan Evcil kedi (*Felis domestica* L.) ile Beyaz Yeni Zelanda Tavşanı'nın (*Oryctolagus cuniculus* L.) VII. Beyin sinirinin anatomik yönden araştırılması ve varsa aralarındaki anatomik farklılık veya benzerliklerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları A.B.D. ile Ankara Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen ergin, her iki cinsiyetten ve canlı ağırlıkları 3500-3650 gr. arasında değişen 20 adet Beyaz Yeni Zelanda Tavşanı ile Van ve çevresinden temin edilen ergin, her iki cinsiyetten ve canlı ağırlıkları 3100-3500 gr. arasında değişen 20 adet evcil sokak kedisi materyal olarak kullanıldı. Usulüne göre hazırlanan (33) piyeslerin başları kısmen tüm olarak, kısmen de median olarak kesildikten sonra sinirler hem lateral'den medial'e hem de medial'den lateral'e doğru diseke edildi. Anatomik terimlerde birlik sağlanması amacıyla da 1994 yılında yayımlanan N.A.V. (34) esas alındı.

## BULGULAR

### *N. facialis (Şekil 1, 2, 3, 4/1)*

Kedide pons'un caudal, tavşanda ise medulla oblongata'nın lateral kenarından iki kök halinde çıkar. Adı geçen sinir, her iki türde orijininden hemen sonra dura mater'i delerek kendisinin caudal'inde bulunan n. vestibulocochlearis ile birlikte meatus acusticus internus'a girer ve 1.5-2 mm. lateral yönde ilerler. Ardı sıra, her iki türde area n. facialis'den geçerek canalis facialis içine ulaşır ve kedide 2.5-3 mm., tavşanda ise 3-3.5 mm daha lateral yönde ilerler. Bu seyirin bitiminde, her iki türde önce rostral'e daha sonra caudal'e yönelerek bir kıvrım yapar ve bu noktada belli belirsiz bir ggl. geniculi (Şekil 3, 4/2) şekillendirir. Daha sonra, kedide yaklaşık 3 mm., tavşanda ise yaklaşık 3.5 mm. caudal yönde ilerler ve her iki türde rostroventral'e doğru yönelerek canalis facialis içinde ikinci kıvrımı yapar. Bundan sonra, kedide 6.5-7 mm.,

tavşanda ise 7-7.5 mm. daha aynı yönde ilerler ve canalis facialis'in dış deliği olan for. stylomastoideum yolu ile dışarı çıkarak gl. parotis içine gelir. Her iki türde, bu bez içinde önce rostral'e daha sonra kedide dorsorostral'e ilerler ve kedide n. auriculopalpebralis ile r. buccalis dorsalis, tavşanda ise r. buccalis ventralis ile r. buccalis dorsalis adlı dallara orijin vererek sonlanır. N. facialis, kedide son iki dalına ayrılmadan önce de n. petrosus major, n. stapedius, chorda tympani, n. auricularis caudalis, n. auricularis internus, r. digastricus, r. stylohyoideus, r. colli, r. buccalis ventralis'e, tavşanda ise kedide bildirilen sinirlerden r. buccalis ventralis haricindeki tüm dallara ve n. auriculopalpebralis'e orijin verir.

#### *N. petrosus major (Şekil 3, 4, 5/3)*

Her iki türde, ggl. geniculi'nin rostral yüzünden çıkar. Daha sonra, kedi ve tavşanda kulak kemiklerinden malleus ile incus'un caudal'inde bulunan canalis n. petrosi majoris'in caudal deliğinden adı bildirilen kanal içine ulaşır ve kedide yaklaşık 16 mm., tavşanda ise yaklaşık 19 mm. rostroventral yönde seyrederek orta kulağı terk eder. Daha sonra, her iki türde os sphenoidale'nin lateral'inde, canalis pterygoideus'un caudal deliğine doğru ilerler ve bu kanala girmeden az önce de a. carotis interna üzerinde köpüksü bir ağ görünümünde olan plexus caroticus internus'dan (Şekil 5/4) çıkan n. petrosus profundus (Şekil 5/5) ile birleşerek n. canalis pterygoidei'yi (Şekil 5/6) şekillendirir. Son söylenen sinir, her iki türde bu ismi aldıktan hemen sonra canalis pterygoideus'a girer ve rostral yönde seyrine devam ederek ggl. pterygopalatinum'a katılır.

#### *N. stapedius (Şekil 3, 4/7)*

Her iki türde, ggl. geniculi'den yaklaşık 1 mm. sonra ve canalis facialis içinde n. facialis'den orijin alır. N. stapedius, kedi ve tavşanda orijininin hemen sonra adeta n. facialis'e yapışık vaziyette olan ve kendisiyle aynı ismi taşıyan kasda sonlanır.

#### *Chorda tympani (Şekil 3, 4/8)*

N. facialis, kedide canalis facialis'den çıkmadan 1.5-2 mm. önce, tavşanda ise bu kanalı terk etmeden hemen önce chorda tympani adlı dalı verir. Sinir, her iki türde orijininin takiben orta kulakta yer alan malleus ile örs kemikleri arasından geçer ve fissura petrotympanica yolu ile cavum tympani'yi terk eder. Daha sonra, kedide n. mandibularis'in ventral'inde, tavşanda ise n. mandibularis'in lateral'inde ve adeta ona yapışık bir vaziyette rostroventral yönde ilerler. Bu seyri takiben, her iki türde n. mandibularis'in medial yüzüne geçer ve bu sinirin medial yüzü üzerinde kısa bir mesafe daha aynı yönde ilerleyerek n. lingualis'e katılır.

#### *N. auricularis caudalis (Şekil 1, 2/9)*

N. facialis, her iki türde for. stylomastoideum'u terk ettikten hemen sonra dorsal kenarından kedide iki, tavşanda ise bir n. auricularis caudalis'e orijin verir. Bu sinir, kedi ve tavşanda kulağın ventral'inde ve gl. parotis içinde caudal'e doğru ilerleyerek mm. auriculares caudales'de sonlanır. Ayrıca, kedide iki n. auricularis caudalis arasında bir kommunikasyon dalının (Şekil 1/10) olduğu tespit edildi.

#### *N. auricularis internus (Şekil 1, 2/11)*

Kedi ve tavşanda, n. auricularis caudalis'in orijininin hemen sonra ve gl. parotis içinde n. facialis'i dorsal kenarından terk eder. Sinir, her iki türde orijininin takiben adı geçen bez içinde dorsocaudal yönde ilerleyerek cartilago auricularis'i deler. Daha sonra, kedi ve tavşanda kulak kepçesinin iç yüzünün derisi ile bu bölgede yer alan küçük kaslara dağılarak sonlanır.

#### *Ramus digastricus (Şekil 1, 2/12)*

Her iki türde, n. auricularis caudalis'in karşısında ve gl. parotis içinde n. facialis'in ventral kenarından ayrılır. R. digastricus, kedi ve tavşanda gl. parotis içinde ve r. stylohyoideus'a paralel ventral yönde kısa bir mesafe ilerleyerek m. digastricus'un caudal'inde sonlanır.

#### *Ramus stylohyoideus (Şekil 1, 2/13)*

Kedi ve tavşanda, r. digastricus'un orijininin hemen sonra ve gl. parotis içinde n. facialis'in ventral kenarından orijin alır. Bu dal, her iki türde ana siniri terk ettikten sonra gl. parotis içinde ve r. digastricus'a paralel ventral yönde ilerleyerek m. stylohyoideus'da sonlanır.

#### *Ramus colli (Şekil 1, 2/14)*

N. facialis, yukarıda bildirilen dalları verdikten sonra kedide yaklaşık 2.5 mm., tavşanda ise yaklaşık 2 mm. gl. parotis içinde rostral yönde ilerler ve ventral kenarından r. colli'ye orijin verir. Adı geçen dal, her iki türde n. facialis'den ayrıldıktan sonra gl. parotis içinde ventral yönde ilerler ve m. sphincter colli'ye dağılarak sonlanır.

#### *R. buccalis ventralis (Şekil 1, 2/15)*

Her iki türde, r. colli'nin orijininin hemen sonra ve gl. parotis içinde n. facialis'in rostral ucundan kedide tek bir dal halinde, tavşanda ise r. buccalis dorsalis ile birlikte çıkar. Sinir, gl. parotis içinde kedide yaklaşık 13 mm., tavşanda ise yaklaşık 8 mm. rostral yönde ilerler ve m. masseter üzerine ulaşır. Adı geçen kasın ventral kenarında, m. cutaneous faciei ile örtülü olarak kedide 35-40 mm., tavşanda ise 50-52 mm. daha aynı yönde ilerler ve m. masseter'in rostral ucuna kadar gelir. Daha sonra, kedide m. orbicularis oris, m.

buccinator, m. depressor labii maxillaris'e, tavşanda ise kedide bildirilen kaslara ek olarak m. depressor labii mandibularis'e dağılarak sonlanır. Ayrıca; her iki türde m. cutaneous faciei'yi da innerve eder. Adı geçen dal, kedide bu seyri sırasında gl. parotis içinden çıktıktan 4-5 mm. sonra, tavşanda ise gl. parotis içinden çıkar çıkmaz dorsal kenarından bir dal (Şekil 1, 2/16) verir. Bu dal, her iki türde m. cutaneous faciei ile örtülü olarak m. masseter üzerinde rostrrodorsal yönde ilerler ve kedide r. buccalis dorsalis'e bağlanır. Tavşanda ise r. buccalis dorsalis'le birleşmeden önce biri dorsal'de, diğeri ventral'de iki dala ayrılır. Dorsal'de yer alan dal, yaklaşık 6 mm. daha aynı yönde ilerler ve kedide bildirildiği gibi sonlanır. Ventral'de yer alan dal ise m. masseter üzerinde 4-5 mm., daha sonra m. buccinator'un ventral kenarında 15-17mm. rostroventral yönde ilerler ve r. buccalis ventralis'e katılır. R. buccalis ventralis, tavşanda yukarıda bildirilen komunikasyon dalını verdikten 25-30 mm. sonra dorsal kenarından bir dal (Şekil 1 2/17) daha verir. Bu dal, m. cutaneous faciei ile örtülü olarak m. masseter üzerinde rostrrodorsal yönde ilerler. Daha sonra, r. buccalis ventralis'e katılan dala bağlanarak plexus buccalis'in (Şekil 2/18) oluşumuna katılır.

#### *N. auriculopalpebralis* (Şekil 1, 2/19)

N. facialis, kedide r. buccalis ventralis'i verdikten sonra porus acusticus externus ile m. masseter arasında ve gl. parotis içinde 12-14 mm. rostrrodorsal yönde ilerler. Daha sonra, n. auriculopalpebralis ile r. buccalis dorsalis adlı son iki dalına orijin verir. Tavşanda ise r. colli'nin orijinini karşısında ve gl. parotis içinde n. facialis'in dorsal kenarından çıkar. Adı geçen sinir, kedide porus acusticus externus ile m. masseter arasında ve gl. parotis içinde 2-2.5 mm. dorsal'e doğru ilerledikten, tavşanda ise ana siniri terk ettikten hemen sonra n. auricularis rostralis ve r. zygomatikus adlı iki dala ayrılarak sonlanır.

#### *N. auricularis rostralis* (Şekil 1, 2/20)

N. auriculopalpebralis, kedide orjininden 2-2.5 mm. sonra, tavşanda ise orjinini takiben son iki dalından biri olan n. auricularis rostralis'e verir. Sinir, kedide porus acusticus externus'un dorsal'inde ve gl. parotis içinde, daha sonra m. temporalis üzerinde, tavşanda ise porus acusticus externus ile m. masseter'in pars profunda'sı arasında ve gl. parotis içinde dorsocaudal yönde ilerler. Bu seyri takiben, her iki türde mm. auriculares rostrales ile çevre bölgenin derisine ince dallar vererek sonlanır.

#### *R. zygomatikus* (Şekil 1, 2/21)

N. auriculopalpebralis, kedide orjininden 2-2.5 mm. sonra, tavşanda ise orjinini takiben r. zygomatikus adlı dala orijin verir. Bu dal, her iki türde gl. parotis içinde, kedide m. masseter'in caudal'inde, tavşanda ise bu kısım pars profunda'sı üzerinde 3-4 mm. dorsal

yönde ilerler. Daha sonra, her iki türde arcus zygomatikus'u üstten çaprazlar ve m. temporalis üzerinde aynı yönde seyrine devam ederek gözün lateral açısına ulaşır. Ardı sıra, kedi ve tavşanda m. orbicularis oculi ile her iki göz kapağına ince dallar vererek sonlanır.

#### *R. buccalis dorsalis* (Şekil 1, 2/22)

N. facialis, kedide r. buccalis ventralis'i verdikten sonra porus acusticus externus ile m. masseter arasında ve gl. parotis içinde 12-14 mm. rostrrodorsal yönde ilerler. Daha sonra, r. buccalis dorsalis ile n. auriculopalpebralis adlı son iki dalına orijin verir. Tavşanda ise r. colli ile n. auriculopalpebralis'in orijinlerinden hemen sonra ve gl. parotis içinde r. buccalis ventralis ile birlikte n. facialis'in rostral ucundan çıkar. Bu dal, n. facialis'den ayrıldıktan sonra gl. parotis içinde kedide 8 mm., tavşanda ise 11 mm. rostral yönde ilerler ve m. masseter üzerine ulaşır. Daha sonra, adı geçen kas ile m. cutaneous faciei arasında kedide 40-45 mm., tavşanda ise 30-32 mm. rostral yönde ilerler ve m. masseter'in rostral ucuna gelir. Bu noktada, her iki türde r. buccalis ventralis'den bir kommunikasyon dalı alır. Ardı sıra, her iki türde m. malaris, m. zygomatikus, m. orbicularis oris, m. buccinator, m. caninus, m. levator nasolabialis ile m. levator labii maxillaris'e dağılarak sonlanır. Ayrıca; her iki türde m. cutaneous faciei'yi da innerve eder. R. buccalis dorsalis, kedi ile tavşanda gl. parotis içinden çıktıktan yaklaşık 3 mm. sonra dorsal kenarından bir dal (Şekil 1, 2/23) verir. Bu dal, her iki türde m. masseter üzerinde caudal'e doğru ilerler ve gl. parotis içine ulaşır. Kedide, arcus zygomatikus'un, tavşanda ise m. masseter'in pars profunda'sının hemen ventral'inde kafanın içine doğru yönelir ve n. mandibularis'in n. auriculotemporalis'ine katılır.

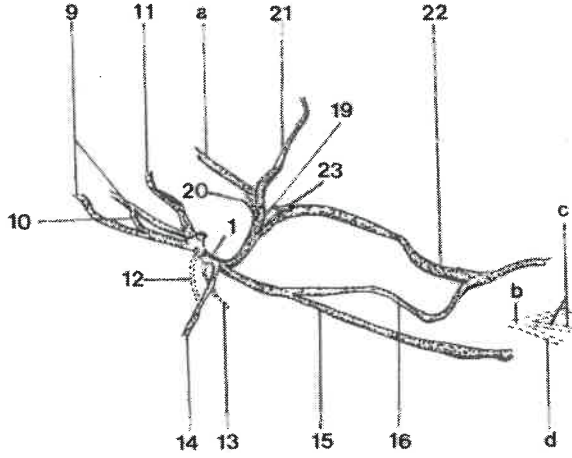
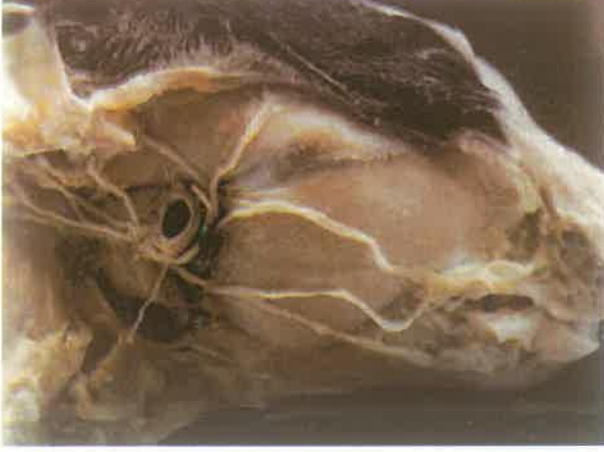
#### *Ganglion mandibulare* (Şekil 6/24)

Her iki türde, m. pterygoideus medialis'in rostral sınırında, kedide ductus mandibularis ile gl. sublingualis'in ventral kenarında ve kısmen bu bez içine gömülü olarak, tavşanda ise adı geçen kanalın dorsal'inde ve gl. sublingualis'in caudal'inde yer alır. Bu ganglion, kedide düzensiz bir görünüme sahip olup, n. lingualis'in ventral kenarına iki ince sinir ipliği ile asılı bir kolyeyi andırmaktadır. Tavşanda ise 3-4 tane nokta büyüklüğünde ganglionic yapılardan oluşur. Bu ganglionic yapıların her biri diğesine oldukça ince sinir iplikleri ile ilgili olup, n. lingualis'in ventral kenarına da birkaç ince sinir ipliğiyle tutunmaktadır.

#### *Ganglion pterygopalatinum* (Şekil 7/25)

Kedi ve tavşanda, orbita'nın ventrolateral'inde, kedide m. pterygoideus medialis ile os palatinum'un dorsal'inde, n. palatinus major'un ventral'inde ve n. maxillaris'in medioventral kenarı, tavşanda ise m. pterygoideus medialis ile os pterygoideum'un

dorsal'inde, n. palatinus major'un caudal'inde ve n. maxillaris'in medial yüzü üzerinde yer alır. Adı geçen ganglion, her iki türde 2-3 tane nokta büyüklüğündeki ganglionic yapılar ve bu ganglionic yapılardan çıkan ince sinir ipliklerinin birbiriyle kaynaşması sonucu oluşan bir plexus görünümündedir.

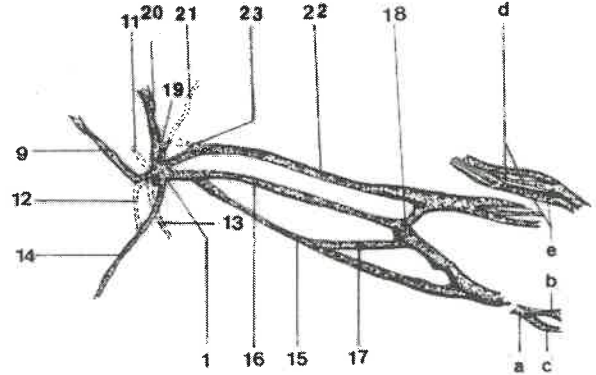


**Şekil 1.** Kedide n. Facialis ve dallarının lateral'den görünümü. a. n. auriculotemporalis'in n. auricularis rostralis'i, b. Nn. mentales, c. Rr. labiales mandibulares, d. Rr. mentales, 1. N. facialis, 9. N. auricularis caudalis, 10. İki n. auricularis caudalis arasındaki kommunikasyon dalı, 11. N. auricularis internus, 12. R. digastricus, 13. R. stylohyoideus, 14. R. colli, 15. R. buccalis ventralis, 16. R. buccalis ventralis'in r. buccalis dorsalis'e verdiği kommunikasyon dalı, 19. N. auriculopalpebralis, 20. N. aurocularis rostralis, 21. R. zygomaticus, 22. R. buccalis dorsalis, 23. R. buccalis dorsalis'in n. auriculotemporalis'e verdiği kommunikasyon dalı.

#### TARTIŞMA VE SONUÇ

N. facialis'in, kedide pons'un caudal, tavşanda ise medulla oblongata'nın lateral kenarından iki kök

halinde çıktığı tespit edildi. McClure ve ark. (1), Godinho ve Getty (2) ile Jenkins (3) kedide, Godinho ve Getty (2) ile Jenkins (3) köpekte adı geçen sinirin pons'un caudal, McLaughlin ve Chiasson (6) ile Wingerd (7) tavşanda, Hebel ve Stromberg (4) ile Greene (5) ratta, Karadağ ve Nur (8) ile Godinho ve Getty (9) keçide, Godinho ve Getty (9) gevişgetirenlerde medulla oblongata'nın lateral kenarından iki kök halinde çıktığını rapor etmişlerdir. Kedideki sonucun literatür (1-3), tavşandaki bulgunun da literatür (4-9) bildirimleri ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir.



**Şekil 2.** Tavşanda n. Facialis ve dallarının lateral'den görünümü. a. Nn. mentales, b. Rr. labiales mandibulares, c. Rr. mentales, d. Rr. nasales externi, e. Rr. nasales maxillares, 1. N. facialis, , 9. N. auricularis caudalis, 11. N. auricularis internus, 12. R. digastricus, 13. R. stylohyoideus, 14. R. colli, 15. R. buccalis ventralis, 16. R. buccalis ventralis'in r. buccalis dorsalis'e verdiği kommunikasyon dalı, 17. R. buccalis ventralis'in plexus buccalis'in oluşumuna katılan dalı, 18. plexus buccalis, 19. N. auriculopalpebralis, 20. N. aurocularis rostralis, 21. R. zygomaticus, 22. R. buccalis dorsalis, 23. R. buccalis dorsalis'in n. auriculotemporalis'e verdiği kommunikasyon dalı.

buccinator, m. depressor labii maxillaris'e, tavşanda ise kedide bildirilen kaslara ek olarak m. depressor labii mandibularis'e dağılarak sonlanır. Ayrıca; her iki türde m. cutaneous faciei'yi da innerve eder. Adı geçen dal, kedide bu seyri sırasında gl. parotis içinden çıktıktan 4-5 mm. sonra, tavşanda ise gl. parotis içinden çıkar çıkmaz dorsal kenarından bir dal (Şekil 1, 2/16) verir. Bu dal, her iki türde m. cutaneous faciei ile örtülü olarak m. masseter üzerinde rostrrodorsal yönde ilerler ve kedide r. buccalis dorsalis'e bağlanır. Tavşanda ise r. buccalis dorsalis'le birleşmeden önce biri dorsal'de, diğeri ventral'de iki dala ayrılır. Dorsal'de yer alan dal, yaklaşık 6 mm. daha aynı yönde ilerler ve kedide bildirildiği gibi sonlanır. Ventral'de yer alan dal ise m. masseter üzerinde 4-5 mm., daha sonra m. buccinator'un ventral kenarında 15-17mm. rostroventral yönde ilerler ve r. buccalis ventralis'e katılır. R. buccalis ventralis, tavşanda yukarıda bildirilen iletişim dalını verdikten 25-30 mm. sonra dorsal kenarından bir dal (Şekil 1 2/17) daha verir. Bu dal, m. cutaneous faciei ile örtülü olarak m. masseter üzerinde rostrrodorsal yönde ilerler. Daha sonra, r. buccalis ventralis'e katılan dala bağlanarak plexus buccalis'in (Şekil 2/18) oluşumuna katılır.

#### *N. auriculopalpebralis* (Şekil 1, 2/19)

*N. facialis*, kedide r. buccalis ventralis'i verdikten sonra porus acusticus externus ile m. masseter arasında ve gl. parotis içinde 12-14 mm. rostrrodorsal yönde ilerler. Daha sonra, n. auriculopalpebralis ile r. buccalis dorsalis adlı son iki dalına orijin verir. Tavşanda ise r. colli'nin orijini karşısında ve gl. parotis içinde n. facialis'in dorsal kenarından çıkar. Adı geçen sinir, kedide porus acusticus externus ile m. masseter arasında ve gl. parotis içinde 2-2.5 mm. dorsal'e doğru ilerledikten, tavşanda ise ana siniri terk ettikten hemen sonra n. auricularis rostralis ve r. zygomatikus adlı iki dala ayrılarak sonlanır.

#### *N. auricularis rostralis* (Şekil 1, 2/20)

*N. auriculopalpebralis*, kedide orijini 2-2.5 mm. sonra, tavşanda ise orijini takiben son iki dalından biri olan n. auricularis rostralis'e verir. Sinir, kedide porus acusticus externus'un dorsal'inde ve gl. parotis içinde, daha sonra m. temporalis üzerinde, tavşanda ise porus acusticus externus ile m. masseter'in pars profunda'sı arasında ve gl. parotis içinde dorsocaudal yönde ilerler. Bu seyri takiben, her iki türde mm. auriculares rostrales ile çevre bölgenin derisine ince dallar vererek sonlanır.

#### *R. zygomatikus* (Şekil 1, 2/21)

*N. auriculopalpebralis*, kedide orijini 2-2.5 mm. sonra, tavşanda ise orijini takiben r. zygomatikus adlı dala orijin verir. Bu dal, her iki türde gl. parotis içinde, kedide m. masseter'in caudal'inde, tavşanda ise bu kısım pars profunda'sı üzerinde 3-4 mm. dorsal

yönde ilerler. Daha sonra, her iki türde arcus zygomatikus'u üstten çaprazlar ve m. temporalis üzerinde aynı yönde seyrine devam ederek gözün lateral açısına ulaşır. Ardı sıra, kedi ve tavşanda m. orbicularis oculi ile her iki göz kapağına ince dallar vererek sonlanır.

#### *R. buccalis dorsalis* (Şekil 1, 2/22)

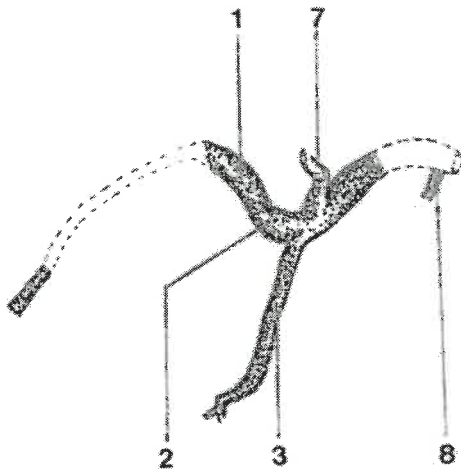
*N. facialis*, kedide r. buccalis ventralis'i verdikten sonra porus acusticus externus ile m. masseter arasında ve gl. parotis içinde 12-14 mm. rostrrodorsal yönde ilerler. Daha sonra, r. buccalis dorsalis ile n. auriculopalpebralis adlı son iki dalına orijin verir. Tavşanda ise r. colli ile n. auriculopalpebralis'in orijinlerinden hemen sonra ve gl. parotis içinde r. buccalis ventralis ile birlikte n. facialis'in rostral ucundan çıkar. Bu dal, n. facialis'den ayrıldıktan sonra gl. parotis içinde kedide 8 mm., tavşanda ise 11 mm. rostral yönde ilerler ve m. masseter üzerine ulaşır. Daha sonra, adı geçen kas ile m. cutaneous faciei arasında kedide 40-45 mm., tavşanda ise 30-32 mm. rostral yönde ilerler ve m. masseter'in rostral ucuna gelir. Bu noktada, her iki türde r. buccalis ventralis'den bir iletişim dalı alır. Ardı sıra, her iki türde m. malaris, m. zygomatikus, m. orbicularis oris, m. buccinator, m. caninus, m. levator nasolabialis ile m. levator labii maxillaris'e dağılarak sonlanır. Ayrıca; her iki türde m. cutaneous faciei'yi da innerve eder. R. buccalis dorsalis, kedi ile tavşanda gl. parotis içinden çıktıktan yaklaşık 3 mm. sonra dorsal kenarından bir dal (Şekil 1, 2/23) verir. Bu dal, her iki türde m. masseter üzerinde caudal'e doğru ilerler ve gl. parotis içine ulaşır. Kedide, arcus zygomatikus'un, tavşanda ise m. masseter'in pars profunda'sının hemen ventral'inde kafanın içine doğru yönelir ve n. mandibularis'in n. auriculotemporalis'ine katılır.

#### *Ganglion mandibulare* (Şekil 6/24)

Her iki türde, m. pterygoideus medialis'in rostral sınırında, kedide ductus mandibularis ile gl. sublingualis'in ventral kenarında ve kısmen bu bez içine gömülü olarak, tavşanda ise adı geçen kanalın dorsal'inde ve gl. sublingualis'in caudal'inde yer alır. Bu ganglion, kedide düzensiz bir görünüme sahip olup, n. lingualis'in ventral kenarına iki ince sinir ipliği ile asılı bir kolyeyi andırmaktadır. Tavşanda ise 3-4 tane nokta büyüklüğünde ganglionic yapılardan oluşur. Bu ganglionic yapıların her biri diğere oldukça ince sinir iplikleri ile ilgili olup, n. lingualis'in ventral kenarına da birkaç ince sinir ipliğiyle tutunmaktadır.

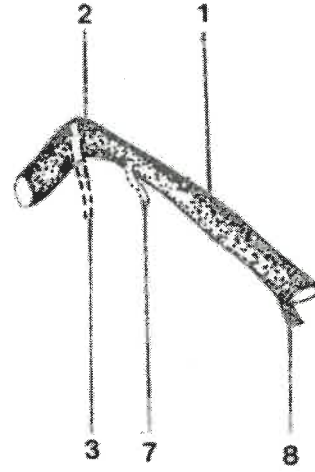
#### *Ganglion pterygopalatinum* (Şekil 7/25)

Kedi ve tavşanda, orbita'nın ventrolateral'inde, kedide m. pterygoideus medialis ile os palatinum'un dorsal'inde, n. palatinus major'un ventral'inde ve n. maxillaris'in medioventral kenarı, tavşanda ise m. pterygoideus medialis ile os pterygoideum'un

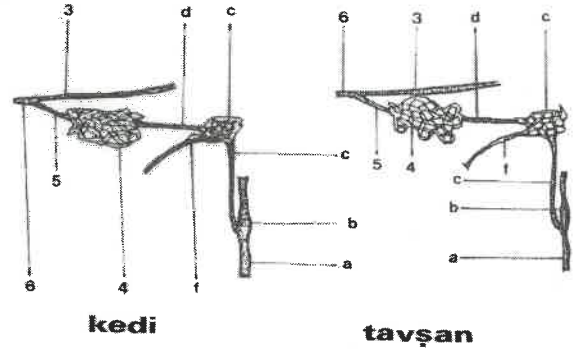


**Şekil 3.** Kedide n. facialis'in canalis facialis içinde iken verdiği dallar ve ggl. geniculi. 1.N. facialis, 2. Ggl. geniculi, 3. N. petrosus major, 7. N. stapedius, 8. chorda tympani.

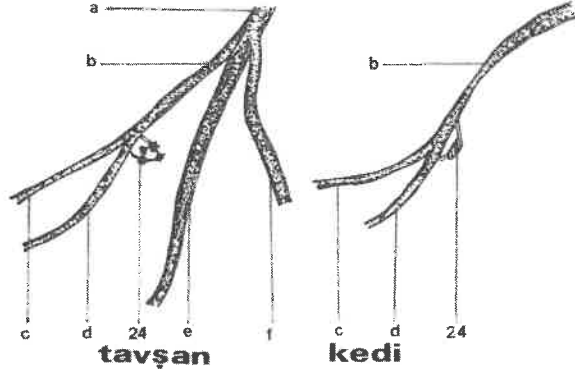
N. facialis'in, Tecirlioğlu (10) evcil memeli hayvanlarda canalis facialis içinde kanalın yaptığı büküme uyarak geniculum n. facialis'i şekillendirdiğini ve bu bölgede, Tecirlioğlu (10) evcil memeli hayvanlarda, Godinho ve Getty (2) kedide, Godinho ve Getty (2) ile McClure (11) köpekte, May (12) koyunda, Godinho ve Getty (9) equide ve ruminant'larda ggl. geniculi adını alan bir sinir düğümünün bulunduğunu rapor etmişlerdir. Adı geçen sinirin, area n. facialis'den sonra canalis facialis içinde kedide 2.5-3 mm., tavşanda ise 3-3.5 mm. lateral yönde ilerlediği ve bu seyirin bitiminde her iki türde önce rostral'e daha sonra caudal'e kıvrılarak bir kıvrım yaptığı tespit edildi. Bu noktada da, her iki türde belli belirsiz bir ggl. geniculi'nin yer aldığı gözlemlendi. Sonuç olarak, literatürlerde tarif edilen bölgede ganglionik bir yapının olduğu, fakat bu ganglion'un pek belirgin olmadığı belirlenmiştir.



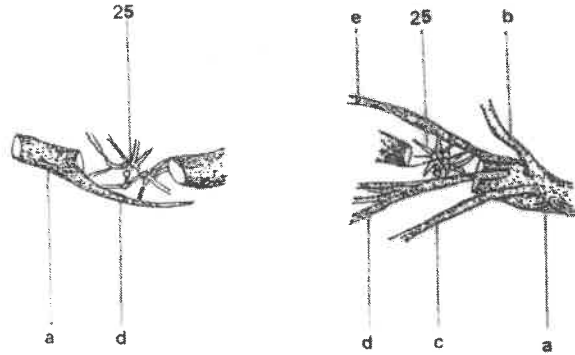
**Şekil 4.** Tavşanda n. facialis'in canalis facialis içinde iken verdiği dallar ve ggl. geniculi. 1.N. facialis, 2. Ggl. geniculi, 3. N. petrosus major, 7. N. stapedius, 8. chorda tympani.



**Şekil 5.** Kedi ve tavşanda plexus caroticus internus ve plexus tympanicus'un şematik şekli. a. N. glossopharyngeus, b. Ggl. distale n. glossopharyngei, c. Nn. caroticotympanici, d. N. tympanicus, e. Plexus tympanicus, f. N. petrosus minor, 3. N. petrosus major, 4. Plexus caroticus internus, 5. N. petrosus profundus, 6. N. canalis pterygoidei.



**Şekil 6.** Kedi ve tavşanda ggl. Mandibulare'nin şematik şekli. a. N. mandibularis, b. N. lingualis, c. R. sublingualis, d. R. lingualis, e. N. alveolaris mandibularis, f. N. mylohyoideus, 24. Ggl. mandibulare.



**Şekil 7.** Kedi ve tavşanda ggl. Pterygopalatinum'un şematik şekli. a. N. maxillaris, b. R. zygomaticofacialis, c. N. palatinus minor, d. Rr. Alveolares maxillares caudales, e. N. nasalis caudalis, 25. Ggl. pterygopalatinum.

N. petrosus major'un, bazı araştırmacılar (18, 22) evcil memeli hayvanlarda, Godinho ve Getty (2) ile McClure (11) köpekte, Godinho ve Getty (9) ruminat ve equide'de ggl. geniculi'den, n. stapedius ve chorda tympani'nin ise canalis facialis içinde n. facialis'den orijin aldığını bildirmişlerdir. Godinho ve Getty (2) ise kedide bu üç sinirin de ggl. geniculi'den çıktığını rapor etmişlerdir. Her iki türde, n. petrosus major'un ggl. geniculi'den, diğer sinirlerin ise canalis facialis içinde n. facialis'den çıktığı belirlendi. Kedide, n. stapedius ve chorda tympani'nin orijini için elde edilen bulgunun, Godinho ve Getty (2)'nin kedi tespitlerine benzemediği, n. petrosus major'un orijini için elde edilen sonucun ise benzer olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, her iki türde bu üç sinirin orijini için

elde edilen bulgunun, literatür (2, 6, 9, 11, 18) bildirimleriyle benzer olduğu gözlenmiştir.

Özcan ve ark. (14)'ü n. facialis'in, tavşanda canalis facialis içinde 10-12 mm.'lik bir seyir izlediğini rapor etmelerine rağmen, tavşanda bu mesafenin 13.5-14.5 mm. olduğu tespit edilmiştir. Kedide n. facialis'in canalis facialis içindeki seyir uzunluğu konusunda herhangi bir literatür bilgi ile karşılaşılmamıştır. Sunulan araştırmada, kedide n. facialis'in canalis facialis içinde 12-13 mm. uzunluğunda bir mesafeyi kat ettiği ölçülmüştür.

N. facialis'in, rat (4, 5, 15), tavşan (6, 14), kedi, köpek (2), domuz (16), merkep (13), gevişgetirenler, tektırnaklılar (9) ve bufaloda (17) ifade edildiği gibi, her iki türde canalis facialis'in dış deliği olan for. stylo-mastoideum yolu ile cranium'u terk ettiği tespit edilmiştir.

N. auricularis caudalis'in, kedide iki, tavşanda ise tek bir dal halinde n. facialis'in dorsal kenarından ayrıldığı tespit edildi. Ayrıca, kedide iki n. auricularis caudalis arasında bir kommunikasyon dalının olduğu belirlendi. Bu sinirin, kedi (1, 2), köpek (2, 11, 16), keçi (8), koyun, sığır (9), at (16) ve domuzda (16) n. facialis'den tek bir dal halinde çıktığı rapor edilmiştir. Ayrıca, Tecirlioğlu (10) ile McClure (11) köpekte bu sinirin çift olduğunu bildirmişlerdir. Kedide elde edilen bulgunun ikinci, tavşanda elde edilen verinin ise birinci görüş ile benzer olduğu gözlenmiştir. Ancak, kedide iki n. auricularis caudalis arasındaki kommunikasyon dalının varlığına dair herhangi bir literatür bilgisi rastlanmamıştır.

R. digastricus ve r. stylohyoideus'un, Hebel ve Stromberg (4) ile Greene (5) ratta, Barone ve ark. (20) ile Özcan ve ark. (14) tavşanda, Godinho ve Getty (2) kedide, McClure (11) köpekte, Karadağ ve Nur (8) keçide, Godinho ve Getty (9) ruminant'larda, Tecirlioğlu (13) merkepte n. facialis'den orijin aldığını rapor etmişlerdir. Her iki türde, bu dalların n. facialis'in ventral kenarından orjin aldığı tespit edildi. Elde edilen verilerin, yukarıda bildirilen literatür bildirimleri ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir. R. colli'nin, Hebel ve Stromberg (4) ile Greene (5)'nin ratta, Barone ve ark. (20)'nin tavşanda, Godinho ve Getty (25)'nin kedide ifade ettiklerine benzer şekilde, her iki türde n. facialis'den orijin aldığı belirlenmiştir.

R. buccalis ventralis'in, kedide r. colli'nin orijinininden hemen sonra n. facialis'in ventral kenarından tek bir dal halinde, tavşanda ise r. colli ile n. auriculopalpebralis'in orijininini takiben r. buccalis dorsalis ile birlikte n. facialis'in rostral ucundan orijin aldığı tespit edildi. McClure ve ark. (1) ile Godinho ve Getty (2) kedide, Nickel ve ark. (16) ile McClure (11) köpekte, kedide sunulduğu gibi bu sinirin tek bir dal halinde n. facialis'in ventral kenarından, Barone ve ark. (20) tavşanda, Popesko (21) koyun ve keçiye, Nickel ve ark. (16), Godinho ve Getty (9), Popesko (21) ile Roux (25) sığırdan, Nickel ve ark. (16), Popesko (21) ile

McCarthy (26) attı, Rao (17) bufaloda, tavşanda tarif edildiği gibi r. buccalis dorsalis ile birlikte n. facialis'in rostral ucundan orijin aldığı rapor etmişlerdir.

R. buccalis ventralis'in, tavşan (20), kedi, köpek (2), keçi (8), koyun, sığır, equide(9) ve bufaloda (17) r. buccalis dorsalis'e bir iletişim dalı verdiği rapor edilmiştir. Kedide, adı geçen sinirin gl. parotis içinden çıktıktan 4-5 mm. sonra, tavşanda ise bu bez içinden çıkar çıkmaz dorsal kenarından r. buccalis dorsalis'e bir iletişim dalı verdiği belirlendi. Elde edilen bu bulgunun, yukarıda verilen literatür verileri ile benzer olduğu gözlenmiştir.

N. auriculopalpebralis'in, kedide r. buccalis dorsalis ile birlikte, tavşanda ise r.colli'nin orijini karşısında n. facialis'in dorsal kenarından tek bir dal halinde çıktığı belirlendi. Godinho ve Getty (2) kedide, McClure (11) köpekte r. buccalis dorsalis ile beraber n. facialis'den çıktığını bildirmişlerdir. Barone ve ark. (20) tavşanda, Popesko (21) koyun ve keçide, Nickel ve ark. (16), Godinho ve Getty (9), Popesko (21) ile Roux (25) sığırda, Nickel ve ark. (16), Popesko (21) ile McCarthy (26) attı, Rao (17) bufaloda sinirin n. facialis'den tek bir dal halinde çıktığını ifade etmişlerdir. Kedideki tespitlerin literatür (2, 11), tavşandaki bulgunun da literatür (9, 16, 17, 20, 21, 25, 26) bildirimleri ile benzer olduğu belirlenmiştir.

Godinho ve Getty (2) kedide, McClure (11) köpekte r. buccalis dorsalis'in, n. auriculopalpebralis ile beraber n. facialis'den çıktığını bildirmişlerdir. Barone ve ark. (20) tavşanda, Popesko (21) koyun ve keçide, Nickel ve ark. (16), Godinho ve Getty (9) Popesko (21) ile Roux (25) sığırda, Nickel ve ark. (16), Popesko (21) ile McCarthy (26) attı, Rao (17) bufaloda sinirin r. buccalis ventralis ile birlikte n. facialis'in rostral ucundan orijin aldığı ifade etmişlerdir. Adı geçen sinirin, kedide n. auriculopalpebralis, tavşanda ise r.colli ve n. auriculopalpebralis'in orijininden hemen sonra r. buccalis ventralis ile birlikte n. facialis'in rostral ucundan orijin aldığı belirlendi. Kedide elde edilen bulgu kedi (2), köpek (11) için ileri sürülen görüşlerle, tavşanda elde edilen bulgu ise tavşan (20), koyun, keçi (21), sığır (9, 16, 21, 25), at (16, 21, 26) ve bufalo (17) için verilen bilgilerle benzeşiktir.

R. buccalis dorsalis'in, kedi ve tavşanda gl. parotis içinden çıktıktan yaklaşık 3 mm. sonra dorsal kenarından bir dal verdiği ve bu dalın n. mandibularis'in n. auriculotemporalis'i ile iletişim yaptığı saptandı. Barone ve ark. (20) ile Popesko (21) atlaslarında gösterdikleri çizimlerde tavşanda böyle bir dalın r. buccalis dorsalis'in dorsal kenarından çıktığını ve n. auriculotemporalis ile iletişim yaptığını rapor etmişlerdir. Elde edilen bulgunun, Barone ve ark. (20) ile Popesko (21)'nin tavşan bildirimleriyle benzer olduğu belirlenmiştir. Barone ve ark. (20) ile Popesko (21) atlaslarında gösterdikleri çizimlerde tavşanda, n. facialis'in r.

buccalis dorsalis ve ventralis adlı iki dala ayrılmadan önce ventral kenarından r. marginalis mandibulae adlı bir dalın ayrıldığını rapor etmelerine rağmen, gerek kedide gerekse tavşanda böyle bir dalın varlığına rastlanmamıştır.

Ggl. mandibulare'nin, kedide m. pterygoideus medialis'in rostral sınırında, ductus mandibularis ile gl. sublingualis'in ventral kenarında ve kısmen bu bez içine gömülü olarak bulunduğu belirlendi. McClure ve ark. (1) bu ganglion'un kedide n. lingualis'in tükürük kanallarını çaprazladığı yerde, caudal yüzü üzerinde yer aldığını, Godinho ve Getty (2) köpekte adı geçen ganglion'un ductus mandibularis yakınında ve gl. mandibularis'in hilus'u içinde bulunduğunu rapor etmişlerdir. Godinho ve Getty (2) ise kedide bu ganglion'un makro-anatomik olarak görülemediğini bildirmişlerdir. Ganglion'un yeri için elde edilen bulgu ile McClure ve ark. (1)'nin kedi, Godinho ve Getty (2)'nin köpek için tarif ettiği bölge arasında bir benzerliğin olduğu kanısına varılmıştır. Tavşanda ise bu ganglion'un, Godinho ve Getty (29)'nin domuzda ifade ettikleri gibi m. pterygoideus'un rostral sınırında, ductus mandibularis'in dorsal'inde ve gl. sublingualis'in caudal'inde yer aldığı belirlenmiştir.

Ganglion mandibulare'nin, kedide düzensiz bir görünümü sahip olduğu ve n. lingualis'in ventral kenarına iki ince sinir ipliği ile asılı bir kolyeyi andırdığı tespit edildi. Tavşanda ise 3-4 tane nokta büyüklüğünde ganglionik yapılardan oluştuğu ve bu ganglionik yapıların her birinin diğerine oldukça ince sinir iplikleri ile bağlı olduğu belirlendi. Adı geçen ganglion'un, koyunda (9, 29) 1-9, keçide (9, 29) 1-4, sığırda (9, 29) 4-6, equide'de (9) 5-12 arasında değişen ganglionik yapılardan oluştuğu rapor edilmiştir. Kedide, ganglion mandibulare'nin şekli hakkında elde edilen bulgu ile ilgili herhangi bir literatür bilgiye rastlanmazken, tavşanda elde edilen bulgu ile literatür (9, 29) bildirimleri arasında bir benzerliğin olduğu kanısına varılmıştır.

Ggl. pterygopalatinum'un, her iki türde orbita'nın ventrolateral'inde, kedide m. pterygoideus medialis ile os palatinum'un lamina perpendicularis'inin dorsal'inde, n. palatinus major'un ventral'inde ve n. maxillaris'in medioventral kenarında, tavşanda ise m. pterygoideus medialis ile os pterygoideum'un dorsal'inde, n. palatinus major'un caudal'inde ve n. maxillaris'in medial yüzü üzerinde yer aldığı tespit edildi. Patricia ve ark. (31) kedide adı geçen ganglion'un m. pterygoideus üzerinde, for. sphenopalatinum'un caudolateral'inde, n. maxillaris'in orbital kısmı ile orbita'nın medila duvarı arasında yer aldığını, Godinho ve Getty (9) de equide'de os palatinum'un lamina perpendicularis'i ve processus pterygoideus üzerinde uzandığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak; elde edilen verilerle, literatürlerde tarif edilen bölgeler arasında önemli bir farklılığın olmadığı belirlenmiştir.



Ggl. pterygopalatinum'un, her iki türde 2-3 tane nokta büyüklüğündeki ganglionik yapılar ve bu ganglionik yapılardan çıkan ince sinir ipliklerinin birbirleriyle kaynaşması sonucu oluşan bir plexus görünümünde olduğu belirlendi. Bu ganglion'un, koyunda (9, 29) 4-7, keçi (9, 29) ve domuzda (29) 4-8, sığırdada (9, 29) 5-8 arasında değişen ganglionik yapılardan, equide'de (9) ise birkaç küçük ganglion ve bir veya birden çok büyük ganglion'dan ibaret bir plexus görünümünde olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak; elde edilen bulgu ile Godinho ve Getty (9)'nin koyun, keçi, sığır, equide, Godinho ve Getty (29)'nin koyun, keçi, sığır, domuz bildirimleri arasında bir benzerliğin olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; Bu çalışmaya konu olan evcil kedi ile Beyaz Yeni Zelanda Tavşanının VII. Beyin sinirlerinin orijin yerleri, genel seyir ve dallanmaları literatür bilgilerle bir benzerliğe sahiptir. Tartışmaya konu olan Kedide n. stapedius ve chorda tympani'nin orijini, tavşanda canalis facialis'in uzunluğu, kedide n. auricularis caudalis'in sayısı, tavşanda r. marginalis mandibulae adlı dalın olmadığını, tavşanda r. zygomaticotemporalis'in olmayışı, kedide canalis facialis'in uzunluğu, her iki n.auricularis caudalis arasında bir kommunikasyon dalının bulunması, ggl.mandibulare'nin yeri gibi saptamaların türlere has özellikler olabileceği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. McClure RC, Dallman MJ, Garret PD: Cat Anatomy. Lea & Febiger, Philadelphia, (1973).
2. Godinho HP, Getty R: Cranial nerves in: "Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestic Animals." Ed. R. Getty, p. 1686-1698, Volume: 2, Fifth Edition, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, (1975).
3. Jenkins TW: Functional Mammalian Neuroanatomy. Lea & Febiger, Philadelphia, (1972).
4. Hebel R, Stromberg MW: Anatomy of the Laboratory Rat. Baltimore, (1976).
5. Greene EC: Anatomy of the Rat. Newyork and London, (1963).
6. McLaughlin CA, Chiasson RB: Laboratory Anatomy of the Rabbit. Second Edition, Dubuque, Iowa, (1979).
7. Wingerd BD: Rabbit Dissection Manual. Baltimore, London, (1984).
8. Karadağ H, Nur İH: Kılkeçisinde Somatoefferent ve Özel Visceroefferent Beyin Sinirleri Üzerinde Makro-Anatomik Bir Araştırma. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 36(1): 260-272, (1989).
9. Godinho HP, Getty R: Cranial nerves in: "Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestic Animals." Ed. R. Getty, p. 650-665, 1081-1123, Volume: 1, Fifth Edition, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, (1975).
10. Tecirlioğlu S: Komparatif Veteriner Anatomi, Sinir Sistemi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay., No: 389, A.Ü. Basımevi, Ankara, (1983).
11. McClure MC: Cranial nerves in: "Millers's Anatomy of the Dog." Ed. Howard, E.E., George, C.C., p. 903-934, Second Edition, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, (1964).
12. May NDS: The Anatomy of the Sheep. Second Edition, St. Lucia, Brisbane, Australia, (1964).
13. Tecirlioğlu S: Merkepte (Equus asinus L.) Beyin Sinirlerinin (Nn. encephalici) Makroskopik Anatomisi Üzerinde Araştırmalar. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 24(2): 269-295, (1977).
14. Özcan G, Şenaq S, Spira M: An Anatomical, Morphological and Electrophysiological Study of the Rabbit Facial Nerve in the Temporal Bone. Eur Arch Otorhinolaryngol 249: 492-495, (1993).
15. Mattox ED, Felix H: Surgical Anatomy of the Rat Facial Nerve. The American Journal of Otolology 8(1): 43-47, (1987).
16. Nickel R, Schummer A, Seiferle E: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band: IV, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, (1984).
17. Rao GS: The Course and Distribution of the Facial Nerve (N. facialis) of the Buffalo (Bubalus bubalis). Ceylon Vet. J. 21(1-2): 16-18, (1973).
18. Çalışlar T: Evcil Hayvanların Sistemik Anatomisi. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Yay., No: 14, İstanbul, (1995).
19. Doğer S: Evcil Hayvanların Komparatif Sistemik Anatomisi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay., No: 45, Ankara, (1963).
20. Barone R, Pavaux C, Blin PC, Cuq P: Atlas D'anatomie Du Lapin. Boulevard Saint-Germain, Paris, (1973).
21. Popesko P: Atlas of Topographical Anatomy of the Domestic Animals. Fourth Edition, Vol: I, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, (1975).
22. Gerhard L: Atlas des Mittel-und Zwischenhirns des Kaninchens. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, (1968).
23. Ruskell GL: Facial Nerve Distribution to the Eye. American Journal of Optometry & Physiological Optics 62(11): 793-798, (1985).
24. Tomo S, Nakajima K, Tomo I, Nodai E: The Morphology and Innervation of the Lateral Pterygoid Muscle of the Dog. J. Anat. 186: 435-439, (1995).
25. Le Roux JMW: Certain Aspects of the Facial and Trigeminal Nerves of the Ox (Bos Taurus L.). Onderstepoort J. Vet. Res. 36(2): 303-320, (1969).
26. McCarthy PH: The Zygomatic Branch of the Auriculopalpebral Nerve: Can it be Normally Palpated in the Live Horse? Anat. Histol. Embryol. 25: 7-10, (1996).
27. Geotge AN: A Note on the Anatomy of the Horns of Sheep. The British Veterinary Journal 111: 391-393, (1955).
28. Çelep E: Kulak Altı Tükrük Bezi Bölgesi (Regio parotidea)'nin Yerli Hayvanlarımızda (At, Eşek, Koyun, Keçi, Köpek) Komparatif Topografik Anatomisi Üzerinde İnceleme. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay., No: 36, Ankara, (1952).
29. Godinho HP, Gety R: Gross Anatomy of the Parasympathetic Ganglia of the Head in Domestic Artiodactyla. Arq. Asc. Vet. 22: 129-139, (1970).
30. Koch T, Berg R: Lehrbuch der Veterinar-Anatomie. Band:III, 5. Auflage, Verlag Jena, Stuttgart, (1993).
31. Patricia T, Grimes A, Stone RA: Nerve Pathways Between the Pterygopalatine Ganglion and Eye in Cats. The Anatomical Record 222: 95-102, (1988).
32. Silverman JD: Calcitonin Gene Related Peptide Immunoreactive Innervation of the Rat Head With Emphasis on Specialized Sensory Structures. The Journal of Comparative Neurology 280: 303-330, (1989).
33. Nur İH, Teke BE: Yeni Zelanda Tavşanı ve Evcil kedilerde N. oculomotorius üzerine Karşılaştırmalı Makroanatomik ve Subgros bir Çalışma. YYÜ. Vet. Fak. Derg. Baskıda, (1999).
34. International Committee on Veterinary Anatomical Nomenclature of the World Association. (1994): Nomina Anatomica Veterinaria. Belgium.

#### Yazışma Adresi:

İ. Hakkı Nur  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

## Determination of serum antioxidant vitamin concentration (vitamin E, C, retinol, $\beta$ -carotene) in the patients with diabetes mellitus (type II) in Van region

Nihat Mert Semiha Dede Yeter Değer  
Handan Gündüz Suat Ekin

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Abstract:** Diabetes mellitus is a metabolic occurrences of a disease during the insufficiency of the hormone of insuline. In this serum vitamin concentration in diabetic patients in Van area were studied. Blood samples of 35 diabetic patients and 20 in good health were used as research materials. The levels of vitamin were determined by spectrophotometrically. Obtained results in the diabetic and control groups were; vitamin C  $0,49 \pm 0,18 - 0,94 \pm 0,16$  (mg/dl); vitamin E  $0,94 \pm 0,09 - 0,73 \pm 0,07$  (mg/dl);  $\beta$ -carotene  $62,69 \pm 2,70 - 62,90 \pm 4,07$  ( $\mu$ g/dl); retinol  $153,77 \pm 7,56 - 182,28 \pm 15,08$  ( $\mu$ g/dl); glucose  $258,09 \pm 12,49 - 95,15 \pm 1,61$  (mg/dl), cholesterol  $217,75 \pm 10,67$  and  $204,50 \pm 10,45$  (mg/dl) respectively. In the patients diabetics, levels of vitamin C, retinol and  $\beta$ -carotene were found lower and levels of vitamin E was higher than control. But these differences were not appreciably significant between the groups. In the patients diabetics, cholesterol levels were not significantly increased, but the amount of glucose of blood was significantly high ( $p < 0.01$ ).

**Key Words:** Diabetes mellitus, Antioxidant, Vitamin, Serum.

### Van bölgesindeki diabetli hastalarda (tip II) serum antioksidan vitamin konsantrasyonlarının saptanması

**Özet:** Bu çalışmada, Van bölgesinde yaşayan diabetik hastalardaki serum antioksidan vitamin (vitamin C, vitamin E,  $\beta$ -karoten, retinol) konsantrasyonları araştırıldı. Materyal olarak otuz beş diabetik ve yirmi sağlıklı insanın kan örnekleri kullanıldı. Serum vitamin konsantrasyonları spektrofotometrik olarak ölçüldü. Diabetik ve kontrol gruplarında sırasıyla vitamin C  $0,49 \pm 0,18 - 0,94 \pm 0,16$  mg/dl; vitamin E  $0,94 \pm 0,09 - 0,73 \pm 0,07$  mg/dl;  $\beta$ -karoten  $62,69 \pm 2,70 - 62,90 \pm 4,07$   $\mu$ g/dl; retinol  $153,77 \pm 7,56 - 182,28 \pm 15,08$   $\mu$ g/dl; ayrıca glukoz  $258,09 \pm 12,49 - 95,15 \pm 1,61$  mg/dl, kolesterol  $217,75 \pm 10,67 - 204,50 \pm 10,45$  (mg/dl) olarak saptandı. Diabetli hastalarda kontrol grubuna göre vitamin C, retinol ve  $\beta$ -karoten konsantrasyonlarının düşük, vitamin E ve kolesterolün ise yüksek olduğu belirlendi. Diabet ve kontrol grupları arasındaki bu farklar istatistik olarak önemli değildi. Diabetli hastalardaki kan glukoz seviyeleri ise istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulundu ( $p < 0.01$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, Antioksidant, Vitamin, Serum.

### INTRODUCTION

The findings of a fasting hyperglycemia is one of the most diagnostic criteria of diabetes mellitus which is a metabolic disease. Polyphagie and polyurie are also observed in diabetics patients. The hemostatic levels of blood glucose is maintained in normal humans and animals by the equilibrium between glucose supply and removal which in turn is based on the endocrine balanced insulin tends to lower blood glucose, while opposing effects glucagon, ACTH and STH tends to

raise it. An absolut or relative lack of insulin in diabetics the equilibrium is shifted to a higher level of blood glucose. Recently the classification of diabetes mellitus has been revized and IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus), NIDDM (Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus), gestational diabetes and other types of diabetes mellitus were declared (1, 2).

The relationship between diabetes and various vitamins is characterized by a high degree of reciprocity. Chronic uncontrolled hyperglycemia can

cause significant alteration in the status of vitamins or minerals (3).

Vitamin A exists in tissues in several forms, but largely occurs as retinol. It is generally stored in liver in combination with fatty acids as retinol esters. The precursor of vitamin A is  $\beta$ -carotene is found plants. It is converted to vitamin A in intestinal mucosa. Vitamin A regulates insulin secretion by cultured islet cells. A low level vitamin A stimulates insulin secretion, whereas high levels inhibits secretion. Diabetic individuals have normal retinol and  $\beta$ -carotene levels. In some patients increased retinol concentration was reported in related with increased  $\beta$ -lipoprotein levels (3).

Vitamin C is involved in the synthesis of collagen. It generally functions as reducing agent, also involves immunity and wound healing. Very high doses of dehydroascorbic acids is a neurotoxic and diabetogenic agent (4). Diabetic individuals exhibited low plasma ascorbate level than those of controls (5). As known, ascorbate and glucose have a common transport mechanism (6, 7). Jening et al.(8), has suggested the an association between low vitamin C levels and microangiopathy.

Vitamin E is a potent antioxidant preventing oxidation of vitamin E and unsaturated fatty acids. Recent findings indicate diabetes is a state of increased free radical activities so diabetic patients need higher requirement for antioxidant vitamin E. Patients with NIDDM (9) may have elevated plasma total vitamin E levels. Furthermore, vitamin E administration may reduce glycosylation of glycohemoglobin in diabetic patients (10).

In recent years so many studies have been done to investigate the possible role of free radicals in the formation of cataract, cancer and diabetes. Free radicals were suspected for the incidences and complications of diabetes. Antioxidant compounds, such as, vitamin E,A,C and  $\beta$ -carotene prevents the destructive effects of free radicals on cell membranes. In diabetes mellitus vitamin administration have been advised against the harmful effects of increased lipid peroxidation (2, 11, 12).

In the presented study, it was intended to determine the levels of antioxidant vitamins in Van area.

## MATERIALS AND METHODS

The diabetic blood samples were provided from Van State Hospital. 35 NIDDM patients and 20 healthy control were chosen for research. Blood samples were taken from vein by vacutainer tubes, obtained blood sera were immediately analyzed for cholesterol and glucose by autoanalyzer. Rest of the sera were kept

under cold condition, brought to Research Laboratory of Biochemistry Department. vitamin E (13, 14), vitamin C (15),  $\beta$ -carotene and retinol (16) levels were measured spectrophotometrically by Perkin-Elmer  $\lambda$ 1 spectrophotometer. Obtained data were statistically evaluated (17).

## RESULTS

The results of analysis of sera belong to NIDDM patients and control were shown in Table 1. Glucose levels was significantly high in diabetic patients ( $p<0.01$ ). Average levels of glucose was 258.09 mg/dl. Within antioxidant vitamins, vitamin E was high in NIDDM patients but vitamin C,  $\beta$ -carotene, retinol levels were found low. But statistical importance between the average values of groups were not found ( $p>0.05$ ).

**Table 1.** The levels of antioxidant vitamins, cholesterol and glucose in NIDDM patients and controls.

Parameters	NIDDM	Controls
Vitamin C (mg/dl)	0,49 $\pm$ 0,18	0,94 $\pm$ 0,16
Vitamin E (mg/dl)	0,94 $\pm$ 0,09	0,73 $\pm$ 0,07
$\beta$ -carotene ( $\mu$ g/dl)	62,69 $\pm$ 2,70	62,90 $\pm$ 4,07
Retinol ( $\mu$ g/dl)	153,77 $\pm$ 7,56	182,28 $\pm$ 15,08
Glucose (mg/dl)	258,09 $\pm$ 12,49	95,15 $\pm$ 1,61
Cholesterol (mg/dl)	217,75 $\pm$ 10,67	204,50 $\pm$ 10,45
n	35	20

## DISCUSSION

Free radicals are important in the pathogenesis of many diseases, formation of diabetes and its complications (2, 11, 12). Majority of diabetic individuals are not likely to be vitamin A deficient. Vitamin A supplementation in diabetic rats did not alter glucose levels in the blood or in the urine (18). Patients with diabetes have normal serum levels of  $\beta$ -carotene and retinol. Increases of levels of  $\beta$ -carotene has been reported (19). In the presented study retinol and  $\beta$ -carotene levels were found slightly low in NIDDM patients than those of the controls.  $\beta$ -levels were seen almost unaffected but retinol levels have been decreased by diabetes. Reunanen (20) was reported similar results with the slight retinol level changes. Some studies have been done to find out different forms of retinol after its absorption from intestines and the reasons for their decreases in diabetes (21). Tuitoek et al. (22) were found low plasma retinol in rats which had high feed consumption, and were also reported high lipid absorption from intestines, low transport of retinol from liver.

The vitamin C concentration of leucocyte (23), plasma (24) and serum (25) were affected by diabetes and low levels were determined. Because of the common transport mechanism of glucose and ascorbate the depletion of tissue vitamin C stores by chronic hyperglycemia has been reported (6, 7). A high turnover of ascorbic acid was found in NIDDM (6) which may indicate the need for higher dietary requirements. In the presented study, the levels of vitamin C was so low than of the controls. These was supported, diabetic patients in U.S. reportedly have normal plasma levels of ascorbic acid (26). The general decline of the ascorbic acid levels could be from; the competition of glucose and ascorbic acid through cell membrane (27) expenditure of vitamin C for insulin mobilisation (28) low vitamin C consumption of diabetics and increased of vitamin C by urine.

Vitamin E, an important antioxidant compound, may have elevated in the plasma and tissue of IDDM and NIDDM patients. Whether these changes are compensatory in nature or are secondary to a defect in vitamin E metabolism (9). Some researchers has been suggested that higher  $\alpha$ -tocopherol levels in platelet of individual with diabetes may have a protective role (29). Vitamin E supplementation improved insulin action in 15 subject with NIDDM (30). In this research, it was found high vitamin E levels in NIDDM patients than of the controls (Table 1). Following chronic diabetes, vitamin E levels was increased in serum because of the increases in oxidative stress (21, 31). Increased vitamin E levels are responsible for the elimination of the free radicals during oxidative stress (3). Kunisaki et al. (32) were reported the  $\alpha$ -tocopherol inhibition of the activity of protein kinase C in vascular cells and tissues.

Plasma  $\alpha$ -tocopherol levels are positively correlated with plasma cholesterol and apolipoprotein B-containing lipoproteins, especially LDL-cholesterol levels (33). Thus plasma lipids levels should be taken into consideration when plasma  $\alpha$ -tocopherol levels are being evaluated. Supplementation with vitamin C (500-100 mg/day) has reduced hypercholesterolemia (34) and cutaneous fragility. The cholesterol levels of NIDDM was slight higher than these of subjects with controls (Table 1).

Hyperglycemia in the most important symptoms in diabetes. In diabetic patients, the glucose levels was significantly high than of healthy subjects ( $p < 0.01$ ).

As conclusion, patients with NIDDM observed in Van area were investigated for their antioxidant vitamin status. Generally, there were not found significant changes in diabetics, but some values has been changed. Serum vitamin C, retinol and  $\beta$ -carotene levels were tended to decrease but vitamin E was slightly increased. These findings could be useful for regulation of the diets of diabetics.

## REFERENCES

1. Champe PC, Harvey RA: *Biyokimya*, Lippincott's Illustrated reviews serisinden, çev. Editörleri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, (1997).
2. Granado F, Olmedilla B, Gil-Martinez E, Blanco I, Millan I, Rojas-Hidalgo E: Carotenoids, retinol and tocopherols in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and their immediate relatives. *Clin Sci* 94(2):189-195, (1998).
3. Ramachandran K: Beta carotene levels in diabetes mellitus. *J Pharmacol* 31:1089-1100, (1981).
4. Sjostrand SE: Pharmacological properties of dehydroascorbic acid and ascorbic acid; effects on the central and peripheral nervous systems in experimental animals. *Acta Physiol Scand* 358(supp):1-79, (1970).
5. Som S, Basa S, Mukherjee D, Deb S, Choudhury PR, Mukherjee S, Chatterje SN, Chatterje IB: Ascorbic acid metabolism in diabetes mellitus. *Metabolism* 30:572-577, (1981).
6. Chen MS, Hutchinson ML, Pecorara RE, Lee WYL, Labbe RF: Hyperglycemia induced intracellular depletion of ascorbic acid in human mononuclear leucocytes. *Diabetes* 32:1078-1081, (1983).
7. Mooradian AD: The effect of ascorbate and dehydroascorbate on tissue uptake of glucose. *Diabetes* 36:1001-1004, (1987).
8. Jennings PE, Chirico S, Jones AF, Lunec J, Barnett AH: Vitamin C metabolites and microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes Res* 6:151-154, (1987).
9. Vataserry GT, Morley HE, Kuskowski MA: Vitamin E in plasma and platelets of human diabetic patients and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:641-644.
10. Özden I, Deniz G, Tasalı E, Ulusaraç A, Altuğ T, Büyükdevrim S: The effect of Vitamin E on glycosylated hemoglobin levels in diabetic rats, a preliminary report. *Diabetes Res* 12:123-124, (1989).
11. Asayama K, Nakane T, Uchida N, Hayashibe H, Dobashi K, Nakazawa S: Serum antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat. *Horm Metab Res* 26(7): 313-315, (1994).
12. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G: Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism* 44(3): 363-368, (1995).
13. Martinek R: Method for determination of vitamin E (total tocopherol) in serum. *Clin Chem* 10(12): 1078-1086, (1964).
14. Mert N: *Veteriner Klinik Biyokimya*. U.Ü. Güçlendirme Vakfı Yayını. No:12, Bursa, (1996).
15. Omaye ST, Turnbull JD, Saverlich HE: Ascorbic acid analysis. II.determination after derivatisation with 2,2-dinitrophenylhydrazine. Selected methods for determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids. *Meth Enzymol* (62):7-8, (1979).
16. Suzuki I, Katoh NA: simple and cheap methods for measuring serum vitamin A in cattle using spectrophotometer. *Jpn J Vet Sci* 52(6): 1281-1283, (1990).
17. Düzgüneş O, Kesici T, Kavuncu O, Gürbüz F: Araştırma ve Deneme Metotları (İstatistik Metotları-1) AÜ Zir Fak Yay No:1021, Ankara, (1987).
18. Seifter E, Readawer J, Stratford F, Kambosos D, Leverson SM: Impaired wound healing in streptococcal diabetes: prevention by supplementation vitamin A. *Ann Surg* 194:42-50, (1981).
19. Olmedilla B, Granado F, Gil-Martinez E, Blanco I, Rojas-Hidalgo E: Reference values for retinol, tocopherol, and main carotenoids in serum of control and insulin-dependent diabetic Spanish subjects. *Clin Chem* 43(6 Pt 1):1066-1071, (1997).

20. Reunanen A, Knekt P, Aaran RK, Aromaa A: Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 52(2):89-93, (1998).
21. Martinoli L, Di Felice M, Seghieri G, Ciuti M, De Giorgio LA, Fazzini A, Gori R, Anichini R, Franconi FC: Plasma retinol and alpha-tocopherol concentrations in insulin-dependent diabetes mellitus: their relationship to microvascular complications. *Int J Vitam Nutr Res* 63(2):87-92, (1993).
22. Tuitoek PJ, Ziari S, Tsini AT, Rajotte RV, Suh M, Basu TK: Streptozotocin-induced diabetes in rats is associated with impaired metabolic availability of vitamin A (retinol). *Br J Nutr* 75(4): 615-22, (1996).
23. Akkus I, Kalak S, Vural H, Caglayan O, Menekse E, Can G, Durmus B: Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 244(2): 221-227, (1996).
24. Seghieri G, Martinoli L, di Felice M, Anichini R, Fazzini A, Ciuti M, Miceli M, Gaspa L, Franconi F: Plasma and platelet ascorbate pools and lipid peroxidation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 28(8):659-663, (1996).
25. Will JC, Ford ES, Bowman BA: Serum vitamin C concentrations and diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 70(1):49-52, (1999).
26. Newill A, Habibzadeh N, Bishop N, Schorah CJ: Plasma levels of vitamin C component in diabetic subjects. *Ann Clin Biochem* 21:488-490, (1984).
27. Cinaz P, Hasanoglu A, Bideci A, Biberoglu G: Plasma and erythrocyte vitamin E levels in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12(2):193-196, (1999).
28. Paolisso G, D'Amore A, Balbi V, Volpe C, Galzerano D, Giugliano D, Sgambato S, Varricchio M, D'Onofrio F: Plasma vitamin C affects glucose homeostasis in healthy subjects and in non-insulin-dependent diabetics. *Am J Physiol* 7(4):261-268, (1994).
29. Karpen LW, Cataland S, O'Dorisio TM, Panganamala RV: Production of 12-hydroxy eicosatetraenoic acid and vitamin e status in platelets from type I human diabetic subjects. *Diabetes* 34:526-531, (1985).
30. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F: Pharmacological doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non insulin dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 57:650-656, (1993).
31. Ndahimana J, Dorchy H, Vertongen F: Erythrocyte and plasma antioxidant activity in diabetes mellitus type I. *Presse-Med* 25(5): 188-192, (1996).
32. Kunisaki M, Bursell SE, Umeda F, Nawata H, King GL: Normalization of diacylglycerol-protein kinase C activation by vitamin E in aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to elevated glucose levels. *Diabetes* 43(11): 1372-1377, (1997).
33. Van De Woude MG, Van Gaar IF, Van De Woude MF, De-Leeuw IA: Vitamin E status in normocholesterolemic and hypercholesterolemic diabetic patients. *Acta Diabetol Let* 24:133-139, (1987).
34. Ginter E, Zdichynecb, Holzerova O, Ticha E, Kobza R, Koziakova M, Cerra O, Ozdin L, Hruby F, Novakova V, Sasko E, Gaber M: Hypercholesterolemic effect of ascorbic acid in maturity onset diabetes mellitus. *Int J Vitam Nutr Res* 48:368-373, (1978).

**Yazışma Adresi:**

Nihat Mert  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

## Van ve yöresinde aktinomikoz ve aktinobasillozun insidans, patogenezi ve sağaltımı üzerine karşılaştırmalı çalışmalar

Erkan Düz Bahtiyar Bakır

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu çalışmada, Van ve Yöresindeki sığırlarda aktinomikoz ile aktinobasillozun insidansı, patogenezi ve sağaltımı araştırıldı. Çalışmanın materyalini Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Kliniklerine, sağaltım amacıyla getirilen hayvanlar ile Van merkezi ve çevresinde yapılan tarama sonucu tespit edilip sahipleri tarafından tedavi ettirilmek istenen hayvanlar oluşturdu.

Çalışmada, toplam 9906 adet büyük baş hayvan tarandı. Bunların içerisinde, yaşları üç haftalık ile 12 yıl arasında değişen 206 adet aktinomikoz ve aktinobasilloz'lu hayvan saptandı. Aktinomikoz ve aktinobasilloz'lu hayvanların, tüm hayvanlar içerisindeki oranı %2,07 olarak tespit edildi. 206 adet hasta hayvanın %15'ini aktinomikoz'lu, %85'ini ise aktinobasillozlu hayvanlar oluşturdu. Hastalıkların yerli ırklarda düşük, kültür ırkı hayvanlarda ise daha yüksek insidansla olduğu ve mevsimsel olarak daha çok sonbahar ve kış aylarında artış gösterdiği gözlemlendi. Bu çalışmada, sahipleri tarafından tedavi ettirilmek istenen 92 olgu, sağaltıma alındı. Hayvanlar, yalnız antibiyotikle sağaltılan grup, yalnız iyot ile sağaltılan grup, antibiyotik + iyot ile sağaltılan grup ve şirurjikal sağaltım uygulanan olmak üzere dört gruba ayrıldılar. İlk üç gruba 4 haftalık tedavi periyodu uygulandı. Şüpheli olguların radyolojik muayeneleri yapıldı. İrin, doku ve kan örnekleri incelenerek klinik teşhisler desteklendi.

Sağaltım sırasında aktinomikoz olgularının başlangıç döneminde tedaviden olumlu sonuçlar alınırken, lezyonların ilerlediği ve kemik dokusundaki yıkımlanmanın arttığı durumlarda ilaç sağaltımı ve cerrahi girişimlerin başarısı sınırlı kaldı. Aktinobasilloz lezyonlarının diffuz bir karakter gösterdiği veya hassas bölgelerde lokalize olduğu durumlarda, en etkin sağaltım yolu, antibiyotik + iyot uygulaması olarak tespit edilirken, lezyon sınırlarının belirgin ve operasyona elverişli olduğu durumlarda ise şirurjikal sağaltımın daha etkili olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Sığır, Aktinomikoz, Aktinobasilloz, İnsidans, Patogenez, Sağaltım.

### Comperative studies on the incidence, pathogenesis and therapy of actinomycosis and actinobacillosis in Van and its province

**Abstract:** In the present study, comperative treatment, pathogenesis and incidence of actinomycosis and actinobacillosis seen in cattle of Van and its province were investigated. The animals included in the study were the cattle that were brought to the Veterinary teaching hospital complaining of swellings under the chin and those that had diagnosis in an epidemiological study in the region.

A total of 9906 animals were investigated. Two hundred and six out of 9906 animals were diagnosed to have actinomycosis or actinobacillosis. Their ages ranged between three weeks to twelve years old. Total percentage of animals with actinomycosis and actinobacillosis out of 9906 animals were 2,07 %. Fifteen percent of 206 animals were with actinomycosis and 85 % were with actinobacillosis respectively. Morbidity rate was low in domestic race but were high in culture race. Both diseases increased during autumn and winter seasons. Only 92 animals, whose owners approved the treatment was treated in the present study. Ninety two cases were divided into four treatment groups as treated only with antibiotics, treated only with iodide, treated with antibiotic plus iodide and treated with sirurgical procedures. All teratments were applied for 4 weeks to the first three groups. Radiological examination was also carried out for suspicious cases. Pus, tissue, and blood samples were taken from infected animals to reinforce the clinical diagnosis.

Positive results were achived only from the treatment of the animals with actinomycosis at its early stages. In all advanced cases with bone damage success of the treatment was limited. Antibiotic plus iodide application when the lesions were diffuse or located in the sensitive regions was the most appropriate treatment. However, surgical treatment method in the animals that had lesions with clear border line was suitable to operate.

**KeyWords:** Cattle, Actinomycosis, Actinobacillosis, Incidence, Pathogenesis, Treatment.

## GİRİŞ

Aktinomikoz, insan ve hayvanların daha çok mandibula, maksilla ve dillerine yerleşen, baş kemiklerinde osteomyelit, bağ doku proliferasyonu, apseleşme ve fistüllere neden olan kronik seyirli, spesifik infeksiyöz bir hastalıktır (1-7). Aktinobasiloz ise daha çok ruminantların baş ve boyun bölgesi yumuşak dokularına yerleşen; özellikle dil, dudak, farengiyal, mandibular ve maksillar lenf yumrularının şişmesi, apseleşmesi ve granülasyon doku oluşumu ile karakterize kronik seyirli infeksiyöz bir hastalıktır (1, 3, 5-9).

Aktinomikoz ve aktinobasiloz dünyanın pek çok ülkesinde yaygın olarak görülen hastalıklardır. Aktinomikozda enfeksiyonun bulaşması ile birlikte 2-4 hafta içerisinde başlangıçta progresif bir doku kalınlaşması oluşur. Şişkinlik giderek artış gösterir. Proliferatif granülasyon dokusunun şekillenmesi görülür. Kemik dokusunda bu olay, ağır bir şekilde doku derinliğine doğru yayılarak ostitis ve osteomyelit oluşturur. Şekillenen kemik boşluklarının içerisini aktinomikozik dokular doldurur. Kemik dokusu bir yandan kendi kendini onarıırken diğer yandan de yeniden kemik defektleri gelişir. Bu nedenle bölgede bir periostitis ossifikans oluşur. Kemik süngerimsi bir duruma geçer. Süngerimsi kemik yapısının daha çok havers kanallarında oluşması dikkat çekicidir. Aktinomikozda destrüksiyon ve proliferasyon olayları birlikte yürürken oluşan granülomlar sonuçta deri yüzeyine kadar yürüyerek, önce apselere daha sonrada fistüllerin şekillenmesine neden olur (2, 5, 6).

Actinobacillus soyuna ait pek çok mikroorganizma, evcil hayvanların sindirim, solunum ve ürogenital kanallarında patojen veya kommensal olarak bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar ağız mukozası, dil, diş etleri, yanak ve damakta oluşan sert cisim batması, bitki sap ve başakçıklarının meydana getirdiği yaralar ile ağız mukozasında lezyon oluşturan hastalıklar sırasında organizmaya girmektedirler. Mikroorganizmalar bir süre sonra lenf kanallarına ve oradan da bölgesel lenf yumrularına ulaşmakta, böylece lenf yumruları şişerek, apseleşmekte ve fistülize olarak dışarıya açılmaktadır (1, 2, 5, 6).

Ruminantlarda çene kemikleri aktinomikozunda göze çarpan en önemli klinik bulgu, genellikle orta molar dişler hizasında mandibula ve maksilla üzerinde görülen diffuz veya sınırlı, ağrısız kemik şişkinlikleridir. Bazı lezyonlar birkaç hafta gibi kısa zamanda gelişirken, kimileri ise aylar süren bir zamanda yavaş yavaş gelişirler (1, 10-12).

Aktinobasilozun "odun dil" olarak bilinen formunda dil büyümüş, kalınlaşmış ve sertleşmiştir. Çoğu olgularda dilin uç kısmı, ağızdan taşabilmektedir. Dilde ağrı yoktur. Yemin ağıza alınması, çiğnenmesi ve yutulması çok zordur. "Düğümlü Dil Aktinobasilozu" olarak isimlendirilen şekilde, dil ucunda ve

korpusunda çok sayıda ve değişik büyüklüklerde sert düğümcükler palpe edilir. Soğuk apse yapısında olan bu düğümcükler fistilleşerek ağıza açılabilirler (1-7).

Aktinomikoz'da medikal sağaltım, genellikle lezyonun sınırlandırılmasına yardım eder. Kemik dokusundaki üremeler nadiren küçülürler. Kitlenin fistülleşmediği ve lezyonların dış dökülmesine neden olmadığı olgularda yalnızca medikal sağaltım yeterlidir (1, 3). Actinomyces bovis pek çok antibiyotiğe duyarlıdır. Fakat ilaçların kemik dokusuna penetrasyonu zayıf olduğundan, yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavi gereklidir (6, 13). Aktinobasiloz'da ilaç sağaltımı genellikle başarılıdır. Özellikle, dil etkilendiği zaman tedaviden daha iyi sonuç alınmaktadır. İnternal organlar ve atipik bölgeler etkilendiğinde prognoz parlak değildir (14).

Aktinomikoz ve aktinobasiloz'un sağaltımında kullanılan kimyasal maddelerin başında iyot türevleri gelmekte ve sağaltım amacıyla çok çeşitli dozlar önerilmektedir. Bu hastalıkların sağaltımında çeşitli antibiyotikler de kullanılmaktadır. Bunlardan penicilline, streptomycine, ampicilline, sefalosporinler, sulfonamidler, aminoglikozidler, Penicilline + streptomycine kombinasyonu, oleandomisin, eritromisin, linkomisin, rifamisin ve tetrasiklinler yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdendir (13, 15-20). Aktinomikoz ve aktinobasilozun antibiyoterapisi, kültür sonucu üreyen mikroorganizmaların antibiyogram testleri sonucuna göre yapılmalıdır (1-3, 21-24). Aktinomikoz ve aktinobasilozun sağaltımında medikal tedaviden sonuç alınamayan olgularda, son çare olarak şirurjikal girişimlere başvurulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Van ve yöresinde oldukça yaygın görülen aktinomikoz ve aktinobasilozun insidansını ortaya koymak, etiyoloji ve patogenezisine ilişkin karanlık noktaları aydınlatmaya çalışmak ve hastalığın tedavisine eğilerek; gerek klasik tedavi yöntemlerini gerekse son yıllarda uygulanan tedavi yöntemlerini ayrı ayrı ve kombine şekillerde kullanarak sonuçları değerlendirmek, aynı zamanda hastalıktan korunma yollarını hayvan sahiplerine anlatarak hastalığın yaygınlaşmasını önlemeye çalışmaktır.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada hayvan materyalini; Van merkez ve köyleri, Gevaş, Edremit, Özalp ve Gürpınar ilçeleri ile bu ilçelere bağlı köylerden Veteriner Fakültesi Kliniklerine tedavi amacıyla getirilen hayvanlar ve bu yörelerde yapılan taramalar sonucu tespit edilip, tedavi ettirmek istenen farklı ırk, cins ve yaşta 92 adet sığır oluşturdu. Hayvanlar, yalnız antibiyotikle sağaltılan, yalnız iyotla sağaltılan, antibiyotik + iyot ile sağaltılan ve şirurjikal yolla sağaltılan olmak üzere dört gruba ayrıldı. I. grupta 25, II. grupta 22, III. grupta 54, IV. grupta 21 adet hayvan tedaviye alındı.

*İlaç ve Kimyasallar*

Synulox fl (140 mg amoksisilin + 3 mg klavulanik asit/1ml, Pfizer) 7mg amoksilin + 1,75mg klavulanik asit /kg canlı ağırlık, Vetimisin fl , (Penisilin G potasyum 400.000 İ.Ü., Penisilin G prokain 1.200.000 İ.Ü., Streptomisin sülfat 2.684g, Vetaş) Atavetrim fl. (Trimetoprim 40 mg + Sulfadoksin 200 mg/1ml, Atabay), Iode pure, Sodium iodure( %10 luk solusyon halinde, 70mg/kg dozunda) Rompun fl (Xylazin hydrochlorid 23.32 mg/ml, %2'lik flakon-Bayer), Jetocain ampül (Lidocain hydrochlorid 20 mg/ml, Adeka) ve %10'luk formalin solusyonu kullanıldı. Çalışmada olgular klinik, radyolojik, mikrobiyolojik, hematolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Olgular genel muayene yöntemleri ile (inspeksiyon, palpasyon, auskültasyon, punksiyon) değerlendirildi. Genel durum, ateş, nabız, solunum takip edildi. Ağız boşluğunun detaylı muayenesi yapılarak baş bölgesindeki kitlelerin çapları, ilk üç grupta tedavi süresince birer hafta ara ile kompasla ölçülerek kartoteklere kaydedildi. Lezyonlardaki değişiklikler stabil, kısmi küçülme, %50 küçülme, önemli ölçüde küçülme ve tam iyileşme şeklinde sınıflandırıldı. Önemli ölçüde küçülmeler ve lezyonun kaybolması ile sonuç olumlu kabul edilirken, %50'lik küçülmelerde sonuç kısmen olumlu, sınırlı küçülme görülen olgularda ise olumsuz kabul edildi. Hastalıklı bölgelerden akan irin ve sıvılar steril bir enjektör ve kanül yardımıyla alındı. Drene olmamış lezyonlardan asepsi ve antisepsi kurallarına göre punksiyonla alınan içerik, YYÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında incelendi. Direkt gram boyama ve besi yerlerine ekim yapıldıktan sonra etken izolasyonu, identifikasyonu ve antibiyogram testleri gerçekleştirildi. Hematolojik incelemeler için gerekli kan örnekleri, ilaç uygulamadan önce ve uygulamadan bir hafta sonra, asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak vena jugularisten antikuagülanlı 3 ml.'lik steril özel tüplere alındı. Mandibula ve maksillaya yerleşen aktinomikoz olgularında lezyonların boyutlarını ve kemik dokudaki yıkımlanmayı tespit etmek için bazı olguların lateralo-lateral pozisyonlarda radyografileri alındı.

Olgulardan biyopsi veya operasyon sonucunda alınan kitleler %10'luk formaldehit içerisinde tespit edilerek YYÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderildi. Materyalin parafin blokları hazırlanarak 5 mikron kalınlığında kesitler alındıktan sonra Hematoksilen Eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi ve resimleri çekildi.

**BULGULAR***Klinik Bulgular*

Bu çalışma ile Van ve yöresinde toplam 9906 adet büyük baş hayvan tarandı. Bunların 2664'ü Yerlikara,

2588'i Montafon, 1808'i Doğu Anadolu Kırmızısı, 1140'ı Holştayn, 1084'ü Melez ve 622'si ise Simental ırklarından oluşmaktaydı. Tarama sonucunda 206 adet aktinomikoz ve aktinobasilozlu hayvan tespit edildi. Ancak çalışmada, tedavi ettirilmek istenen 14'ü aktinomikozlu, 78'i aktinobasilozlu olmak üzere toplam 92 hayvan sağaltıma alındı. Tedavi programına alınan hastalarda olgu no, hayvanın cinsi, ırkı, yaşı, lezyonun yerleşim yeri kitle çapı, klinik tanı, mikrobiyolojik tanı ve histopatolojik tanı sonuçları tablo 1'de gösterilmektedir.

Çalışmada tespit edilen 206 adet hasta hayvanın %42,71'ini Montafon, %19,41'ini Holştayn, %16,50'sini Melez, %10,67'sini Simental, %6,79'unu Yerlikara, %3,88'ini ise Doğu Anadolu Kırmızısı ırkındaki hayvanlar oluşturdu. Bu ırklardaki aktinomikoz ve aktinobasiloz insidansları şöyleydi; Yerli Kara'larda %28,5 aktinomikoz, %71,5 aktinobasiloz, DAK'da %25 aktinomikoz, %75 aktinobasiloz, Holştayn'larda %15 aktinomikoz, %85 aktinobasiloz, Montafonlar'da %9 aktinomikoz, %91 aktinobasiloz, Simental'lerde %13,6 aktinomikoz, %86,3 aktinobasiloz, Melez ırklarda ise %17,6 aktinomikoz, %82,3 aktinobasiloz saptandı (Tablo 2).

Sağaltıma alınan 92 adet hayvanın 32'si Montafon, 30'u Holştayn, 17'si melez, 9'u Simental, 2'si Yerli Kara ve 2'si Doğu Anadolu Kırmızısı ırkından oluşmaktaydı. Tedavi edilen olguların, %15,21'ini aktinomikoz, %84,79'unu ise aktinobasilozlu hayvanlar oluşturmuştur. Bunlardan Yerlikara'larda ve DAK'larda aktinomikozla rastlanmazken, %100 oranında aktinobasiloz, Holştayn'larda %16,66 aktinomikoz, %83,83 aktinobasiloz, Montafon'larda %15,62 aktinomikoz, %84,37 aktinobasiloz, Simental'lerde %11,11 aktinomikoz, %88,88 aktinobasiloz ve Melez'lerde ise %17,64 aktinomikoz, %82,35 aktinobasiloz saptandı.

Aktinomikoz lezyonlarının yerleştiği bölgeler dikkate alındığında, Holştayn ırkı sığırlarda lezyonların % 20 'si maksillada, % 80'i ise mandibulada, Montafonlarda lezyonların % 80'i maksilla, %20'si ise mandibula üzerinde, Simentallerde lezyonların tümü maksilla üzerindeydi. Melez ırk hayvanlarda ise aktinomikoz lezyonlarının %66.6'sı maksilla üzerinde, %33.3'ü ise mandibula üzerindeydi. Tüm ırklara topluca bakıldığında aktinomikoz lezyonlarının %57'sini maksilar lezyonlar, %43'ünü ise mandibular lezyonlar oluşturmaktaydı.

Hayvanlarda Aktinobasiloz lezyonlarının lokalizasyonları ise şöyleydi; Yerli Kara'da %50'si Retrofarengiyal bölgede, %50'si SMY bölgesinde, Doğu Anadolu Kırmızısında lezyonların tümü submandibular lenf yumrusunda, Holştayn ırkı sığırlarda %8'i Dil, %12'si RFY, %8'i SMY, %16'sı MK, %32'si MD, %12'si PLY + RFY, %4'ü PLY + MK, %8'i RFY + SMY, Montafonlarda %18.5'i dil, %3.7'si PLY, %3.7'si RFY, %25.9'u SMY, %7.4'ü MD,



%3.7'si PLY + RFY, %3.7'si ise RFY + SMY, Simentallerde %12.5'i dil, %37.5'i RFY, %12.5'i MK, %25'i ise PLY + SMY bölgelerinde, Melez ırkı sığırlarda ise lezyonların %14.2'si dil, %28.5'i RFY, %28.5'i SMY, %14.2'si PLY + RFY, %7.1'i PLY + SMY, %7.1'i ise PLY + RFY + SMY bölgelerine yerleştiği saptanmıştır. Bütün ırklar birlikte incelendiğinde, aktinobasilloz lezyonlarının yerleşim yerleri ise şöyledi; dil %12.8, PLY %1.2, RFY %26.9, SMY %20.5, MK %6.4, MD %12.8, PLY+RFY %7.6, PLY+SMY %3.8, PLY + MK %1.2, RFY + SMY %5.1, PLY + RFY + SMY ise %1.2 oranındaydı (RFY:Retrofarengiyal Lenf Yumrusu, SMY:SubMandibular Lenf Yumrusu, MK: Maksilla, MD: Mandibula, PLY:Parotis Lenf Yumrusu).

Çalışmada 2'si aktinomikoz, 23'ü aktinobasilloz olmak üzere toplam 25 hayvan antibiyotik sağaltıma alındı. Bunlardan 6 olgu aynı sığır çiftliğinde bulunan ve kaba yeme alıştıran, yaşları 3-4 hafta arasında değişen süt buzağlarından oluşmaktaydı. 4 haftalık tedavi programında, iyileşme süresi açısından değerlendirildiğinde, 4 olgu ikinci haftanın sonunda, 3 olgu ise dördüncü haftanın sonunda iyileşti. (Resim 1, 2) Antibiyotikle sağaltılan 8 olguda % 20-50 oranında küçülme görülürken, 3 olguda lezyonlarda önemli bir değişikliğe rastlanmadı. 1 olgu ise sağaltıma başladıktan bir hafta sonra sahibi tarafından kesime sevk edildi. Çalışmada 1'i aktinomikozlu, 21'i ise aktinobasillozlu 22 adet hayvana iyot sağaltımı uygulandı. Dil aktinobasillozlu 32, 45 ve 76 nolu olgular 48 saat ile 7 gün arasında tamamen iyileşirken, (Resim 3-4) diğer aktinobasillozlu iki olgunun 4 hafta sonunda iyileştiği, 15 olguda lezyonlarda kısmi küçülme ve 2 olguda ise lezyonların stabil kaldığı saptandı. İyot preparatlarının verilmesi sırasında 14 olguda iyodizim belirtilerinden sancı, durgunluk, aşırı göz yaşı akıntısı, iştahsızlık gibi yan etkiler gözlemlendi. Bu yan etkiler ilaç uygulamasından 8-10 saat sonra tamamen ortadan kayboldu.

Sekizi Aktinomikozlu, 46'sı Aktinobasillozlu toplam 54 hayvana Antibiyotik + iyot sağaltımı uygulandı. Dil aktinobasillozlu 5 olgunun 1 hafta sonunda, 2 olgunun ise 2 hafta sonunda iyileştiği görüldü. 1 aktinomikozlu olguda 4 haftalık sağaltım sonucu lezyonun önemli ölçüde küçülmesi ve 6 ay boyunca nüks etmemesi olumlu olarak değerlendirildi. Baş bölgesinin çeşitli kesimlerinde aktinobasilloz lezyonları bulunan 20 olgu, 2 ile 4 hafta arasında iyileşirken (Resim 5, 6), 3 adet aktinomikozlu olguda lezyonların %50 oranında küçüldüğü saptandı.(Resim 7, 8, 9) Diğer aktinomikozlu olgularda ise lezyonların değişmediği izlendi. Olguların toplu değerlendirilmesinde, 4 hafta sonunda 54 olgudan biri ölürken, 27 olguda iyileşme, 12 olguda kısmi küçülme, 14 olguda ise lezyonda önemli bir değişikliğin olmadığı görüldü.(Resim 10). Tek başına antibiyotik, iyot veya bunların konbine olarak kullanılmasından

olumlu sonuç alınamayan durumlarda olgular operasyona sevk edildi. 6'sı aktinomikoz, 16'sı aktinobasilloz olmak üzere toplam 22 hayvana şirurjikal işlem uygulandı. Post operatif takipte 3 Aktinomikozlu olgudan kısmi sonuç alınırken, diğer üç olgudan sonuç alınmayıp kesime sevk edildi.(Resim 11,12). Aktinobasillozlu diğer olgulardan ise şirurjikal tedavi ile birlikte uygulanan iyot sağaltımından olumlu sonuçlar alınmıştır (Resim 13, 14, 15).

#### *Radyolojik Bulgular*

Çalışmada Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi cerrahi kliniklerine sağaltım amacıyla getirilen ve aktinomikoz ön tanısı konulmuş 5 olgunun latero-lateral radyografisi alındı. Kimi olgularda mandibula ve maksilla kemiklerinin kalınlaştığı ve kemiksel üremelerin varlığı saptanırken, ilerlemiş olgularda ise çene kemiklerinin doğal bir sünger görünümünde olduğu tespit edildi.

#### *Mikrobiyolojik Bulgular*

Çalışmada sağaltıma alınan 14 adet aktinomikoz olgusunun 6 tanesinde Actinomyces bovis tek başına izole edilirken, 2 olguda Actinomyces bovis ile birlikte Actinobacillus lignieresii, 2 olguda Actinomyces bovis ile birlikte Staphylococcus xylosus izole edildi. 4 olguda ise etken mikroorganizma izolasyonu gerçekleştirilemedi. 78 adet aktinobasilloz olgusunun 56'sında etken mikroorganizma izolasyonu yapıldı. 25 olguda Actinobacillus lignieresii tek başına izole edilirken, 10 olguda Actinobacillus lignieresii ile birlikte Staphylococcus pyogenes, 8 olguda Corynebacterium pyogenes, 5 olguda Streptococcus pyogenes, 4 olguda Mycobacterium farcinogenes, 4 olguda ise Actinobacillus lignieresii ve Actinomyces bovis birlikte izole edildiler.

#### *Histopatolojik Bulgular*

Her iki hastalığın histopatolojik muayenesinde granulomatöz yangıyı ifade eden lezyonlar erken dönem, orta dönem ve geç dönem lezyonlar olmak üzere üçe ayrıldı. Erken dönem aktinomikoz lezyonlarında; merkezde ortalama 610 µm. çapında büyük bir sülfür granülü, onun çevresinde ise çok sayıda nötrofil infiltrasyonu göze çarpmaktaydı. (Resim 16). Orta dönem lezyonlarında; bu dönemde sülfür granüllerinin çaplarının küçülerek ortalama 376 µm.'ye kadar düştüğü görüldü. Lökosit sayıları azalırken epiteloit hücre sayılarında ise artış görülmüştür. Ayrıca bu lezyonlarda lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonları da görülmüştür. Geç dönem lezyonlarında ise nötrofillerin çoğu uzaklaşarak, yerlerini epiteloit hücrelere bıraktığı ve sülfür granüllerinin neredeyse tamamen kaybolarak, yerlerini polimorf çekirdekli lökositlere terkettikleri gözlemlenmiştir. (Resim 17).

**Tablo 1a.** Sağaltıma Alınan Olguların Genel Değerlendirilmesi.

No	Hayvanın			Klinik Tanı		Lezyonun Yerleşim Yeri						Kitle Çapı	Mikrob.Tanı		Histopat. Tanı	
	Cinsi	ırkı	Yaşı	Akm	Akb	Dil	PLY	RFY	SMY	MK	MD	Cmxcmxcm	Akm	Akb	Akm	Akb
1	D	Mont	4		+				+			4x5x5		Al, Cp		+
2	D	Holşt	2	+							+	Yaygın	Ab			
3	D	Mont	9 ay		+				+			5x5x5		Al		
4	D	Melez	4 ay		+				+			3x4x4		Al, Mf		
5	E	Holşt	1	+							+	6x6x6				+
6	D	Melez	4		+				+			5x4x5		Al		
7	D	Simm.	4		+		+		+			4x4x4/5x5x5		Al, Sp		
8	D	Simm.	3	+						+		4x3x3	Ab, S.x.			+
9	E	Holşt	2	+							+	4x4x4				+
10	D	Holşt	1		+		+	+				Yaygın		Al		
11	D	Mont.	40gn		+							5x5x5		Al, Cp		
12	D	Melez	6		+							8x6x7		Al, Mf		
13	D	Mont.	6	+							+	4x4x4	Ab			
14	D	Mont.	4		+	+						Yaygın		Al		
15	D	Melez	3		+		+	+				4x4x4 5x5x5		Al, Cp		
16	E	Mont.	1.5	+							+	5x3x3	Ab, S.x.			
17	D	Mont.	6		+						+	7x6x6		Al, Ab		
18	D	Holşt.	2		+		+	+				6x6x6 4x5x5		Al, Stp		
19	D	Mont.	5	+							+	Yaygın	Ab			+
20	D	Holşt.	3		+						+	5x5x5		Al		
21	E	Simm.	8 ay		+						+	4x4x4		Al, Ab		+
22	E	Yerli	6		+						+	5x5x5		Al		
23	E	Yerli	5		+						+	4x5x5 6x7x6		Al, Stp		
24	D	Mont.	4		+	+						Yaygın		Al		
25	D	Mont.	4		+						+	7x6x6		Al		
26	D	Melez	4		+						+	6x5x5		Al		+
27	D	Holşt.	3		+						+	5x5x5		Al		+
28	E	Holşt.	2		+						+	4x4x4		Al		
29	D	Holşt.	2.5	+								4x3x3 3x3x3				
30	D	Melez	4	+							+	Yaygın				
31	E	Simm.	2		+						+	5x5x5		Al		
32	E	Holşt.	2		+	+						Yaygın		Al		
33	D	Holşt.	2	+							+	5x4x4	Ab			
34	D	Mont.	2		+						+	6x5x5		Al		

**Tablo 1b.** Sağaltıma Alınan Olguların Genel Değerlendirilmesi.

No	Hayvanın			Klinik Tanı		Lezyonun Yerleşim Yeri						Kitle Çapı Cmxcmxcm	Mikrob.Tanı		Histopat. Tanı	
	Cinsi	ırkı	Yaşı	Akm	Akb	Dil	PLY	RFY	SMY	MK	MD		Akm	Akb	Akm	Akb
35	D	Mont.	7		+		+	+				Yaygın				+
36	D	Melez	1		+				+			4x4x4				+
37	D	Simm.	4		+			+				5x3x4	Al, Sp			
38	E	Mont.	1		+				+			4x4x4	Al			
39	D	Mont.	5		+			+				5x5x5	Al, Sp			
40	D	Mont.	1.5		+				+			4x4x3				+
41	D	Simm.	3		+			+				4x5x6				+
42	E	Holşt.	1		+			+				6x5x5	Al, Sp			
43	D	Melez	1	+							+	6x6x6	Ab		+	
44	D	Mont.	1		+				+			4x4x4	Al, Cp			
45	D	Mont.	4		+	+										
46	D	Yerli	4		+			+				4x3x3	Al, Mf			
47	D	Melez	1		+		+		+			Yaygın	Al, Sp			
48	D	Mont.	6		+			+				4x4x4	Al			+
49	D	Mont.	5 ay		+				+			4x3x3	Al			+
50	D	Mont.	4		+					+		3x3x3	Al, Cp			
51	D	Mont.	4		+		+			+		4x3x3 6x6x6	Al, Stp			
52	D	Mont.	5		+			+				4x4x4 5x5x5				
53	D	Mont.	4		+			+				5x5x5	Al, Cp			
54	D	Melez	5	+						+		4x5x5	Ab, Al		+	
55	D	Yerli	4		+				+			6x5x5	Al			
56	E	Holşt.	4hf		+				+			3x3x3	Al, Cp			
57	D	Holşt.	3hf		+					+		3x2x3	Al, Stp			
58	E	Holşt.	3hf		+				+			4x3x3	Al			
59	E	Holşt.	3hf		+					+		5x5x5				
60	D	Holşt.	4hf		+					+		3x3x3	Al, Ab			
61	D	Holşt.	3hf		+				+			6x5x4	Al			
62	D	Mont.	4		+				+			5x5x4				
63	E	Mont.	1.5		+			+				5x5x5				+
64	D	Simm.	2.5		+					+		4x4x4	Al, Ab			+
65	D	Melez	4		+	+						Yaygın				
66	D	Holşt.	3		+					+		5x3x3	Al			+
67	D	Holşt.	4		+					+		3x3x4	Al			
68	D	Holşt.	1		+					+		4x4x4				

**Tablo 1c.** Sağaltıma Alınan Olguların Genel Değerlendirilmesi.

No	Hayvanın			Klinik Tanı		Lezyonun Yerleşim Yeri						Kitle Çapı	Mikrob.Tanı		Histopat.Tanı	
	Cinsi	İrki	Yaşı	Akm	Akb	Dil	PLY	RFY	SMY	MK	MD	cmxcmxcm	Akm	Akb	Akm	Akb
69	D	Holşt.	5		+		+					3x3x3/5x5x5		Al, Mf		
70	D	Holşt.	1		+						+	4x4x4				+
71	E	Holşt.	3hf		+						+	Yaygın				
72	D	Holşt.	6		+			+				5x5x5		Al, Cp		
73	D	Melez	6		+		+	+	+			Yaygın		Al		
74	D	Melez	7		+			+				6x6x6		Al, Stp		
75	D	Melez	6		+			+				4x4x4		Al		
76	E	Mont.	2		+	+						Yaygın				
77	E	Holşt.	7 ay		+				+			4x4x4		Al, Sp		
78	D	Mont.	5		+				+			6x6x6				
79	D	Melez	6		+		+	+				10x7x6		Al, Sp		
80	D	Mont.	2	+							+	15x10x6	Ab			+
81	D	Holşt.	4		+		+	+				5x5x5		Al, Sp		
82	D	Simm.	3		+		+		+			6x6x6 10x10x5				
83	D	Melez	5		+				+			5x5x5		Al		+
84	D	Holşt.	4		+				+			6x6x6		Al, Sp		+
85	D	Mont.	6	+							+	8x6x7	Ab, Al			+
86	D	Holşt.	5		+				+	+		5x5x5				
87	D	Holşt.	5		+	+						6x5x4 Yaygın				
88	D	Melez	4		+	+						Yaygın				
89	D	Mont.	4		+				+			5x4x5		Al, Sp		
90	E	Simm.	2		+	+						Yaygın				
91	D	Mont.	4		+	+						Yaygın				
92	D	Mont.	5		+				+	+		Yaygın				

Akb.:Aktinobasilloz, PLY:Parotis Lenf Yumrusu RFY:Retrofarengiyal Lenf Yumrusu, SMY:SubMandibular Lenf Yumrusu Akm.: Aktinomikoz, MK: Maksilla, MD: Mandibula, Antb.: Antibiyotik, Şir.Td.: Şirurjikal Tedavi, Ab: Actinomyces bovis, Al:Actinobacillus lignieresii, S.x.:Staphylococcus xylosus, Sp:Staphylococcus pyogenes, Cp:Corynebacterium pyogenes, Stp:Streptococcus pyogenes, E:Erkek, D:Dişi.

Aktinobasilloz erken dönem lezyonlarında ise; ortalama 220µm. çapında sülfür granülleri ve bunların çevresinde çok sayıda lökosit infiltrasyonu saptanırken orta dönem lezyonlarında; epiteloit hücreler ve fibroblastların irini çok sayıda küçük bölmelere ayırdığı, bu bölmelerden her birinin içerisinde ise bir ya da birkaç sülfür granülü saptandı.(Resim 18) Geç dönem lezyonlarında ise; sülfür granülünün

absorbsiyonun çok ilerlediği ve hacminin oldukça küçüldüğü gözlemlendi (Resim 17).

#### Hematolojik Bulgular

Çalışmada anatibiyotik + iyot ile sağaltıma alınan hayvanlardan uygulama öncesi ve uygulamadan bir hafta sonra alınan kan örneklerinin hematolojik incelenmesinde uygulama sonrası eritrosit, hemoglobin,

MCH, MCHC ve MCV değerlerinde istatistiksel olarak önemli değişimler saptanmazken, uygulama

sonrasındaki lökosit değerlerinde istatistiksel olarak önemli düşüşler kaydedildi.

**Tablo 2.** Van ve Yöresinde Aktinomikoz ve Aktinobasillozun Irklara Göre Dağılımı.

İrk	Hasta Hayvan Sayısı (Adet)	Top. Hasta Hay.Say. İçindeki İrk %'si	Aktino mikoz (Adet)	Aktino mikoz %	Aktino Basilloz (Adet)	Aktino basilloz %	Top.Hay.Say. İçindeki Hasta Hay.Say.%'si	Sağlam Hay.Sayısı (Adet)	Toplam Hayvan Sayısı (Adet)
Yerli Kara	14	6,79	4	28,5	10	71,4	0,525	2650	2664
DAK	8	3,88	2	25	6	75	0,442	1800	1808
Holştayn	40	19,41	6	15	34	85	3,508	1100	1140
Montofon	88	42,71	8	9	80	90	3,400	2500	2588
Simmental	22	10,67	3	13,6	19	86,3	3,536	600	622
Melez Genel	34	16,50	6	17,6	28	82,3	3,136	1050	1084
Toplam	206	100	29	14,07	177	85,9	2,079	9700	9906

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İlk defa Alman Veteriner Hekim Otto Bollinger tarafından tanımlanan aktinomikoz ve Lignieres tarafından isimlendirilen aktinobasilloz, etyoloji, patogenezi ve klinik görünümündeki benzerlikler nedeniyle çoğu zaman aynı hastalık gibi kabul edilmiştir (1, 3). Aktinomikoz ve aktinobasilloz daha çok baş bölgesini etkileyen bazen de vücudun değişik kısımlarına yerleşebilen kronik seyirli, granümatöz karakterde, çene kemiklerinde üreme ve fistülleşmeye yol açan, baş ve boyun bölgesinin lenf düğümlerini ve yumuşak dokularını da enfekte edebilen hastalıklardır (1, 25, 26). Bu çalışma ile Van ve Yöresinde sığır dış hastalıklarında önemli bir yer tutan aktinomikoz ve aktinobasilloz'un insidansı, patogenezi ve değişik sağıltım yöntemleri karşılaştırılarak, araştırmacıların görüşleri doğrultusunda anlamlı sonuçlar alındı.

*Actinomyces bovis* ve *Actinobacillus lignieresii* başta olmak üzere hayvanlarda ve insanlarda bu hastalıklara neden olan pek çok mikroorganizma bildirilmiştir (25, 27). Sığır aktinomikozunda, *Actinomyces bovis* ile birlikte *Actinobacillus lignieresii* ve *Staphylococcus pyogenes* gibi mikroorganizmaların etkinliği bildirilirken (14), bu çalışmada sağıltıma alınan 14 aktinomikozlu hayvanın 6'sında sadece *Actinomyces bovis*, 2 olguda *Actinomyces bovis* ile birlikte *Actinobacillus lignieresii*, 2 olguda *Actinomyces bovis* ve *Staphylococcus xylosum* birlikte izole edilirken, 4 olguda ise etken mikroorganizma izolasyonu yapılamadı. Bazı olgulardan mikroorganizma izolasyonu yapılamaması, örneklerin alınması sırasında içerikte mikroorganizmaların bulunmayışına ya da o sırada hayvanlara sahipleri tarafından antibiyotik uygulanmış olmasına bağlandı. Sığır

aktinobasillozunda ise *Actinobacillus lignieresii* ile birlikte *Mycobacterium farcinogenes*, *Corynebacterium pyogenes*, *Staphylococcus pyogenes* gibi mikroorganizmaların izole edildiği bildirilmektedir (28, 29). Sağıltıma alınan 78 adet aktinobasillozlu hayvanın 56'sında mikroorganizma izolasyonu yapıldı. Bunlardan 25 olguda *Actinobacillus lignieresii* tek başına izole edilirken, 10 olguda *Actinobacillus lignieresii* ile birlikte *Staphylococcus pyogenes*, 8 olguda *Corynebacterium pyogenes*, 5 olguda *Streptococcus pyogenes*, 4 olguda *Mycobacterium farcinogenes* ve 4 olguda ise *Actinomyces bovis*'in *Actinobacillus lignieresii* ile birlikte izole edilmeleri bu enfeksiyonların miks karakterde olduğunu göstermektedir.

Aktinomikoz ve aktinobasilloz dünyanın pek çok ülkesinde sığırlarda yaygın olarak görülen hastalıklar olup, yapılan araştırmalarda aktinomikoz insidansının %0,2 ile %10,23 arasında (30), aktinobasillozun ise %0,12 ile %8 arasında (31, 32) görüldüğü ve bu farklılığın ülke ve bölge şartlarından kaynaklandığı bildirilmektedir (1, 2, 3). Van ve Yöresinde 1995-1998 yılları arasında toplam 9906 adet büyükbaş hayvan üzerinde yapılan taramada, 177 adet aktinobasilloza karşılık, 29 aktinomikozlu hayvan tespit edildi. Böylece bu çalışma ile aktinomikoz insidansının %0,3, aktinobasilloz insidansının ise %1,7 oranında olduğu saptandı. Her iki hastalık birlikte göz önüne alındığında bu oranın %2,07'ler civarında tespit edilmesi kimi araştırmacıların bulgularına benzemektedir. Hastalık insidansının bu oranlarda seyretmesi bölge şartlarına bağlanmaktadır. Çünkü Van ve Yöresi'ne komşu ülkelerden kontrolsüz büyükbaş hayvan akışı gerçekleşmektedir. Bu durum pek çok hastalık gibi aktinomikoz ve aktinobasillozun da yaygınlaşmasına neden olmaktadır.



**Resim 1, 2.** 57 Nolu olgunun tedaviden önceki ve sonrası görünümü.



**Resim 7, 8.** 80 Nolu olguda tedavi öncesi ve tedaviden iki hafta sonraki görünüm.



**Resim 3, 4.** 45 Nolu olguda tedavi öncesi ve tedaviden 48 saat sonraki görünüm.



**Resim 9, 10.** 80 Nolu olguda tedavi öncesi ve tedaviden dört hafta sonraki görünüm.



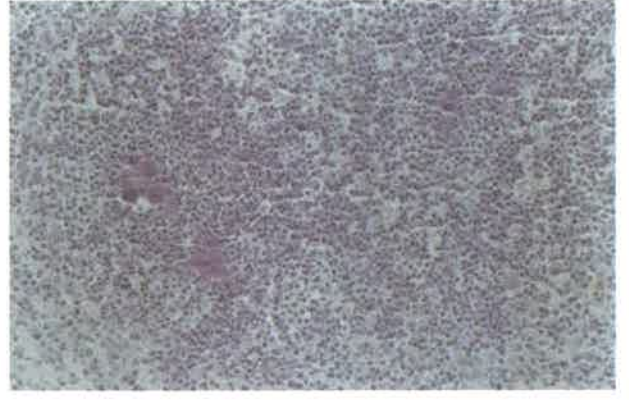
**Resim 5, 6.** 89 Nolu olguda tedavi öncesi ve tedavi sonrası görünüm.



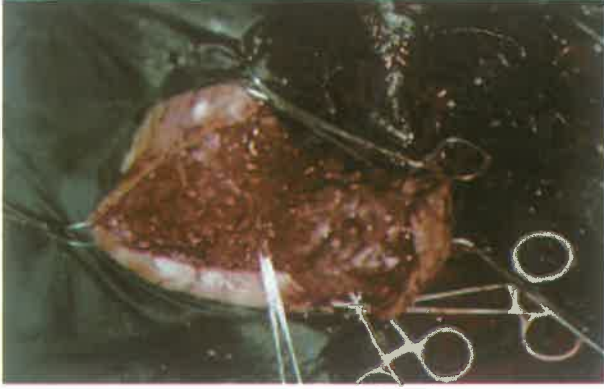
**Resim 11, 12.** 19 Nolu olguda tedavi öncesi görünüm ve olguya yapılan operatif girişim.



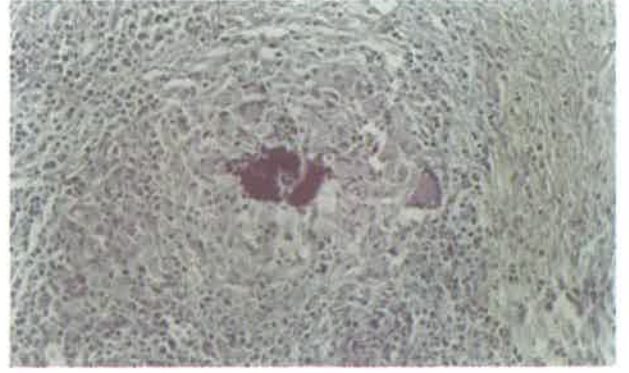
**Resim 13.** 63 Nolu olguda operasyon Öncesi görünüm.



**Resim 16.** Aktinomikozda birinci dönem lezyonlarında histopatolojik görünüm



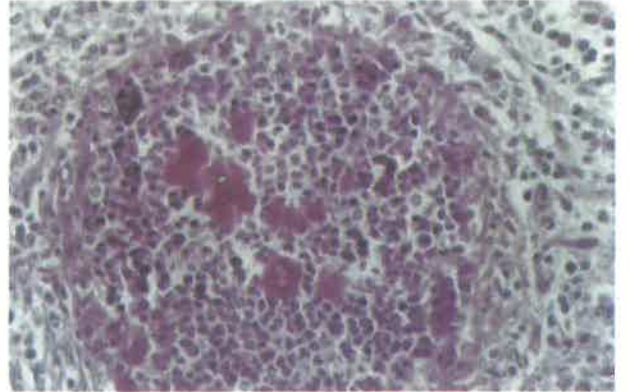
**Resim 14.** 63 Nolu olguda operasyon işlemi.



**Resim 17.** Aktinomikoz ve Aktinobasillozda geç dönem lezyonlarında histopatolojik görünüm.



**Resim 15.** 63 Nolu olguda operasyon sonrası görünüm.



**Resim 18.** Aktinobasillozda orta dönem lezyonlarında histopatolojik görünüm.

Aktinomikozda, etkenlerin sindirim sistemi mukozası, ağız, farinks, diş etleri, dil, yemek borusu ve ön midelerden vücuda girdiği kabul edilmektedir (3, 4, 26). Phillips (33), sağlıklı sığırların ağız boşluğu, dil ve rumen içeriklerinden ekimler yaparak, rutin mikrobiyolojik ve biyokimyasal testlerden sonra *Actinobacillus lignieresii* benzeri mikroorganizmaları izole etmiştir. Dent ve Williams (34) ise en modern izolasyon ve idenfikasyon tekniklerini uygulamalarına rağmen *Actinomyces bovis*'i sağlıklı sığırların ağız boşluklarından izole edememişlerdir. Bu çalışmada, ağız boşluğundan ve rumen içeriğinden alınan mikrobiyolojik örneklerden *Actinomyces bovis* ve *Actinobacillus lignieresii*'nin izole edilememesi Dent ve Williams'ın bulgularına benzerlik gösterirken Phillips'in bulgularıyla çelişmektedir.

Hayvanlarda aktinomikoz olaylarının çoğunda, öncelikle diş çekimi, ağız mukozasında meydana gelen çizikler, sert cisim batması, dikenli ot başakçıkları, diş çürükleri, ağızda lezyon oluşturan bakteriyel ve viral hastalıklar gibi yapıcı faktörler rol oynamaktadır (1, 2, 3, 25). Organizmanın endojen anaerobik mikroorganizmalara karşı en önde gelen savunma mekanizması dokuların oksidasyon-redüksiyon potansiyelidir. Normal oksidasyon - redüksiyon potansiyeline sahip bir dokuda anaerob mikroorganizmalar dokuya zarar verebilecek düzeye ulaşamazlar. Sözü edilen lokal savunma faktörünün azaldığı durumlarda mikroorganizmalar üreyerek çoğalmakta, buradan da aspire edilerek veya yutulularak solunum ve sindirim sistemine ya da kan yolu ile vücudun diğer bölgelerine yayılıp lezyon oluşturabilmektedir.

Bu çalışmada süt ile birlikte erken yaşta kaba yeme alıştıran ve bu yüzden bir haftalıktan itibaren iri doğranmış yonca samanı ile beslenen 6 adet, 3-4 haftalık Holştayn ırkı süt buzağında mandibula ve maksilla üzerindeki yumuşak dokularda aktinobasilloz lezyonlarına rastlanması hastalığın ortaya çıkmasında kimi araştırmacıların (35, 36) ifade ettiği gibi başlatıcı faktörlerin etkili olduğu ortaya konulmuştur.

Histopatolojik incelemede aktinomikoz ve aktinobasillozun sülfür granülleriyle karakterize yangılar olduğu ifade edilmektedir (14). Granülatöz yangı özel tip bir ronik yangı olup, her bir granülom epiteloit hücrelere dönüşen makrofajların toplanmasından oluşmuştur. Epiteloit hücrelerin çevresini ise lenfositler, dev hücreler, plazma hücreleri ve nötrofiller sarmıştır. Fibroblastların proliferasyonu, granülomu tamamlayarak spesifik yangı oluşturmaktadır (37, 38). Çalışmada olgulardan alınan materyallerin histopatolojik incelenmesinde, aktinomikoz ve aktinobasilloz lezyonlarının sülfür granüllerinden oluştuğu, granüllerin yapı olarak birbirlerine çok benzedikleri ancak aktinomikoz sülfür granüllerinin özellikle birinci dönemde daha büyük, oval ya da at nalı şeklinde oldukları, gram boyamada

merkezlerinde gram (+) boyanan mantar hücrelerinin olduğu, aktinobasillozda ise sülfür granüllerinin daha küçük ve loplu bir yapıda, merkezlerinde ise gram (-) boyanan bakterilerin yer aldığı ve bunların çevresini ise ışınal tarzda dizilmiş çomacıkların sarması araştırmacıların bulgularını doğrulamaktadır.

Hematoksilen - Eozin'le yapılan boyamada, her iki hastalıktaki sülfür granüllerinin erken dönemde birbirinden kolayca ayırt edilebildiği ancak orta ve geç dönemde bu ayırımın çok güç olduğu belirtilmektedir (37). Histopatolojik örneklerin değerlendirilmesinde literatür verilerine uygun şekilde aktinomikoz ve aktinobasillozda erken ve orta dönem sülfür granüllerinin birbirinden rahatlıkla ayırt edilmesine rağmen geç dönem sülfür granüllerinin ise merkezlerinin rezorbe edilerek belirsiz duruma geldiği saptanmıştır (Resim 21).

Hayvanlarda etkili bir tedavi yapılmadığı sürece, aktinomikoz lezyonlarının uzun süreler devam ettiği ya da nüks olayları ile karşılaştığı bildirilmektedir (2, 23, 29). Çalışmada, 3 yıl boyunca kronik seyir izleyerek yavaş yavaş ilerleyen alt ve üst çene aktinomikozu olgularına rastlanması araştırmacıların görüşlerine uymaktadır. Aktinobasilloz lezyonlarının ise genellikle bir hafta ile bir ay arasında olgunlaşıp apseleştikleri veya soğuk apseler ya da tümör benzeri granülomlar şeklinde çok uzun zamanlar seyrettikleri bildirilmiştir (1, 2, 6, 14, 23). Bu çalışmada literatürlere benzer şekilde medikal sağaltıma olumlu yanıt vermeyen, 2 ya da 3 yıl boyunca kronik bir seyir gösteren aktinobasilloz olgularına rastlanılmıştır.

Yapılan çalışmada, aktinomikoz ve aktinobasillozun hayvanların ahırda tutuldukları son bahar ve kış aylarında daha yüksek oranda saptanması, her iki hastalığın da beslenme kaynaklı olduğunu iddia eden araştırmacıların (12, 15) görüşleri ile paralellik göstermektedir. Phillips (33), aktinobasillozun yayılmasında, hayvanların birbirleri ile fiziksel temasının ve lezyonlardan akan irinin etrafa bulaştırılmasının da etkili olduğunu ifade etmiştir. Bu çalışmada, birbirleriyle yakın temasta olan hayvan gruplarında aynı lezyonlara rastlanması araştırmacının görüşlerini desteklemektedir.

Aktinomikoz ve aktinobasillozun sağaltımında penicilline, streptomycine, ampicilline, tetracycline, chloramphenicol, aeromycetine ve sulfonamidler gibi pek çok antimikrobiyal ilacın başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir (15, 16, 18, 39). Bu çalışmada penicilline + streptomycine, ampicilline + klavulant ve trimetopirim + sulfadoksin kombinasyonları kullanıldı. Üç kombinasyondan da başarılı sonuçlar alındı. Ancak sağaltımda en hızlı klinik etkinin ampisilin + klavulant kombinasyonu ile oluştuğu gözlemlendi.

Literatürlerde her iki hastalığın sağaltımı amacıyla kullanılan iyot ve iyot türevlerinin çok değişik dozları önerilmektedir (1, 2, 5, 6, 14). Bu çalışmada, düşük dozlarda iyot kullanıldığında, hayvanlarda iyodizmin



oluşmadığı ve iyotun tedavi edici etkisinin görülmediği, dolayısıyla daha yüksek dozlarda iyot verilmesini öneren araştırmacıların (1) görüşlerine uygun şekilde 70 mg/kg dozunda sodyum iyodür uygulanarak başarılı sonuçlar alınmıştır.

Araştırmacıların (6, 14, 23) bildirdikleri ile uygun şekilde aktinomikoz ve aktinobasilloz lezyonlarının diffuz karakter gösterdiği komplike olgularda antibiyotik ve iyot terapisinin birlikte yapılmasının, sağaltımda etkili yöntemlerden biri olduğu tespit edildi. Bu çalışmada yalnız antibiyotik tedavisi uygulanan hayvanların %20'sinden, yalnız iyot tedavisi uygulananların %22,7'sinden, antibiyotik + iyot tedavisi uygulanan olguların ise %50'sinden olumlu sonuç alınması araştırmacıların bulgularını desteklemektedir. Çalışmada özellikle lenfoid aktinobasillozda operasyonun uygun görülmediği durumlarda, parenteral antibiyotik ve iyot uygulamaları ile birlikte şişkinlikler üzerine rezolitif pomat sürülmesi, lezyonların drene olmasını hızlandırmakta ve daha çabuk sürede iyileşme gerçekleştirmektedir.

Kimi araştırmacılar, aktinobasillozun tedavisinde operatif müdahalenin kesin sonuç verdiğini belirtirken, aktinomikoz olgularında operatif girişimlerden kısmi sonuçlar alınabileceğini ifade etmektedirler (3, 6, 14, 23). Bu çalışmada operasyon grubuna aldığımız ve çoğunluğunu, medikal sağaltıma olumsuz yanıt veren hayvanların oluşturduğu 22 olgunun %72,7'sinden tam olumlu sonuç alındı. Başarılı sonuçların büyük kısmını aktinobasillozlu olguların oluşturması aynı zamanda kitlelerin büyük çaplı ve sınırlarının belirgin olduğu durumlarda, operasyon uygulamalarının en etkili sağaltım yollarından biri olduğunu belirten araştırmacıların bulgularıyla uygunluk göstermektedir.

Bazı araştırmacıların da (2, 14) belirttiği gibi, baş ve boyun bölgesindeki kitlelerin operasyonla uzaklaştırılması oldukça etkili bir sağaltım yolu olmasına karşın, bölgenin önemli damar ve sinirler yönünden zengin olması ve hemostas problemi gibi dezavantajlar göz önünde bulundurulmalıdır. Alt ve üst çene aktinomikozu taşıyan olguların antibiyotik ve iyot sağaltımıyla birlikte genel anestezi altında uygulanan derin nokta dağı uygulamaları, lezyonların stabil kalmasında oldukça etkili bulundu.

Yüzyılı aşkın bir süredir veteriner hekimliğin gündeminde olan aktinomikoz ve aktinobasilloz, Van ve Yöresi'nde özellikle sığırlar için ciddi ekonomik kayıplar oluşturmaya devam etmektedir. Bu çalışma sonucunda aktinomikoz ve aktinobasillozun ayrıntılı bir şekilde insidansı ve karşılaştırmalı sağaltım seçenekleri değerlendirilerek ortaya konulmuştur. Çalışmada kimi zaman %10'a ulaşan morbiditeyle karşılaşılmasına rağmen, hastalıkların genel insidansı %2,07 olarak saptandı. Aktinomikoz lezyonlarının daha çok alt ve üst çene kemiklerine, aktinobasillozun ise çoğunlukla baş bölgesindeki maksillar, mandibular, parotis ve retrofarengiyal lenf

yumrularına lokalize olduğu tespit edildi. Hasta hayvanlara tek başına antibiyotik veya tek başına iyot uygulamalarıyla olumlu sonuçlar alınmakla birlikte en iyi sonuçlar antibiyotik ve iyot sağaltımının birlikte yapıldığı olgulardan alındı. Aktinomikoz ve aktinobasillozlu hayvanlarda sınırları belirgin, büyük çaplı kitlelerin mevcut olduğu durumlarda ve medikal tedaviyle olumlu yanıt alınamayan olgularda cerrahi girişimin etkili olduğu oratya konuldu. Uzun süren sağaltım periyodunun özenle takip edilmesi ve ilaçların yeterli dozlarda, uygun aralıklarla verilmesi veteriner hekimlerin dikkat etmesi gereken hususlardandır. Hastalıkların toplu ortaya çıkışının önlenmesinde özellikle sonbahar ve kış aylarında hayvanlara verilen kaba yemlerin iyi öğütülmüş olması, mümkün olduğunca sert ve batıcı unsurlardan arındırılması ve zorunlu durumlarda yemlerin hayvanlara verilmeden 1-2 saat önce ıslatılması faydalı koruyucu önlemlerdir. Yetersiz beslenme, ilkel barındırma şartları ve kontrolsüz hayvan hareketleri sonucunda ortaya çıkan hastalık olgularının zamanında ve yöntemine uygun şekilde tedavi edilmesi, hasta hayvanların tedavi süresince tecrit edilmesi ve olumsuz şartların düzeltilmesi alınabilecek profektik önlemlerdendir.

## KAYNAKLAR

1. Bradford PS: Large Animal Internal Medicine, Second Edition, 794-797, (1996).
2. Radostits OM, Blood DC, Gay CC: Veterinary Medicine, A Textbook of The Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses, 8'th Edition, 850-854, (1994).
3. Arda M, Minbay A, Leloğlu N: Özel Mikrobiyoloji, Epidemiyoloji, Bakteriyel ve Mikotik Enfeksiyonlar, 4. Baskı, 83-87, 163-167, (1997).
4. Freeman BA: Burrows Textbook of Microbiology. 22 Edition, 528: 880-885, (1990).
5. Anteplioglu H, Samsar E, Finci A: Genel Şirurji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları Ders Kitabı, No:415, 4. Baskı, 355, 5, (1990).
6. Yücel R: Veteriner Özel Cerrahi, Pethask Veteriner Hekimliği Yayınları, 50-69, (1992).
7. Aslan V: Evcil Hayvanların İç Hastalıkları, MIMOZA Yayınları, 198, 199, (1994).
8. Lis H: Results of Veterinary Inspection of Slaughtered Animals in Poland and Their Economic Significance, Medycyna-Veterinarna, 44(9): 519-24, (1988).
9. Green W, Alexander R: Internal Encyclopedia of Veterinary Medicine, Vol:1: 73-80, (1966).
10. Schall KP: The Prokaryotes, A Handbook On The Biology of Ecophysiology, Isolation, Identification, Application, Vol.I. Edited by Albert, (1992).
11. Krishna L, Vaid J, Krishna LA: Actinomycosis in Jersey Cattle in Himachal Pradesh, Cheiron. 16(5): 231-232, (1987).
12. Fraser CM, Bergeron JA, Mays A: The Merck Veterinary Manual, Seventh Edition Merck, Co., Inc., 317-319, (1991).
13. Greenwood D, Slack R, Peutherer J: Actinomyces and Nocardia, Medical Microbiology, 265-267, (1990).

14. Rebhun WC, King JM, Hillman RB: Atypical Actinobacillosis Granulomas in Cattle, *Cornel Vet.*, 78: 125-130, (1988).
15. Campbell SG, Whitlock Rh, Timoney JF: An Unusual Epizootic of Actinobacillosis in Dairy Heifers, *JAVMA*, 166(6): 604-606, (1976).
16. Diker Ş, Akan M, Taştan R, Diker Ş: Actinobacillus Lignieresii'ye Bağlı Koyun Aktinobasillozu, *Etlık Vet. Mik. Derg.* 6(5): 151-154, (1989).
17. Mandell GL, Douglas RGJ, Bennett JE: Principles and Practice of Infectious Diseases, Second Edition, 1423-1433, (1985).
18. Smith WH: A Laboratory Consideration of The Treatment of Actinobacillus lignieresii Infection, *The Vet. Rec.* 63(43): 674-675, (1951).
19. Richards RJ, Grayer D: Actinomycosis: A Rare Cause of Vesicocolic Fistula, *The American Journal of Gastroenterology*, 84(6): 677-679, (1989).
20. Macfarlane DJ, George L, Kemp RJ: Treatment of Recalcitrant Actinomycosis With Ciprofloxacin, *Journal of Infection*, 27: 177-180, (1993).
21. Jeffrey R, Forgan S, Nowat P: A Report of Actinomycosis Involving The Lung and Liver, *The Medical Journal of Australia* 150: 153-155, (1989).
22. Singh M, Kaur B: Actinomycetic Corneal Ulcer, *Eye* 3: 460-462, (1988).
23. Samsar E, Akın F: Özel Cerrahi, *Tamer Yayıncılık*, 12, 13, 112, (1998).
24. Ryot KD, Sharma BK, Panvar CD: Efficacy of Intravenous Administration of Iodine Solution in Treating Actinobacillosis in Cattle, *Ind. Vet. J.*, 67: 1160, (1990).
25. Krieg NR, Holt JG: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Volume 1, 570-575, Vol 2, 1385-1418, (1986).
26. Verter W, Vecker E: Lymph Node Actinobacillosis in Two Beef Bulls, *Monatshfte fur Veterinarmedizin*, 45(21): 745-747, (1990).
27. Burden P: Editorial, Actinomycosis, *Journal of Infection*, 19: 95-99, (1989).
28. Orr J, Trejo MC: Acute Neonatal Actinobacillosis In Calves, *Canadian, Vet. J.* 30: 596, (1989).
29. Aytuğ CN: Sığır Hastalıkları, *Tüm-Vet. Hay.Hizm.Yay.*, 229-231, (1989).
30. Askerov AR: Actinomycosis of Cattle in Azerbaijan, *Veterinariya, Moscow, USSR*, No:8, 62-63, (1976).
31. Ericco F, Perdona E, Bermudez J: Tuberculoid Lesions Among Cattle in Uruguay, *16(72): 21-24*, (1980).
32. Buttenschon J: The Occurrence of Lesions in The Tongue of Adult Cattle and Their Implications For The Development of Actinobacillosis, *J. Vet. Med. A.* 36: 393-400, (1989).
33. Philips JE: The Characterisation of Actinobacillus Lignieresii, *J. Path.*, Bact.79: 331-336, (1960).
34. Williams ST, Mordarski M: The Biology of The Actinomycetes, Edited By M. Goodfellow 214-215, (1985).
35. Greenwood D, Slack R, Peutherer J: Actinomyces and Nocardia, *Medical Microbiology* 265-267, (1990).
36. Boyd RF, Hoerl BG: *Basic Medical Microbiology*, Fourth Edition, 599-607, (1990).
37. Kubo M, Osada M, Konno S: A Histological and Ultrastructural Comparison of The Sulfur Granule of The Actinomycosis and Actinobacillosis, *Nat. Inst. Anim. Health Quarterly, JAPAN*, 20: 53-59, (1980).
38. Kumar V, Cotran R: *Basic Pathology*, Fifth Edition, 25-47, 130, (1990).
39. Davenport AA, Carter GR, Beneke ES: Actinomyces Viscosus in Relation to The Other Actinomycetes and Actinomycosis, *Vet. Bulletin* 45(5): 313-318, (1975).

**Yazışma Adresi:**

Erkan Düz  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Gevaş Meslek Yüksekokulu

**Not:** Bu çalışma aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir.

## Buzağlarda umbilikal lezyonların ayırıcı tanısında ultrasonografi kullanımı üzerine klinik çalışmalar

Abdullah Daş Ali Belge

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada, buzağlarda umbilikal bölge lezyonlarının ayırıcı tanısında ultrasonografi kullanımının yararlılığı araştırıldı. Bu amaçla 6 adet sağlıklı 78 adet umbilikal bölge lezyonlu toplam 84 adet buzağda umbilikal bölgede meydana gelen yapısal değişimler ultrasonografik olarak ortaya konulmaya çalışıldı. Ultrasonografik muayenede B – mod real time , ultrasonografi cihazı (Microimager 2000- Ausonics), 5.0 MHz'lik sektör transducer, printer (Video Graphic Printer, Up 850 Sony) ve artefaktları önlemek için jel (Clinic Medical Gel, Musine) kullanıldı. Ultrasonografi ve post-mortem muayene ile klinik olarak sağlıklı buzağlarda normal involusyonun üç hafta içerisinde tamamlandığı sonucuna varıldı. Sağlıklı buzağlardan elde edilen umbilikal yapıların normal değerleri, umbilikal lezyonların tanısında referans olarak kullanıldı. Çalışma sırasında ultrasonografik incelemeler ve klinik gözlemlere göre umbilikal lezyonlu olgular, ekstraumbilikal lezyonlar 56 (15 hernia umbilicalis, 22 omphalitis, 9 h. umbilicalis + omphalitis, 8 göbek apsesi), intraumbilikal lezyonlar 22 (7 omphalophlebitis, 2 omphaloarteritis, 4 omphalourachitis, 1 urakus-fistülü, 2 omphalourachoarteritis, 2 panvaskulitis umbilicalis) olmak üzere toplam 78 buzağda belirlendi. Ultrasonografinin buzağlarda ekstraumbilikal lezyonların tanısında ortalama % 96, intraumbilikal lezyonların tanısında ise ortalama % 82 oranında diyagnostik potansiyele sahip olduğu saptandı. Ultrasonografinin kolayca uygulanabilen, güvenilir ve sadece umbilikal hastalıkların tanısında değil aynı zamanda uygun sağaltım seçeneğinin belirlenmesinde de kullanılabilen bir yöntem olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Ultrasonografi, Buzağı, Göbek kordonu, Tanı.

### Clinical studies using ultrasonography on diagnosis of umbilical lesions of calves

**Abstract:** In this study, capability of ultrasonography usage on diagnosis of umbilical region lesions of calves were investigated. Ultrasonographic examination carried out using B- mod, real time ultrasonography ((Microimager 2000- Ausonics) and 5.0 MHz sector transducer, printer (Video Graphic Printer, Up 850 Sony) and gel (Clinic Medical Gel, Musine) to protect artefact. Normal involution of healthy calves clinically was completed within three weeks when examined using ultrasonography and post-mortem evaluation. Normal values of umbilical structure obtained from healthy calves were used as a reference on diagnosis of umbilical lesions. Cases of umbilical lesions investigated using ultrasonography and clinical observations were 56 extraumbilical lesions (15 hernia umbilicalis, 22 omphalitis, 9 h. umbilicalis + omphalitis, 8 umbilical abscess), 22 intraumbilical lesions (7 omphalophlebitis, 2 omphaloarteritis, 4 omphalourachitis, 1 urachus fistula, 2 omphalourachoarteritis, 2 panvasculitis umbilicalis) totalling 78 calves. Ultrasonography has diagnostic potential of 96 % in extraumbilical lesions and 82 % in intraumbilical lesions on calves. Umbilical ultrasonography can be conveniently used in selecting reliable examination methods in addition to umbilical lesion investigations.

**Key Words:** Ultrasonography, Calve, Funiculus umbilicalis, Diagnose.

### GİRİŞ

Fetusta ve yeni doğanlarda linea alba dokusu iç göbek halkasını; deri ve amnion dış göbek halkasını oluşturur (1, 2). Buzağının göbek kordonu genellikle doğum sırasında pasif olarak kendiliğinden kopar (3-6). Doğumdan sonra amnion kılıf yerinde kalır. Bu oluşum fetal göbek kordonunun tek görülebilen artığıdır. Başlangıçta şeffaf olan deri, birkaç saat sonra kollabe

olarak kurumaya başlar. Göbek kordonu doğum sonrası 4. güne kadar nemlidir. Daha sonra kuru ve büzülmüş bir durum alır. Bu kısım yaklaşık 14 gün sonra düşerek, deride 3 – 4 haftalığa kadar görülebilen kabuklar bırakır. Arter ve urakus kalıntıları dış göbek halkası içerisinde kalır. Vena umbilicalisin kalıntılarının iyileşme süreci içerisinde iç ve dış göbek halkası arasında bulunduğu belirtilmektedir (2, 6, 7).

Amnion kılıf yeterince kollabe olup kuruyuncaya ve bağ dokusal proliferasyonla doluncaya kadar göbek kordonu dış ortama temas halindedir. Göbek kordonunun doğum sonrası gerekli bakım ve barındırma koşullarına uyulmadığı takdirde, piyojen etkenlerin bulaşması ile yangılaşması sonucunda, göbek lezyonları adı verilen bir dizi hastalık tablosu oluşmaktadır (2, 8-15).

Göbek lezyonu kavramı umbilikal bölgede kordon şeklinde palpe edilebilen bütün yangısel olguları kapsar. Göbek kordonunun yangısı omphalitis purulent bir karakter alarak göbek apsesine dönüşür. Vena umbilikalisin tromboflebitisi omphalophlebitis; arteria umbilikalisin thromboarteritisi omphaloarteritis adını alır. Urakusun doğum sonrası piyojen enfeksiyon etkenleri veya anomali sonucu tıkanmasıyla urachus empyemi veya urocystitis purulenta gelişir (3, 11, 15-18). Umbilikal fitiklarda göbekte çoğunlukla yuvarlak, ağrısız, yumuşak kıvamda, reponibilite ve kompressibilite özelliğine sahip bir şişkinlik gözlenir (19-21). Umbilikal lezyonların tanısı genel olarak anamnez ve fizik muayeneye dayanır. Palpasyonla bir umbilikal lezyonun boyutlarını değerlendirmek zordur. Abdominal radyografi fistulografi ve intravenöz ürografi faydalı yardımcı teknikler olarak belirtilmektedir (22, 23). Bu yöntemlerin yanında çok pratik olan ve şirurjikal hastalıklarda yaygın olarak kullanım alanı bulan diagnostik ultrason ile göbek lezyonlarının görüntülenmesi güncellik kazanmıştır (16, 22-25).

Bu çalışmada, buzağılarda sık gözlenen ve önemli kayıplara neden olan göbek lezyonlarının ayırıcı tanısında ultrasonografinin diagnostik potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Materyali, ön çalışma amacıyla Y.Y.Ü. Ziraat Fakültesi sığırcılık ünitesinden temin edilen yeni doğmuş 6 adet sağlıklı; 1.1.1996 – 30.09.1997 tarihleri arasında Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Kliniğine getirilen 78 adet umbilikal lezyonlu değişik yaş, ırk ve cinsiyette toplam 84 adet buzağı oluşturdu.

Çalışmanın birinci aşamasında; 6 adet sağlıklı buzağıda doğumdan 3 haftalığa kadar olan sürede ilk hafta içerisinde hergün, takibeden haftalarda gün aşırı umbilikal involusyon ultrasonografik olarak incelendi. İkinci aşamada; bildirilen tarihler arasında göbek bölgesinde şişlik şikayeti ile getirilen buzağuların klinik muayeneleri yapıldı. Dış bakıda kitlenin boyutları, şekli, hipereminin derecesi, umbilikal bölgede akıntının olup olmadığı incelendi. Palpasyonda kitlenin yapısı, ısı artışı olup olmadığı, kıvamı, fluktuasyon durumu, intraumbilikal yapıların seyir yönü, fitik deliğinin bulunup bulunmadığı ve reddedilebilme özellikleri araştırıldı.

Ultrasonografik muayene için, öncelikle xyphoid ile pelvis arasında median hattın sağ ve solundan 10 cm genişliğinde bir bölgenin kılları tıraş edildi. Hayvanların ultrasonografik muayeneleri ayakta ve sağ taraflarından gerçekleştirildi. Bu işlemler için sedasyona ihtiyaç duyulmadı. Prop ile deri arasına daha iyi bir temas sağlamak ve hava girişini önlemek için kontak jel sürüldü. Prob göbek üzerinde değişik bölgelerde hareket ettirildi. Lezyon; büyüklüğü, derinliği, içeriği, diğer dokularla ilişkisi ve sonlandığı yer açısından real-time görüntülenerak izlendi ve termal kağıda print edildi. Ekstraumbilikal bölge 3; intraumbilikal yapılar 4 pozisyonda ultrasonografik olarak incelendi (Resim 1- 2). Ekstraumbilikal lezyonlu olgularda; lezyonun ekstraumbilikal olarak sınırlı kalıp kalmadığı veya intraumbilikal seyri ve sınırları belirlenmeye çalışıldı. Operasyon veya post-mortem saptanan bulgular ile klinik ve ultrasonografik bulgular karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirildi.

## BULGULAR

### Anamnez Bulguları

Alınan anamnez bulguları çerçevesinde buzağılardan 34 adedi montofon (%43.5), 19 adedi Holstein (%24.3), 15 adedi Yerli ve Melez (%19.2) ve 10 adedi Simental (%12.8) ırkından idi. Buzağuların 43 adedi erkek (%55), 35 adedi dişi (%45) idi. Yaşları 3 gün ile 1 yaş arasında bir dağılım gösterdi.

### Klinik Bulgular

Sağlıklı buzağılarda ultrasonografik muayenenin yapıldığı üç haftalık periyot süresince umbilikal bölgede herhangi bir anormal bulguya rastlanmadı. Hayvanların genel durumları da gayet iyi idi. Klinik olgulardan omphalitis, omphalophlebitis ve omphaloarteritisli buzağılarda göbek kordonunun ekstra abdominal kısmının sıcak, katı kıvamlı, kızarıklık ve ağrılı, göbek kordonunun kalınlaşması ve konik bir şekil alması gibi lokal semptomların yanısıra genel durum bozukluğu saptandı. Bu arada urachus fistülü olgularında, umbilikal bölgenin ıslak ve bölge kıllarının yer yer döküldüğü; urakal apse olgularında dysuria gözlemlendi. Umbilikal fitik olgularında göbek bölgesinde çoğunlukla yuvarlak, ağrısız, yumuşak kıvamda, yumurtadan çocuk başı büyüklüğüne kadar değişim gösteren reponibilite ve kompressibilite özelliklerine sahip bir şişkinlik belirlendi.

### Sağlıklı Buzağılarda Ultrasonografik Bulgular

Göbek kordonu ilk iki haftalık dönemde transversal kesitlerde oval; daha sonraları yuvarlak bir görünüme sahipti. Anekoik bir halka ile kuşatıldığı, umbilikal dokunun ince granüllü hipoeojenik görünümde olduğu; vena umbilikalislerin anekoik bir lumene sahip olduğu belirlendi. Sağlıklı buzağılarda

göbek kordonunun vertikal ve horizontal çapları Tablo 1- 2'de sunuldu. Vena umbilicalis ilk hafta içerisinde, iç göbek halkasından başlayarak vena portanın ramus sinisteriyle olan birleşime kadar bütün buzağlarda transversal kesitlerde oval, lumenleri hipoeoik olarak görüntülendi. Üçüncü hafta sonunda damar kesiti görüntülenemedi (Resim-3).

Arteria umbilicalislerin doğumdan hemen sonra karın boşluğu içerisine çekilmeleri nedeniyle net görüntüleri elde edilemedi; sadece bir buzağda sidik kesesinin apeksi yakınlarında görüntülenebildi (Resim-4). Urakusun bir buzağda sidik kesesinin apeksi önünde hipoeoik bir yapı olarak görüntüsü alınabildi. Çevresindeki dokulardan çok zor ayırt edildiği için duvar-lumen ayırımı yapılamadı (Resim-5).

#### *Umbilikal Lezyonlu Buzağlarda Ultrasonografik Bulgular*

Akut omphalitisli buzağlarda ekstraumbilikal bölge transversal kesitte homojen hipoeoik bir yapı gösterdi. Umbilikal apseye bağlı purulent içeriğin bulunduğu olgularda ek olarak hiperekoik görüntü veren alanlarla birlikte heterojen bir görüntü elde edildi. Apse kapsulası 0.3 – 2.5 cm arasında hipoeoik bir yapı gösterdi (Resim -6).

Hernia umbilicalisli 16 olgudan ultrasonografi ile tanı konulan 15 olgunun 11'inde omentum, 3'ünde ince barsak ve 1'inde abomasumun fitiklaştığı saptandı. Abdominal sıvı tamamen anekoik olarak görüntülenirken; omentuma ait kısımlar düzensiz hiperekoik alanlar şeklinde görünüm verdiler. Abomasumun fitiklaştığı olguda anekojen zemin üzerinde ve hareketli hiperekoik görüntü veren süt partikülleri belirlendi. İnce barsak loplari peristaltik hareketleri ile saptandı (Resim-7).

Omphalophlebitisli 8 buzağdan 7'sine ultrasonografi ile tanı konuldu. Üç haftalıktan küçük olan buzağlarda vena umbilicalisin çapı 1.5 cm'den büyük olduğunda umbilikal bölgeden karaciğerin caudo-ventral sınırına kadar net bir şekilde görüntülendi. Omphalophlebitis purulenta olgularında vena lumeni hiperekojenik bir görüntü verdi (Resim-8).

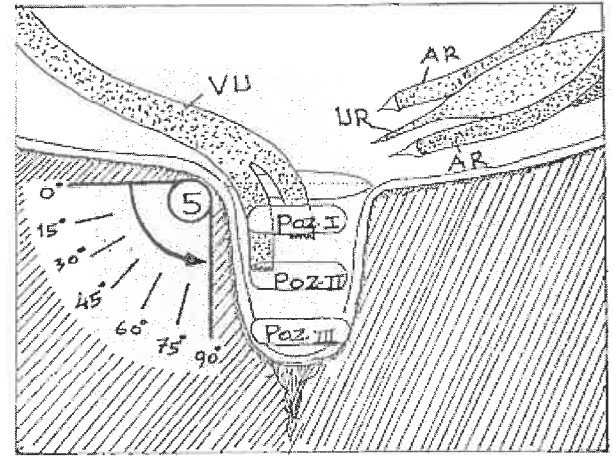
Urakusu etkisi altına alan toplam 11 olgunun 10'una ultrasonografi ile kesin tanı konuldu. Bunlardan birinde urakus fistülü, 4'ünde urachitis ve urachus empiyemi, 3'ünde omphalourachariteritis ve 2'sinde de panvasculitis umbilicalis belirlendi. Urachitis tanısı bir haftalıktan büyük buzağlarda, umbilikal bölge ile sidik kesesi arasında urachusun çapı 1.5 cm den büyük olduğunda yapıldı. Urachitis purulenta da lumen de hiperekojenik materyalin varlığı dikkati çekti. Bir buzağda tamamen karın boşluğu içerisine yerleşmiş hiperekojenik kapsulası olan urachal apse saptandı. Üç haftalıktan küçük olan bir buzağda 1 cm çapında anekoik lumene sahip urachus fistülü saptandı.

**Tablo 1.** Sağlıklı buzağlarda göbek kordonunun vertikal (V) ve horizontal (H) çapları (mm). (n= 6, x= Ortalama değer).

Gün	Pozisyon I		Pozisyon II		Pozisyon III	
	V	H	V	H	V	H
1	15.2	23.2	11.2	20.4	9.2	16.8
6	13.1	20.4	9.9	19.2	9.8	17.4
11	11.4	19.0	9.4	17.5	8.2	16.4
16	9.2	16.2	9.2	16.4	8.5	14.8
22	9.1	13.6	8.9	13.6	8.1	13.6

**Tablo 2.** Sağlıklı buzağlarda vena umbilicalis'in vertikal (V) ve horizontal (H) çapları (mm). (n= 6, x= ortalama değer).

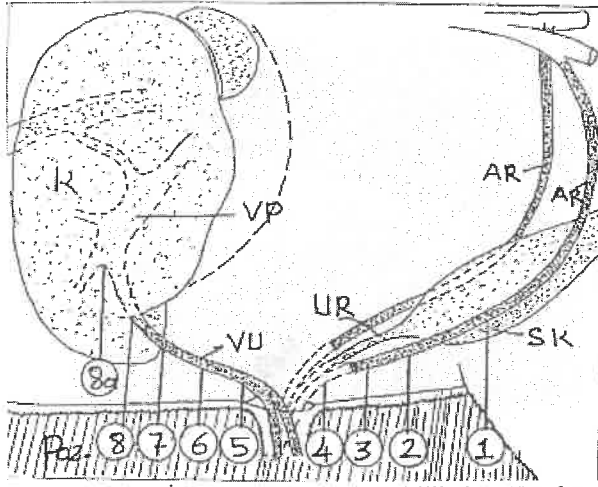
Poz	1. gün		6. gün		11. gün		16. gün		22. gün	
	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
5	11	18	7	10	6	9	6	9	5	7
6	8	11	5	7	5	5	4	5	4	5
7	8	10	5	6	4	5	4	5	4	5
8	7	10	5	5	4	5	5	5	8	6



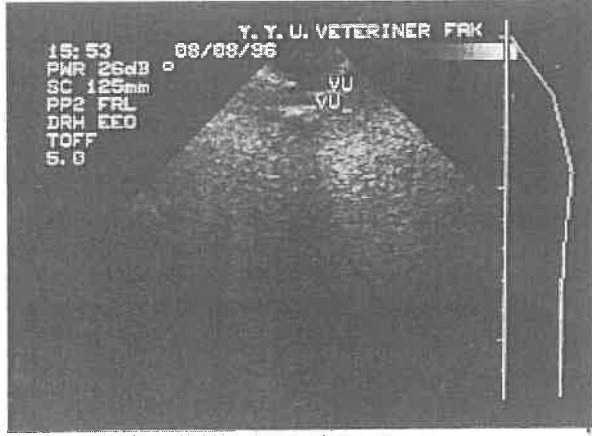
**Resim 1.** Ekstraumbilikal Bölge ve Vena Umbilicalislerin Birleşim Yerlerinin Ultrasonografik Olarak Görüntülenmesi İçin Belirlenen Pozisyonlar (VU: Vena umbilicalis, UR: Urachus, AR: Arteria umbilicalis, Poz: Pozisyon).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Umbilikal bölge hastalıklarının palpasyon, abdominal radyografi, fistulografi gibi tanı yöntemleri yanında çok pratik olan ve şirurjikal hastalıklarda yaygın kullanım alanı bulan diagnostik ultrason ile görüntülenmesi güncellik kazanmıştır (16, 22-25). Sunulan çalışma ile umbilikal lezyonların ayırıcı tanısında ultrasonografi kullanarak; cerrahi kliniklerinde ultrasonografi kullanımının rutin hale getirilmesinin yanısıra, umbilikal lezyonların tanısında ultrasonografinin diyagnostik potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



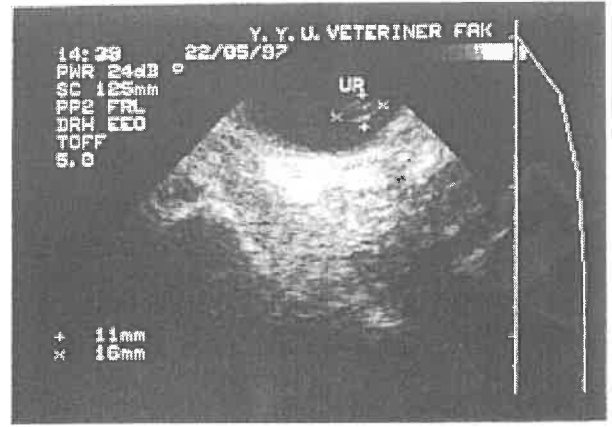
**Resim 2.** İntraabdominal Umbilikal Yapıların Ultrasonografik Görüntülenmesi İçin Belirlenen Pozisyonlar (K: Karaciğer, VP: Vena portae, SK: İdrar kesesi, VU: Vena umbilicalis, AR: Arteria umbilicalis, UR: Urachus).



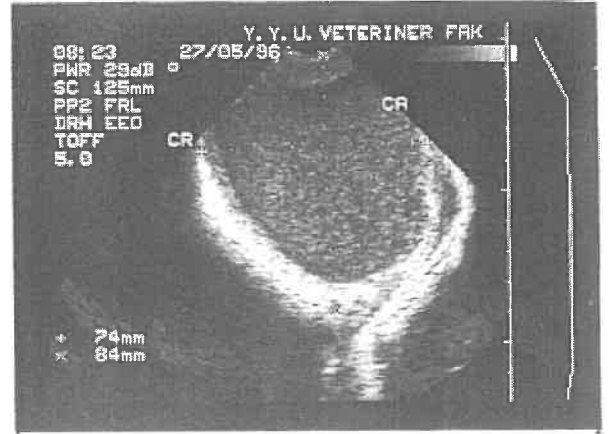
**Resim 3.** Vena umbilicalis (2 günlük sağlıklı buzağı, transversal kesit).



**Resim 4.** Arteria umbilicalis (2 günlük sağlıklı buzağı, transversal kesit).



**Resim 5.** Urachus (3 günlük sağlıklı buzağı, transversal kesit).



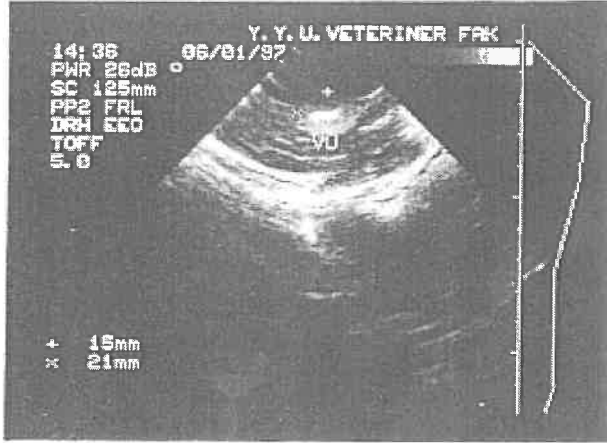
**Resim 6.** Akut Omphalitis (3 haftalık buzağı, transversal kesit, ekstraumbilikal bölge).



**Resim 7.** Hernia umbilicalis (3 haftalık buzağı, transversal kesit).

Çalışmanın birinci aşamasında, sağlıklı buzağular üzerinde 0-21 günlük periyot içerisinde göbeğin involusyonu ultrasonografik olarak incelendi. Bu şekilde elde edilen normal görüntüler, hem konuya

ilişkin belirli bir deneyim kazanılmasında hemde karşılaşılan klinik olguların değerlendirilmesinde oldukça yararlı oldu. Sağlıklı buzağlarda intraumbilikal yapıların sonografik incelemesinin son süt alımından altı saat sonra yapılması gerektiği belirtilmektedir (22, 24, 26). Çalışmada da olanaklar ölçüsünde bu süreye uyuldu. Zira daha erken yapılan muayenelerde dolu abomasumun vena umbilikalisi sağ karın duvarına doğru itmesi nedeniyle görüntülenmesinde zorluk çekildi. Aynı zamanda abomasum içerisindeki süt partiküllerinin hiperekoik görüntüleri alındı.



**Resim 8.** Omphalophlebitis (2 haftalık buzağı, transversal kesit).

Araştırmacılar (24, 26), umbilikal yapıların ultrasonografik incelenmesinde derin dokular için 5 MHz, yüzeysel dokularda 7.5 MHz frekansta sektör prob kullanılmalarını önermektedirler. Sunulan çalışmada yüzeysel dokuların incelenmesi için gerekli olan 7.5 MHz probun olmaması nedeniyle sağlıklı buzağlarda yüzeysel dokuların incelenmesi sırasında karşılaşılan güçlük içi su dolu bir balon kullanılması suretiyle giderilmeye çalışıldı.

Lischer (27), sağlıklı buzağlarda göbek kordonunun vertikal çapının 1. gün pozisyon I' de 15.4, pozisyon II' de 10.8 ve pozisyon II' de 9.6 mm; horizontal çapının da sırasıyla 32.6, 19.8 ve 16 mm olduğunu; bu değerlerin 21. günde vertikal çaplar için 8.8, 8.4, 7.8; horizontal çaplar içinde 12.8, 13 ve 13.2 mm değerlerine ulaştığını ifade etmektedir.

Sunulan çalışmada, sağlıklı buzağlarda göbek kordonunun vertikal çapları 1. gün pozisyon I' de 15.2, pozisyon II' de 11.2 ve pozisyon II' de 9.2 mm; horizontal çapı pozisyon I' de 23.2, pozisyon II' de 20.4 ve pozisyon III' de 16.8 mm olarak ölçüldü. 22. günde bu değerler sırasıyla vertikal çap için 9.1, 8.9 ve 8.1 mm; horizontal çap ise her üç pozisyonda da 13.6 mm olarak belirlendi. Bu değerlerin Lischer (27)' in bulgularına çok yakın olduğu saptandı. Lischer (27), sağlıklı buzağlarda vena umbilikalisin vertikal çapının

pozisyon V' te (göbek kordonunun karın boşluğuna giriş noktası) 1. hafta 10.5, 2. hafta 7 ve 3. hafta 5.5 mm; horizontal çapının 1. hafta 19.2, 2. hafta 9 mm ve 3. hafta 8 mm olduğunu belirtmektedir. Watson (24), aynı pozisyonda vertikal çapın 1. hafta 10.3, 2. hafta 7.9, 3. hafta 5.4 mm olduğunu ifade etmektedir.

Çalışmada sağlıklı buzağlarda vena umbilikalisin vertikal çapı 1. hafta 11, 2. hafta 6, 3. hafta 5 mm olarak belirlendi. Horizontal çap 1. hafta 18, 2. hafta 10 ve 3. hafta de 7 mm olarak saptandı. Araştırmada elde edilen bulgular Lischer (27) ve Watson (24)'un bulguları ile kıyaslandığında hemen birbirine yakın değerler idi.

Sağlıklı buzağlarda üçüncü haftanın sonuna doğru vena umbilikalisin karaciğer ile iç göbek halkası arasında boyutlarının azalarak görüntülenemediği vurgulanmaktadır (24, 26, 27). Belirtilen süre içerisinde sağlıklı buzağlardan elde edilen ultrasonografik görüntülerde özellikle üçüncü haftaya doğru vena umbilikalisin karaciğer ile iç göbek halkası arasındaki boyutlarının küçülmesine bağlı olarak net izlenemediği görüldü.

Arteria umbilikalisin doğumdan hemen sonra, göbek kordonundan geriye doğru çekildiği ve son kısımlarının iç göbek halkasının 3-4 cm kaudalinde bulunduğu, ultrasonografik tanısının ancak sidik kesesi ile birlikte görüntülenebilirse mümkün olacağı belirtilmektedir (24, 25, 27). Arteria umbilikaliler A. hypogastrica' dan ayrılır, sidik kesesinin her iki tarafında seyrederek göbek kordonunun oluşumuna katılır. Öncelikle sidik kesesi ultrasonografik olarak saptandı. Daha sonra A. umbilikaliler görüntülendi. Ancak bir buzağda birinci haftada görüntüler elde edilebildi. Bu arada dolu idrar kesesi adı geçen damarların tespitinde kolaylık sağladı. A. umbilikalilerin lümenleri v. umbilikalilere göre daha ekojenik bir şekilde görüntülendi. Bunun lümeninde kalan kanın erken pıhtılaşmasından kaynaklanmış olabileceği kanısına varıldı.

Watson (24), sağlıklı buzağlarda urachus'un sonografik olarak görüntülenemediğini, Lischer (27) ise, urachus' u sonografik olarak görüntülenmenin zor olduğunu, bazen iki umbilikal arter arasında ve sidik kesesinin apeksi önünde hipoekoik bir yapı olarak görüntülediğini vurgulamaktadırlar. Çalışmada, urachus'a ilişkin elde edilen ultrasonografik görüntüler oldukça belirsizdi. Çevresindeki dokulardan ayırt edilmesi çok zor oldu. Bu nedenle sağlıklı buzağlarda urachus'a ait görüntüler elde edilemedi.

Brien ve ark. (28), komplike olmayan umbilikal fitik olgularında, içerik reddedildiğinden, ultrasonografik incelemenin güç olduğunu, aksine komplike fitiklerde ultrasonografik muayenede daha sağlıklı görüntüler elde edildiğini belirtmektedirler. Lischer (29), tüm umbilikal fitik olgularında ultrasonografinin yüksek oranda diagnostik potansiyele

sahip olduğunu vurgulamaktadır. Çalışmada toplam 16 klinik olgu ultrasonografik olarak incelendi. Bu sırada fitığın boyutları, fitıklaşan organlar hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışıldı. Fıtıklaşan organlardan omentum düzensiz hiperekoik alanlar; abomazum içeriği düzensiz hiperekoik partiküller; abdominal sıvı anekoik bir şekilde görüntülendi. Özellikle transversal kesitlerde barsak loplalarının duvar-lümen ayırımı net bir şekilde görüntülendi, aynı zamanda barsak loplalarının kontraksiyonları da izlendi. 16 klinik olgunun 15' inde ultrasonografik olarak tanı konuldu. Bunlar arasındaki uyum % 93 olarak gerçekleşti. Elde edilen bulgular operasyona ilişkin cerrahi bir komplikasyonla karşılaşılmasında da oldukça yararlı oldu.

Araştırmacılar (16, 22, 30), omphalitis tanısının intraabdominal yapıları etkilemediği, sadece ekstraumbilikal bölgede sınırlı kalması durumunda ultrasonografik olarak tanısının yapılabileceğini ifade etmektedirler. Akut omphalitisli olgularda ekstraumbilikal bölgenin homojen hipoeoik bir görünümde olacağı belirtilmektedir. Şayet hipoeoik alanlar görüntülenirse bu durumun umbilikal apseye işaret ettiği vurgulanmaktadır.

Sunulan çalışmada omphalitisli buzağılardan üç haftalığı kadar olanlarda ekstraumbilikal bölgenin homojen hipoeoik bir görünümde olduğu gözlemlendi. İntraumbilikal bölgenin klinik olarak etkilenmediği olgularda tanı rahatlıkla konuldu. 22 olgunun tamamında ultrasonografi ile de tanı teyit edildi. Klinik ultrasonografik tanı arasındaki uyum % 100 olarak gerçekleşti. İki olguda lezyonun intraabdominal yapıları da etkilediği saptandı. Literatür verilerde (16, 22, 28, 29), göbük apsesi tanısının klinik muayene ile konulabileceği; ultrasonografi ile de apse kapsulasının çapı, yayılma durumu ile apse içeriği hakkında fikir sahibi olunabileceği ifade edilmektedir. Araştırma da toplam 8 olgu da göbük apsesi ile karşılaşıldı. Ultrasonografi de sulu içerik anekoik, kazeifiye irin hiperekoik alanlar şeklinde belirlendi. Çoğu olguda apse kapsulası az ya da çok hipoeoik görüntülendi. Klinik tanı ile ultrasonografi arasındaki uyum % 100 olarak gerçekleşti. Ultrasonografiden apsenin total ekstirpasyonunun endikasyonunu belirleme ve kapsülünü perfore etmeden şirurjikal girişimde bulunmada yararlanıldı. Aynı zamanda bu işlem, apsenin intraumbilikal olarak devam edip etmediği hakkında palpasyonla tam olarak anlaşılamayan bulguları izleme olanağı da sağlamış oldu.

Araştırma sırasında toplam 11 olguda klinik olarak urachus'a ilişkin patolojik durum ile karşılaşıldı. Urachus fistülü olgusunun ultrasonografik muayenesinde, iç göbük halkası ile sidik kesesi arasında anekoik lümenle sahip 1.5 mm çapında bir yapı görüntülendi. Şirurjikal olarak teyit edilen toplam 5 olgunun ancak 4'ünde ultrasonografi ile urachitis ve urachus empyemi tanısı konulabildi.

Steiner ve ark. (31), iki günden daha büyük olan buzağılarda, urachusun çapı 1 mm'den büyük ise urachitis; ayrıca urachus' un lümeninde hiperekojenik materyal görüntülendiğinde, purulent urachitis tanısı konulabileceğini belirtmektedir. Çalışma sırasında urachitis'in tanısı bir haftalıktan büyük buzağılarda, urachus'un çapı 1.5 mm' den büyük olduğunda yapıldı. Purulent urachitis olgularında, lümeninde hiperekojenik materyal görüntülendi.

Urachitis olgularında yangının sidik kesesine kadar yayıldığı durumlarda ultrasonografik görüntülerin longitudinal kesitlerde daha yararlı bilgiler verdiği belirtilmektedir (23, 25, 31). Çalışma sırasında her iki kesitte de inceleme yapılmasına karşın bu fark gözlenemedi. Bunun urachus' un yangısına ilişkin materyal sayısındaki azlıktan kaynaklandığı kanısına varıldı.

Lischer (29), A. umbilicalis' in çoğunlukla yangılı urachus ile karışması nedeniyle ultrasonografide ayırt edilmesinin güçlüğüyle yapıldığını belirtmektedir. Bundan dolayı omphaloarteritis tanısının, yangılı bir umbilikal arterin sidik kesesinin bir yanında görüntülendiğinde yapıldığını vurgulamaktadır. Sunulan çalışma da toplam 3 olgu da omphaloarteritis tablosu gözlemlendi. Yapılan ultrasonografik incelemelerde öncelikle idrar kesesi tespit edilerek yangılı A. umbilicalis'lerin idrar kesesi her iki yanında seyreden kısmı görüntülendi. Bu beraber seyreden urachus ile adı geçen damarların karıştırılma olasılığını önledi. Bu arada dolu olan idrar kesesi incelemeyi oldukça kolaylaştırdı. Ultrasonografi'de A. umbilicalis'lerin yangılı duvarları hipoeoik olarak görüntülendi.

Staller ve ark. (16), omphaloarteritis tanısında sonografik bulgular ile operasyon ya da post-mortem muayene bulguları arasında sol umbilikal arter için % 74, sağ umbilikal arter için % 80' lik bir uyum bulunduğunu vurgulamaktadırlar. Araştırma sırasında bütün olgularda enfeksiyonun her iki arteride etkilediği tespit edildi. Ayrıca, ultrasonografik bulgular ile operasyon bulguları arasında % 66' lık bir uyumun olduğu sonucuna varıldı.

Araştırmacılar (16, 25, 26), üç haftalıktan küçük olan buzağılarda, V. umbilicalis'in çapı 2 mm' den büyük ve lümeni tamamen anekoik değilse omphalophlebitis tanısı yapılabileceğini vurgulamaktadırlar. Ayrıca, üç haftalıktan büyük olan buzağılarda; V. umbilicalis'in çapı 1.5 mm'den fazla olduğunda, umbilikal bölgeden karaciğere kadar belirgin bir şekilde venanın ultrasonografik olarak görüntülendiğini ve omphalophlebitis tanısı konulabileceğini ifade etmektedirler. Araştırma sırasında omphalophlebitis'li 8 olgunun 7' sinde ultrasonografik olarak tanı konulabildi. Bu olgularda vena'nın çapı transversal kesitlerde ortalama 2 mm civarında ve lümen irinli içeriğe bağlı olarak hiperekoik görüntülendi.



Brien ve ark (28), omphalophlebitis'e bağlı olarak gelişen karaciğer apselerinin, ultrasonografik olarak teşhisinin yapılamadığını belirtmektedirler. Araştırma sırasında omphalophlebitis tanısı konulan iki buzağıdan birisinde postmortem muayenede, diğerinde operasyon sırasında karaciğer apsesi ile karşılaşıldı. Kapsulalarının çapı ortalama 3 mm civarında idi. Her iki olguda da ultrasonografik muayenede apseler görüntülenemedi.

Staller ve ark (16), omphalophlebitis olgularında sonografik bulgular ile operasyon ya da post-mortem muayene bulguları arasında % 90'lık bir uyum olduğunu belirtmektedirler. Çalışma sırasında bu uyum % 88 olarak saptandı.

Heideman ve ark (25), göbek lezyonlu olgularda intraabdominal yapışmaların ultrasonografide görüntülenmesinin zor olduğunu ancak operasyon sırasında veya post-mortem muayenede görülebileceğini ifade etmektedirler. Araştırmalarında intraabdominal yapışıklıkların , operasyon yada post-mortem muayene sonucunda olguların % 47'sinde belirlendiğini bu yapışıklıkların hiçbirisinin tanısının ultrasonografik olarak yapılamadığını vurgulamaktadırlar. Araştırmada, intraabdominal adhezyonlar ultrasonografik inceleme sırasında hiç bir olguda görüntülenemedi. Tanı post-mortem muayene ya da intraoperatif olarak konulabildi.

Kimi araştırmacılar (22, 25, 30, 31), ultrasonografinin göbek lezyonlu buzağılarda, uygun sağaltım seçeneğinin belirlenmesinde ve prognoz hakkında da değerli bilgiler verdiğini ifade etmektedirler. Çalışma sırasında ultrasonografi ile, intraumbilikal yapıların belirlenmesi; ekstraumbilikal lezyonların intraumbilikal bağlantısı olup olmadığının incelenmesi; göbek apselerinde apsenin yayılma durumunun saptanması ve fitik içeriğinin ayırt edilmesine ilişkin oldukça yararlı bilgiler elde edildi. Bu bulgular ışığı altında ciddi sayılabilecek herhangi bir problemle karşılaşılmadı.

Elde edilen bulgulara göre, ultrasonografinin buzağılarda ekstraumbilikal lezyonların tanısında ortalama % 96; intraumbilikal lezyonlarda % 82 oranında diagnostik potansiyele sahip olduğu belirlendi. Ancak, yeterli deneyim kazanılması için daha çok sayıda sağlıklı buzağı üzerinde inceleme yapılmasının gerekli olduğu kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

- Fischer J: Ueber den Nabel des Kalbes Sowie Einiger Anderer Haustiere Mit Beson Derer Berücksichtigung Seines Verhaltens bei de Geburt. Vet. Med. Dissertation, Bern, (1972).
- Cheli R: Le Infezioni Ombelicali Del Vitello. Clin. Vet (Milano) 91: 141 – 184, (1968).
- Görgül OS: Buzağılarda Göbek Lezyonları ve Tedavileri. S.Ü. Vet. Fak. Neonatal Buzağı Kayıpları Sempozyumu, 75 – 85, (1986).
- Noden DM, De Lahunta A: Umbilical Venous System. In: The Embriology of Domestic Animals. Ed: Noden,DM and De Lahunta,A, Williams and Wilkins, Baltimore/London. 258–259, (1985).
- Tillman H: Dei Wachende Frucht. In: Richter J, Götze R, Tiergeburt Shelfe. Verlag Paul Parey; Berlin und Hamburg, 3. Auflage, (1978).
- Wogt L: Über den bau des Nabelstranges Beim Kalb. Berlin . Tierärztliche Hoch schule. Diss, (1974).
- Stöber M: Kennzeichen, Anamnase, Grundregein der Untersuchungstechnik, Allgemeine Untersuchung; Altersbestimmung. In: Die Kilinische Untersuchung des Rindes. Ed: Rosenberger,G. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 3. Auflage, 80 – 82, (1990).
- Bortolami Red Vegetti A: Sull'evoluzione Strutturale del Cordane Ombelicale di Bos Taurus. Arch. Ital. Di Anat. Embr., 169–208, (1961).
- Baxter GM: Umbilical Masses in Calves: Diagnosis, Treatment and Complications. Comp. Cont. Educ. 11: 505–513, (1989).
- Dirksen G: Nabelent Zündung und Nabelabsze İn: Rosenberger, G. Krankheiter des Rindes. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 612–615, (1970).
- Rings,MD(1995):Umbilical Hernias, Umbilical Abscesses and Urachal Fistulas: Surgical Considerations. Vet. Clin. Of North. America Food Animal Practice 11,1, 137-148.
- Cotereau P: Les Maladies Infektieus Des Veaux, Dela Naissance Au Severage. Rev. Med. Vet. 12: 527–544, (1969).
- Savourin J: Essais de Chirurgie Ombelicale Sur le Jeuneveau. Bull. Mens. Soc. Vet. Prat. 52(79): 429 – 436, (1982):.
- Top W: Navela Andoenin Gen Bij. Kalveren Vlaams Diergeneesk. T. 46: 367 – 372, (1977).
- Rosenberger G: Kalberkrank Heiten İn: Buiatrik Verlag Schaper, Hannover, pp 24 – 25, (1979).
- Staller GS, Tulleners EP, Reef UB, Spencer PA: Concordance of Ultrasonographic and Physical Findings in Cattle with an Umbilical Mass or Suspected to Have Infection of the Umbilical Cord Remnants; 32 cases (1987–1989). J.A.V.M.A. 206(1): 77 – 81, (1995).
- Belge A, Bakır B, Atasoy N, Alkan İ: Buzağılarda Göbek Lezyonları. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg. 7(1-2): 14–17, (1996).
- Benesch F: Lehrbuch der Tierärztlichen Geburtshilfe und Gynakologie.Schwarzenberg Wien und Innsbruck 203–204, (1984).
- Figueiredo LJ: Nabelentzündung Beim Kalb: Klinische Untersuchung, Prognostik und Chirurgische. Abklärung Sowie Post Operativen Verlauf. Hannover, Tierarzl. Hochsch. Diss, (1983).
- Edwards B: Clinical Observations of Umbilical Pathology in N'dama Calves in Gabon, Bull. Of Anim. Healthy and Production in Africa, 49(31): 209 – 211, (1992).
- Trent AM, Smith DF: Surgical Management of Umbilical Masses with Associated Umbilical Cord Remnant Infections in Calves.. J.A.V.M.A. 158(12): 1531 – 1534, (1984).
- Craig DR, Kelton DF, Dietze AF: Ultrasonographic Diagnosis and Surgical Management of Umbilical Masses in Calves, Proceedings of 14<sup>th</sup> World Congress on Diseases of Cattle II. 1195-1200, (1986).
- Reef VB, Collatos C, Spencer PA: Clinical, Ultrasonographic and Surgical Findings in Foals with Umbilical Remnant Infections. J.A.V.M.A. 195(1): 69-72, (1989).
- Watson E, Mahafey MB: Ultrasonography of the Umbilical Structures in Clinically Normal Calves, Am. J. Vet. Res. 55(6): 773–780, (1994).

25. Heidemann A, Grunert E: Ultrasonography as diagnostic aid for the Evaluation of Umbilical Inflammation in Neonatal Calves, *Practische Tierarzt.* 76(9): 743- 46, (1995).
26. Lischer CJ, Steiner A: Ultrasonography of Umbilical Structures in Calves. Part I. Ultrasonographic Description of Umbilical Involution in Clinically Healthy Calves. *Schweiz Arch. Tierheilk.* 135: 221-230, (1993).
27. Lischer CJ: Sonograpische Darstellung der Nabel Involution Beim Kalb. *Med. Vet. Diss. Zürich,* (1991).
28. Brien RT, Forrest LJ: A Retrospective Study of Umbilical Sonography in Calves. *Veterinary Radiology and Ultrasound.* 37(1): 63-67, (1995).
29. Lischer CJ, Steiner A: Ultrasonography of Umbilical Structures in Calves. Part II. Ultrasonography, Diagnosis and Treatment of Umbilical Disease *Schweiz Arch. Tierheilk,* 136: 227-241, (1994).
30. Collatos C, Reef VB, Richardson DW: Umbilical Cord Remnant Abscess in Yearling Colt. *J.A.V.M.A.* 195(9): 1252-1254, (1989).
31. Steiner A, Fluckiger M, Oertle C, Regi G: Disaeses of the Urachus in Calves, Clinical and Sonographic Findings Therapy and Prognosis. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 132(4): 187-195, (1990).

**Yazışma Adresi:**

Ali Belge  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Cerrahi Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

**Not:** Doktora tezinden özetlenmiş ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu (Proje No: 96-VF-030) ve M.P.M.(Proje No. 1996/4) tarafından desteklenmiştir.

# Sıçanlarda implantasyonda endometriyum dokusunun hücresel ve sıvısal savunma sistemi hücreleri üzerinde histokimyasal ve histometrik araştırmalar I. Hücresel savunma sistemi hücreleri

Ahmet Koç Mehmet Kanter

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu çalışma, implantasyonda sıçan endometriyum dokusunun hücresel savunma sistemi hücrelerinin dağılımları ve yoğunluklarının histokimyasal ve histometrik yöntemlerle belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışmada, 42 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlardan alınan uteruslardan hazırlanan kriyostat kesitlere, alfa naftil asetat esteraz pozitif hücreleri belirlemek için ANAE enzim boyaması yapıldı. T-lenfositlerin ve uterus doğal öldürücü hücrelerinin (uNK'ların), implantasyonun ilk üç gününde desidual alan içinde gittikçe arttığı; endometriyumda ise, desidual alana göre daha az olan bu hücrelerin sayısının üçüncü günde desiduadaki hücre sayısına yakın bir oranda artış gösterdiği gözlemlendi. İmplantasyonun dördüncü gününden itibaren endometriyumda azalmaya başlayan bu hücrelerin sayılarında, altıncı günde yeniden şekillenen endometriyumla birlikte bir artışın olduğu görüldü. İmplantasyonda endometriyumda bulunmayan makrofajların miyometriyumda oldukça fazla sayıda olduğu tespit edildi. Bu çalışmada, endometriyum dokusunun hücresel savunma sistemi hücrelerinin implantasyonun farklı günlerine göre değişik dağılımlar ve yoğunluklar gösterdiği tespit edildi. Maternal immün tepkinin baskılanarak fötüs'un canlılığını sürdürmesinde, diğer bazı faktörlerin (genetik ve hormonal) yanı sıra implantasyon sürecinde endometriyum dokusunun savunma sistemi hücrelerinin dağılımlarında meydana gelen değişimlerinde etkili olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Sıçan, Endometriyum, İmplantasyon, Hücresel savunma hücreleri.

## Investigation of the cellular and humoral immune system cells in the endometrium tissue of the rat with histochemical staining and histometric methods during implantation I. Cellular immune system cells

**Abstract:** This study was performed to investigate the distribution and density of the cellular immune system cells in the endometrium tissue of the rat with histochemical staining and histometric methods during implantation. Forty-two female Wistar albino rats were used. The sections cut using a cryostat microtome were stained with the Acid  $\alpha$ -Naphthyl Acetate Esterase in order to observe ANAE positive cells. The number of lymphocytes and uterine natural killer cells increased in desidual area during the first three days of the implantation. The number of these cells in endometrium was less than that in desidual area but, they became equal at the end of third day of implantation. The number of these cells appeared less on the fourth day of implantation but with the growth of endometrium it increased again by sixth day of implantation. Macrophages that were not found in endometrium at implantation were abundantly detected in myometrium. In this study, the distribution and density of the cellular immune system cells in the endometrium tissue during implantation, were determined. It was concluded that in the suppression of the maternal immune response to allow fetus survive, the changes in the distribution of immune system cells in endometrium during implantation may be important besides other factors such as genetically and hormonal determinants.

**Key Words:** Rat, Endometrium, Implantation, Cellular defence cell.

### GİRİŞ

İmplantasyon reaksiyonunun başlamasından sorumlu olaylar oldukça karışıktır. Bu reaksiyonun pek

çok yönünün, yangı olayları veya yabancı bir cisme karşı dokuların gösterdiği yanıtla benzer olduğu savunulmaktadır. Blastosis'e karşı oluşan ilk reaksiyonlar arasında, vasküler permeabilitenin artması,

stromadaki ödem ve karakteristik yangı reaksiyonları sayılabilir. Diğer bir yangı benzeri reaksiyon ise, kandan dokuya monosit ve lökositlerin göçmesi ile immün yanıtta bir artışın olmasıdır. İmplantasyon sürecinde blastosist'in yıkılmamasında diğer bazı faktörlerin yanı sıra immün sistem hücrelerinin de önemli görevleri olduğu söylenmektedir (1).

Memelilerde yapılan çalışmalarla, immün sistemi gelişmiş annelerde meydana gelen gebelik olayının başarıyla sürdürülmesini açıklayan pek çok hipotez ortaya atılmıştır (2). Bunlardan en popülerleri, uterustaki immün tepkinin baskılanarak fötüs'ün canlı kalabilmesini sağlayan mekanizmaları açıklayan teoridir. Embriyolar, gebelik boyunca kemik iliği kökenli hücrelerden olan maternal doğal öldürücü hücrelerin (NK) ve gebeliğin ortalarına kadar da sitotoksik T-lenfositlerin öldürücü etkilerine karşı dirençlidirler (3, 4).

Embriyonik dokular, fetal hücreler ve desidua hücrelerden salgılanan farklı kimyasal maddeler de, lenfositlerin fötüs'a karşı afinitesini azaltarak anneye ait immün tepkinin baskılanmasına yardımcı olur. Ayrıca, desidua hücrelerinin fötüs'a karşı sitotoksik T-lenfositlerin gelişimini inhibe ederek bir tampon görevi görmesi de yukarıdaki hipotezi desteklemektedir. Bunlardan başka, makrofajların salgılanan prostaglandinler (özellikle PGE<sub>2</sub>) aracılığı ile yardımcı T-lenfositlerinden salgılanan interleukin-2 (IL-2) üretiminin inhibe edilmesi ya da supresör T-lenfositlerin aktive edilmesi gibi olaylar, immün tepkinin baskılanmasında rol alan mekanizmalar arasında kabul edilmiştir (5, 6). Ayrıca, sıçan desidua hücrelerinin mikrozoamlarının çoğunlukla PGE<sub>2</sub> ürettiği ortaya konulmuştur (5).

Bu çalışmada, implantasyonda endometriyum dokusunda görülen hücrel savunma sistemi hücrelerinin dağılımı ve yoğunluklarının histokimyasal ve histometrik yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 3 aylık 42 adet Wistar Albino dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta 7 adet olmak üzere 6 farklı gruba ayrıldı. Mallenby ve ark. (7) 'nın kullandıkları metoda göre vaginal smear'le östrus döneminde oldukları belirlenen dişi sıçanlar, erkek sıçanlarla aynı kafese bırakıldı. Ertesi gün erkek sıçanların yanından alınan dişilerden tekrar vaginal smear örnekleri alındı. Smear'de yaygın şekilde spermatozoon görülen hayvanlar gebeliğin birinci gününde kabul edildi (8, 9).

Gebe kalan hayvanlar, implantasyonun 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. günlerinde yüksek doz eter ile uyutularak dekapite edildi. Bu hayvanların uteruslarından alınan dokular, alfa naftil asetat esteraz (ANAE) enzim boyama yöntemi (10) ile pH 7.2' de boyandı. Aynı inkübasyon solüsyonuna 1.5 mg/ml oranında sodyum florür (NaF) ilave edilerek, makrofajlarda görülen diffuz boyama inhibe edildi. Böylece makrofajlar, T-lenfositlerden ve doğal katil hücrelerden kesin olarak ayırt edildi (11).

İmplantasyonun farklı günlerinde endometriyumda bulunan ANAE pozitif T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin semikantitatif yöntemle belirlenen dağılımları Tablo 1'de verildi.

## BULGULAR

Hazırlanan histolojik kesitlerde, uterusun endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum olmak üzere üç ana katmandan oluştuğu; ayrıca, uterusu kan damarlarının girdiği mezometriyal bölge ile bunun karşısında yer alan antimezometriyal bölgenin bulunduğu tespit edildi. Kesitlerde, Alfa Naftil Asetat Esteraz (ANAE) pozitif hücreleri belirlemek için kullanılan inkübasyon solüsyonu ile T-lenfositler, doğal öldürücü hücreler ve makrofajların pozitif reaksiyon verdiği, fakat inkübasyon solüsyonuna sodyum florür (NaF) ilave edildiğinde ise, T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin pozitif reaksiyon vermesine karşın, makrofajların pozitif reaksiyon vermediği gözlemlendi (Resim 1, 2). Preparatlarda, uterusun lamina epitelyalisi oluşturan hücreleri ile bez epitel hücrelerinin apikal kısımlarında ANAE pozitif granüllerin bulunduğu; ayrıca NaF ilave edilmeden hazırlanan inkübasyon solüsyonu ile yapılan boyamalarda ise bu granüllerin daha koyu boyandıkları tespit edildi.

### *İmplantasyonun birinci günü*

Gebeliğin beşinci gününe rastlayan implantasyonun ilk gününde, uterus lumenini döşeyen lamina epitelyalisin etrafında ve daha çok antimezometriyal bölgede olmak üzere bağ dokusu hücrelerinden olan fibroblastların farklılaşmasıyla oluşan desidua hücrelerinin bir kaç sıra halinde desiduaı oluşturmaya başladığı gözlemlendi. Uterus bezlerinin ise daha çok antimezometriyal bölgede bulunduğu tespit edildi. ANAE pozitif T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin daha çok implantasyonun birinci gününde oluşan desidua alan içinde dağınık bir şekilde görüldüğü ve bu alanın dışında kalan endometriyum ile miyometriyumda ise bu hücrelerin daha az sayıda bulunduğu saptandı. ANAE pozitif hücrelerden T-lenfositlerin, sitoplazmanın büyük kısmını dolduran ve metil green boyası ile homojen olarak yeşile boyanan iri bir çekirdeğe sahip olduğu

gözlemlendi. Bu hücrelerin sitoplazmalarında bir veya birden fazla kahverenginin değişen tonlarında boyanan ANAE pozitif granüllerin, çekirdek ile hücre zarı arasındaki sitoplazmada genellikle bir yay şeklinde dizildikleri, bazen de bu granüllerin sitoplazmanın değişik bölgelerinde düzensiz olarak yerleştikleri görüldü (Resim 3).

Diğer bir pozitif hücre türü olan doğal öldürücü hücrelerin, sitoplazmalarının bir kısmını dolduran ve homojen olarak yeşile boyanan bir çekirdeğe sahip olduğu gözlemlendi. Bu hücrelerin granüllerinin, T-lenfositlere göre daha açık ve heterojen boyandığı ve birden çok irili sabun köpüğü tarzında granüllere sahip olduğu saptandı. Bazı örneklerde, doğal öldürücü hücrelerin çekirdeklerinin bir kısmının veya tamamının bu granüller tarafından örtüldüğü belirlendi. Ayrıca, bu hücrelerin mezometriyal üçgende fazla sayıda kümeler oluşturduğu, miyometriyumda ise az sayıda olmak üzere damarlar çevresinde bulunduğu gözlemlendi. Sodyum florür içermeyen inkübasyon solüsyonu ile yapılan boyamalarda pozitif reaksiyon veren makrofajların, implantasyonun birinci günü de dahil diğer günlerinde de endometriyumda bulunmadığı tespit edildi. Bu hücrelerin doğal öldürücü hücrelerde olduğu gibi özellikle mezometriyal üçgende çok sayıda kümeler oluşturduğu, miyometriyumda ise bu hücrelerin damarlar çevresinde bulunduğu görüldü. Sitoplazmik uzantılara sahip olan makrofajların açık yeşile boyanan çekirdeklerinin, yuvarlaktan mekiğe kadar değişen şekillerde görüldüğü saptandı. Bu hücrelerin sitoplazmalarının diğer pozitif hücrelerde olduğu gibi taneekli yapı yerine diffuz olarak pozitif reaksiyon verdiği gözlemlendi (Resim 4).

#### *İmplantasyonun ikinci günü*

Uterus lumenini döşeyen lamina epitelyalis etrafında ve daha çok antimezometriyal bölgede olmak üzere desidüadaki artışın birinci güne göre daha belirgin olduğu gözlemlendi. Antimezometriyal bölgede bulunan uterus bezlerinin sayılarında bir artışın olmadığı tespit edildi. Desidüanın genişlediği ve bu alan içinde ANAE pozitif T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin sayılarında artış olduğu gözlemlendi. Ancak bu alanın dışında kalan endometriyum ve miyometriyumda ise bu hücrelerin daha az sayıda bulunduğu saptandı (Resim 5). İmplantasyonun birinci gününe göre doğal öldürücü hücreler ve makrofajların, mezometriyal üçgende oldukça az bulunduğu; miyometriyumda ise damarlar çevresinde bulunan bu hücrelerin sayısında bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi (Resim 6).

#### *İmplantasyonun üçüncü günü*

İmplantasyonun ikinci gününe göre desidüalizasyonun endometriyumun orta kısımlarına doğru ışınsal bir şekilde ilerlediği görüldü. Ayrıca, antimezometriyal bölgede bulunan desidüanın ise

miyometriyuma doğru iyice ilerlemiş olduğu gözlemlendi. Antimezometriyal bölgede yerleşmiş olan uterus bezlerindeki artışın fazla sayıda olduğu belirlendi (Resim 7). Desidüanın genişlemesine paralel olarak ANAE pozitif T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin sayılarının artmaya devam ettiği gözlemlendi. Bu hücrelerin, desidüal alanla birlikte endometriyumun her tarafında yaygın olarak bulunduğu görüldü. İmplantasyonun ikinci gününe göre T-lenfositler, doğal öldürücü hücreler ve makrofajların miyometriyumdaki sayılarında önemli bir değişikliğin olmadığı saptandı (Resim 8).

#### *İmplantasyonun dördüncü günü*

Antimezometriyal bölgede genişlemesi devam eden desidüanın endometriyumun geri kalan kısmıyla belirgin bir şekilde ayrıldığı saptandı. Mezometriyal bölgede ise desidüanın, miyometriyuma doğru iyice yaklaştığı gözlemlendi. İmplantasyonun üçüncü gününe kadar normal yapısında görünen uterus lumeninin, implantasyonun dördüncü gününde içinde tek tük kan damarlarının şekillenmeye başladığı desidüal alan içinde küçülmeye başladığı görüldü. Antimezometriyal bölgede desidüanın dışında kalan ve oldukça dar bir alan oluşturan endometriyumdaki bezlerin sayılarının belirgin bir şekilde azaldığı tespit edildi (Resim 9). İmplantasyonun dördüncü gününde, ANAE pozitif T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelere desidüal alan içinde nadiren rastlandı. Desidüanın genişlemesine bağlı olarak endometriyumun daraldığı ve bu bölgedeki pozitif hücrelerin sayısının implantasyonun üçüncü gününe göre azaldığı tespit edildi. Ancak bu hücrelerin, daralan endometriyum'un birim alanındaki sayılarında bir artışın olduğu belirlendi. İmplantasyonun üçüncü gününe göre ANAE pozitif T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin miyometriyumdaki sayılarında önemli bir artışa rağmen, bu alandaki makrofajların sayılarında herhangi bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi (Resim 10).

#### *İmplantasyonun beşinci günü*

Sayıları oldukça artan kan damarları ile birlikte desidüal yapının iyice ortaya çıktığı implantasyonun beşinci gününde desidüanın, endometriyumun geri kalan kısmından yeniden şekillenen bir lumen ile belirgin bir şekilde ayrıldığı tespit edildi. Endometriyumda seyrek olarak bulunan bezlerden köken alarak şekillenen epitel hücrelerinin oluşan bu yeni uterus lumeni etrafında lamina epitelyalisi tekrar oluşturmaya başladığı saptandı (Resim 11). ANAE pozitif T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin, implantasyonun dördüncü gününde olduğu gibi desidüal alan içinde çok nadir görüldüğü gözlemlendi. Ancak, endometriyumun implantasyonun bir önceki gününe göre çok daraldığı ve bu bölgedeki pozitif hücrelerin sayılarında azalmanın devam ettiği tespit edildi. T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin miyometriyumdaki sayılarında artışın devam etmesine

karşın, bu alandaki makrofajların sayılarında bir azalmanın olduğu belirlendi (Resim 12).

#### İmplantasyonun altıncı günü

Gebeliğin onuncu gününe rastlayan implantasyonun son gününde, desidua içinde bulunan lumenin iyice küçüldüğü görüldü. Antimezometriyal bölgede endometriyumun yeniden oldukça genişlediği, desidua ile endometriyum arasında bulunan lumenin gittikçe büyüdüğü ve lamina epitelyalisi oluşturan epitel hücrelerinin daha da belirginleştiği gözlemlendi. Bu alandaki uterus bezlerinin, yaklaşık implantasyonun ilk günündeki sayısına ulaştığı saptandı (Resim 13). ANAE pozitif T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin, implantasyonun önceki iki gününde olduğu gibi desidual alan içinde çok az sayıda bulunduğu gözlemlendi. Fakat bu hücrelerin, endometriyumun iyice genişlemesine bağlı olarak sayılarının oldukça arttığı tespit edildi. T-lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin miyometriyumdaki sayılarında artışın devam etmesine karşın, bu alandaki makrofajların sayılarında önemli bir değişikliğin olmadığı belirlendi (Resim 14).

**Tablo 1.** İmplantasyonun farklı günlerinde endometriyumdaki ANAE pozitif hücrelerin dağılımı.

Hücreler	İmplantasyon Günleri					
	1	2	3	4	5	6
T-lenfosit	+	++	+++	++	+	+++
Doğal Öldürücü Hücre	++	+++	++++	+++	++	++++

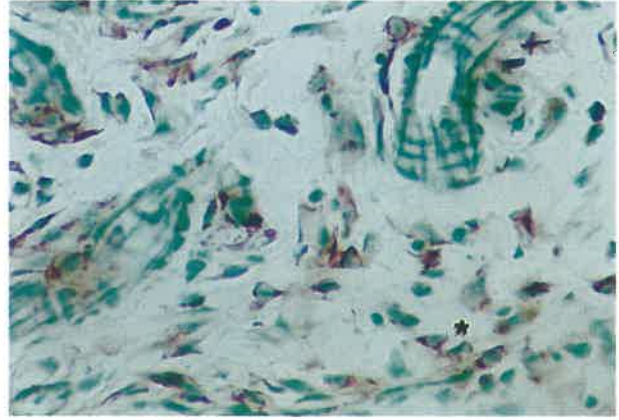
+: az ++ : orta +++ : fazla ++++ : çok fazla

#### TARTIŞMA VE SONUÇ

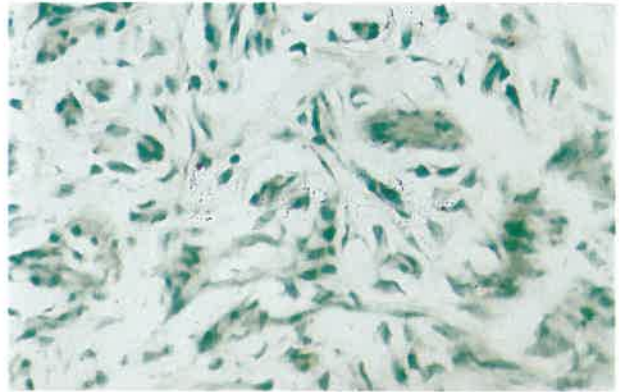
Yeh ve ark. (3) ile Vassiliadou ve Bulmer (12), insanlarda monoklonal antikorlar kullanarak yaptıkları çalışmalarda, implantasyon sürecinde, endometriyumda belirlenen lenfositlerin % 70'ini sitotoksik T-lenfositlerin oluşturduğunu, bu hücrelerin de genellikle desidual alan içinde yayıldığını ve küçük topluluklar halinde endometriyal bezlerin çevresinde yerleştiklerini tespit etmişlerdir. Kabawat ve ark. (13) ise, insanlarda yaptıkları çalışmada, implantasyon sürecinde T-lenfositlerin, desidual alanda oldukça az bulunduğunu, endometriyumda ise eşit bir dağılım gösterdiklerini bildirmişlerdir. De ve ark. (14), farelerde yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada makrofaj ve lenfositlerin sayısında, implantasyonun ikinci gününde birinci güne göre desidual alan içinde ve endometriyumda artış olduğunu bildirmektedirler. İmplantasyonun üçüncü gününde ise, antimezometriyal bölgedeki desidual alanın büyümesiyle birlikte endometriyum'un geri kalan derin bölgelerinde ve miyometriyumda bu hücrelerin sayılarının azaldığı, desidual alan içinde ise çok ender görüldükleri

belirtilmektedir. Üçüncü günde gözlenen bu azalmanın dördüncü günde daha da belirginleştiği bildirilmektedir. İmplantasyonun beşinci gününde makrofaj ve lenfositlerin oldukça azalmış olmasına karşın, gebeliğin ilerleyen günlerinde antimezometriyal bölgede endometriyumun yeniden şekillenmesiyle, endometriyum ve miyometriyumda bu hücrelerin sayılarının tekrar arttığı belirtilmektedir (14).

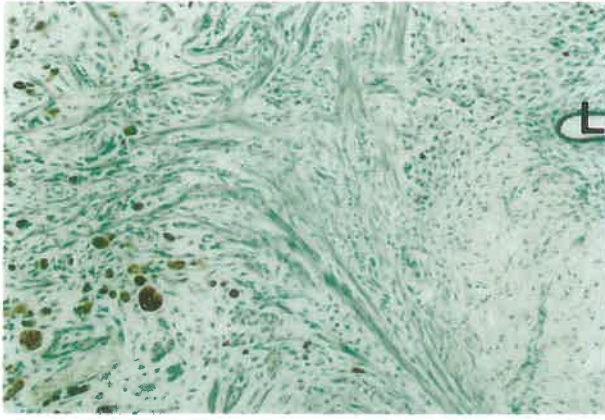
Lea ve Clark (15), sıçanlarda yaptıkları araştırmada, preimplantasyonda T-lenfosit ve makrofajların daha çok endometriyum ve miyometriyumda yerleştiği, implantasyondan bir gün önce her iki hücre türünün de endometriyumun yüzeysel bölgelerinden derin bölgelerine göçtüğü ve implantasyonun erken dönemlerinde T-lenfosit ve makrofajların hiç birisinin desidual alan içinde bulunmadığını bildirmektedirler.



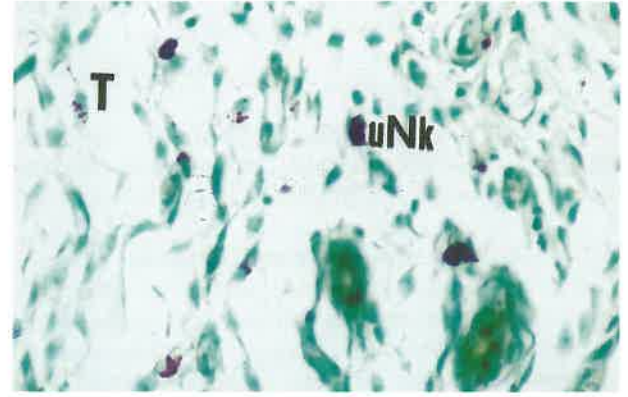
**Resim 1.** Mezometriyal üçgende sodyum florür (NaF) içermeyen inkübasyon solüsyonu ile yapılan boyamada makrofajların (\*) görünümü. ANAE, X 360.



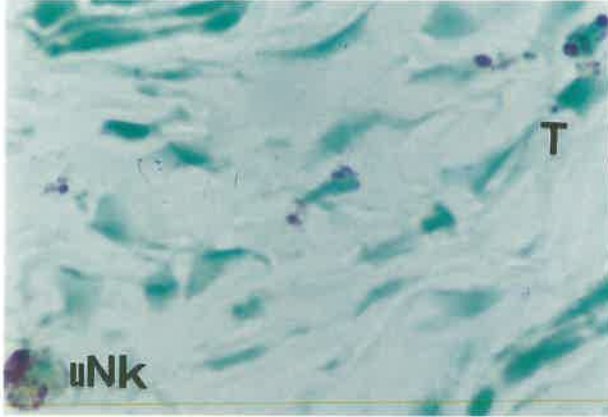
**Resim 2.** NaF ilave edilerek hazırlanan inkübasyon solüsyonu ile yapılan boyamada makrofajların reaksiyon vermediği mezometriyal üçgenin görünümü. Kd: Kan damarı. ANAE, X 360.



**Resim 3.** Mezometriyal üçgende lokalize olan uNK'ların görünümü. Da: Desidual alan, L. Lumen. ANAE, X 90.



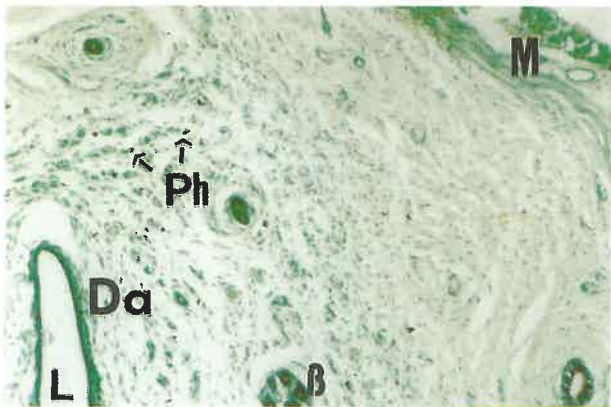
**Resim 6.** Desidual alanda lokalize olan T-lenfositlerin (T) ve uNK'ların görünümü. LE: Lamina epitelyalis, B: Bez. ANAE, X 180.



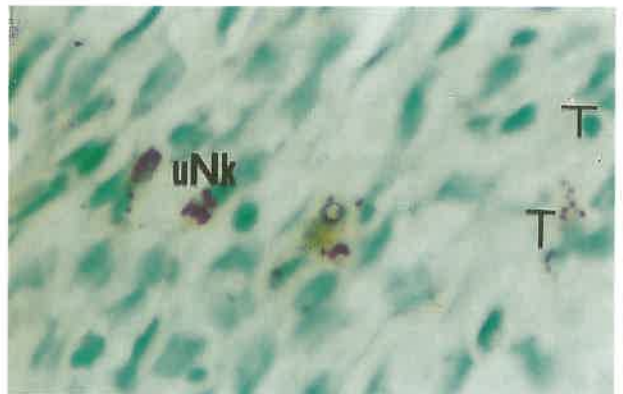
**Resim 4.** T-lenfositlerin (T) ve uNK'ların endometriyumdaki görünümü. B. Bez, ANAE, X 360.



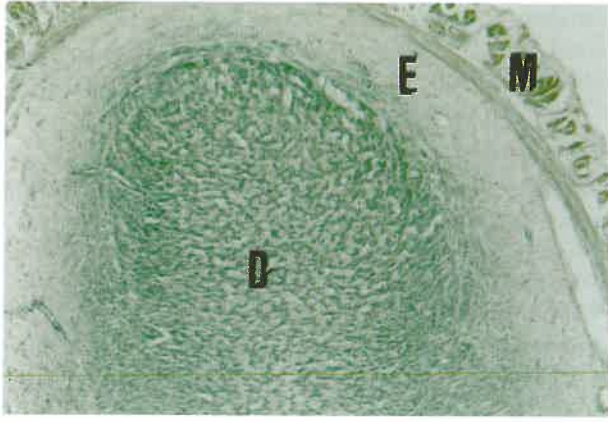
**Resim 7.** Antimezometriyal bölgedeki desidual alanda (Da) lokalize olan pozitif hücreler (Ph). M: Miyometriyum, L. Lumen, B: Bez. ANAE, X 90.



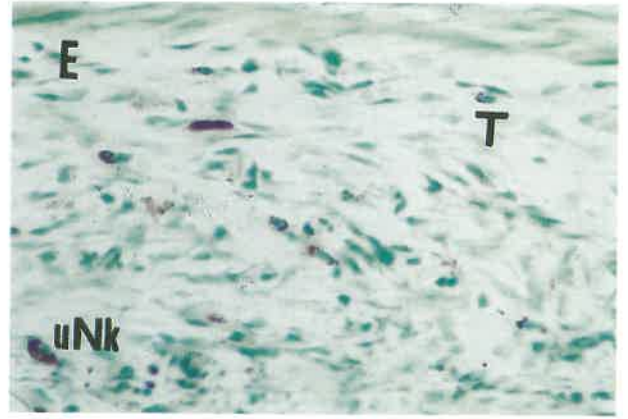
**Resim 5.** Antimezometriyal bölgedeki desidual alanın (Da) görünümü. Ph: Pozitif hücre, L: Lumen, M: Miyometriyum, B: Bez. ANAE, X 90.



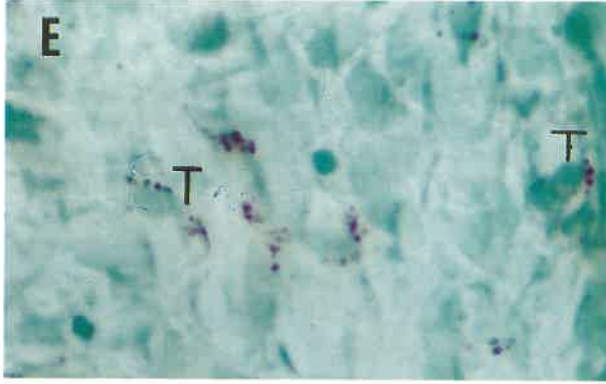
**Resim 8.** Desidual alan içindeki T-lenfositlerin ve uNK'ların görünümü. ANAE, X 720.



**Resim 9.** İmplantasyonun dördüncü günündeki antimezometriyal bölgede uterusun görünümü. L: Lumen, E: Endometriyum, D: Desidua, M: Miyometriyum, Kd: Kan damarı. ANAE, X 36.



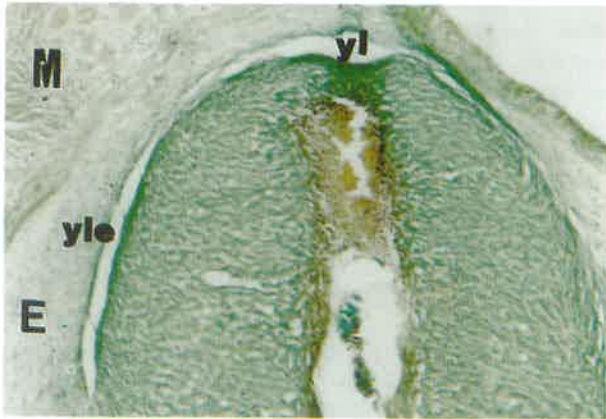
**Resim 12.** Endometriyum (E) ve Miyometriyumdaki (M) T-lenfositlerin (T) ve uNK'ların görünümü. ANAE, X 360.



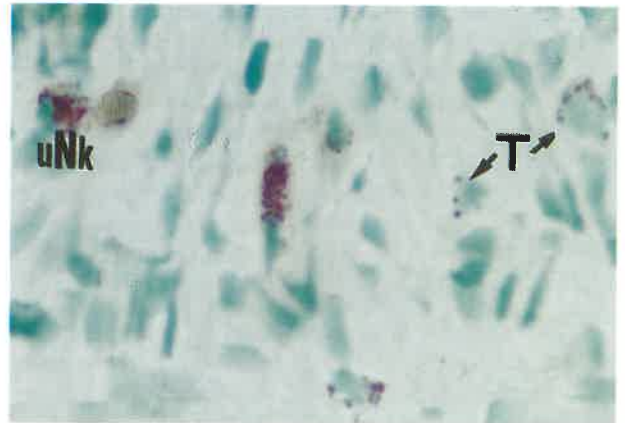
**Resim 10.** Endometriyum (E) ve Miyometriyum'daki (M) T-lenfositlerin (T) ve uNK'ların görünümü. ANAE, X 360.



**Resim 13.** İmplantasyonun altıncı gününde uterusun görünümü. L: Lumen, yL: Yeniden oluşan lumen, D: Desidua, E: Endometriyum, B: Bez. ANAE, X 36.



**Resim 11.** İmplantasyonun beşinci gününde antimezometriyal bölgedeki desidual alanla birlikte yeniden oluşan lumenin (yL) ve lamina epitelyalis'in (yLE) görünümü. E: Endometriyum, Kd: Kan damarları, M: Miyometriyum. ANAE, X 36.



**Resim 14.** Endometriyumdaki pozitif T-lenfositlerin (T) ve uNK'ların görünümü. ANAE, X 720.



Sıçanlarda yapılan bir çalışmada T-lenfositleri, gebeliğin dördüncü gününde endometriyumda seyrek olarak bulunurken, beşinci ve altıncı günlerde desidual alanla birlikte endometriyumda yoğunlaşmış olduğu ve yedinci günde ise implantasyon sürecinin ilerlemesine bağlı olarak bu hücrelerin desidual alan içinde kaybolduğu, endometriyumdan miyometriyuma doğru geçtikleri ve bu bölgedeki sayılarında azalma olduğu bildirilmektedir (16).

Bu çalışmada, implantasyonun erken dönemlerinde T-lenfositlerdeki artışın daha çok desidual alanda olduğu ve daha az sayıda bulunan bu hücrelerin endometriyumda eşit dağılım göstermesi Lea ve Clark (15)' in bulgularıyla zıtlık göstermektedir. Aynı bulgular, Kabawat ve ark. (13)'ün çalışmalarında belirttikleri implantasyonun erken dönemlerinde T-lenfositlerin endometriyum'da eşit dağılım göstermesi bulgusuyla benzerlik, bu hücrelerin desidual alanda az bulunması bulgusuyla da zıtlık oluşturmaktadır. Yapılan bu araştırma, Noun ve ark. (16)'nın sıçanlarda, De ve ark (14)'ün farelerde yaptıkları çalışmalarda implantasyonun erken dönemlerinde T-lenfositlerin desidual alanla birlikte endometriyumda arttığı, ilerleyen günlerde ise bu hücrelerin sayısının azaldığı bulgularıyla paralellik göstermektedir. Ancak bu çalışmada, T-lenfositlerin azalışının implantasyonun dördüncü gününden itibaren başlamasına karşın, yukarıdaki çalışmalarda bu hücrelerdeki azalmanın üçüncü günden itibaren başladığı bildirilmiştir.

Bu çalışma, Yeh ve ark. (3) ile Vassiliadou ve Bulmer (12) insanlarda yaptıkları çalışmalarda T-lenfositlerin, endometriyumda bezler çevresinde kümeler oluşturması bulgusuyla da farklılık göstermektedir. Peel ve ark (17), uterus doğal öldürücü hücrelerle (uNK) ilgili olarak farelerin endometriyumunda yaptıkları çalışmada, implantasyon sürecinde bu hücrelerin sayısında artma olduğunu bildirmektedirler. Head ve ark. (18), sıçanlarda yapılan bir çalışmada, uNK'ların sayısının implantasyon'un ikinci gününde desidual alan içinde az bulunduğunu bildirmişlerdir. Tarachand (19) ise, fare ve sıçanlarda yaptığı çalışmada, implantasyon'un birinci gününde, uNK'ların desidual alanla birlikte bütün endometriyum boyunca görüldüğünü, bugünden sonra bu hücrelerin desidual alanda kaybolduğunu göstermişlerdir. King ve Loke (20) ise, sıçanlarda implantasyonun ikinci gününde uNK'ların sayısının desidual alanla birlikte endometriyumda arttığını bildirmektedirler.

Bu çalışmada, implantasyonun dördüncü ve beşinci günlerinde uNK'ların azalması Peel ve ark. (17)'nin bulgularıyla zıtlık, implantasyonun diğer günlerinde artması bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada implantasyonun ilk iki gününde uNK'ların, desidual alan ve endometriyumda artması King ve Loke (20)'nin bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Aynı bulgular, Tarachand (19)'ün çalışmalarında belirttiği implantasyonun ilk gününde uNK'ların artışı verisiyle benzerlik, bu hücrelerin

desidual alanda birinci günden sonra kaybolması ve Head ve ark. (18)'nin implantasyonun ikinci gününde uNK'ların desidual alanda az bulunması bulgularıyla da uyumsuzluk içindedir.

Hunt (6) farelerde, Kachkache ve ark. (21) ise sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda, erken gebelikte makrofajların endometriyumda daha çok lamina epitelyalis'in altında dağılmış olduğunu, implantasyondan itibaren ise, endometriyumun daha derin kısımları ile miyometriyumun sirküler ve longitudinal kasları arasında bulunduğunu göstermişlerdir. Fareler üzerinde yapılan immunohistokimyasal bir çalışmada, makrofajlara gebeliğin beşinci gününde endometriyumda oldukça az rastlanırken, bu hücrelerin desidual alan içinde bulunmadığı bildirilmiştir (22).

Knisley ve Weitlauf (23), farelerde yaptıkları çalışmada, makrofajların, gebeliğin birinci gününde endometriyumda çok az görülmesine karşın, sekizinci gününde oldukça fazla sayıda bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Tachi ve Tachi (24), makrofajların implantasyonun ilk günlerinde antimezometriyal bölgede lamina epitelyalis çevresinde şekillenmeye başlayan desidual alanın etrafında sıralandıklarını, ancak bu desidual alan içinde bulunmadıklarını bildirmişlerdir. Brandon (25), monoklonal antikorlar kullanarak fare ve sıçanlarda yaptığı çalışmada, implantasyonun ikinci gününde makrofajların antimezometriyal bölgedeki desidual alan içinde seyrek bulunduğunu belirtmektedir.

Bu çalışmada, Yalçın (26)'ın sıçanlarda östrus siklusunda endometriyum'da yaptığı ANAE enzim boyamasında olduğu gibi implantasyon boyunca endometriyumda makrofajlar tespit edilemediğinden bulgularımız yukarıdaki literatür bulgularıyla uyumsuzluk içindedir. Redline ve Lu (27), implantasyon sürecinde fare ve sıçanlarda makrofajların, desidual alan içinde bulunmadığını, ancak bu alanın dışında kalan endometriyum ile özellikle burada bulunan bezler çevresinde ve miyometriyumda bol miktarda bulunduğunu belirtmektedirler. De ve Wood (28), farelerde immunohistokimyasal bir çalışmada makrofajların, uterusun antimezometriyal bölgesinde implantasyonun üçüncü ile gebeliğin onuncu günlerinde miyometriyumda daha fazla olmasına karşın, endometriyumda daha az sayıda bulunduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada, sodyum florür içermeyen inkübasyon solüsyonu ile yapılan boyamalarda pozitif reaksiyon veren makrofajların, implantasyonun bütün günlerinde endometriyumda bulunmadığı, implantasyonun ilk gününde ise miyometriyumda damarlar çevresinde yer aldığı tespit edildi. Bu hücrelerin miyometriyumdaki sayılarında, implantasyonun ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde birinci güne göre bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi.

İmplantasyonun beşinci gününde miyometriyum'daki bu hücrelerin sayısında azalmanın ve altıncı gününde ise makrofajlarda önemli bir değişikliğin olmadığı saptandı. Bu çalışmada, miyometriyumda özellikle kaslar arasındaki damarlar çevresinde bol miktarda bulunan ve implantasyonun beşinci ve altıncı günlerinde azalmaya başlayan makrofajlarla ilgili bulgularımız Redline ve Lu (27) ile De ve Wood (28)' un bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak yapılan çalışmada, endometriyum dokusunun hücrel savunma sistemi hücrelerinin implantasyonun farklı günlerine göre değişik dağılımlar ve yoğunluklar gösterdiği tespit edildi. Maternal immün tepkinin baskılanarak fötüs'un canlılığını sürdürmesinde, diğer bazı faktörlerin (genetik ve hormonal) yanı sıra implantasyon sürecinde endometriyum dokusunun savunma sistemi hücrelerinin dağılımlarında meydana gelen değişimlerinde etkili olabileceği sonucuna varıldı. Böylece, endometriyum'daki hücrel savunma sistemi hücrelerinin sayı ve dağılımlarındaki değişimler ile yukarıda bahsedilen konular arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

#### KAYNAKLAR

- Finn CA, Pope MD: Infiltration of Neutrophil Polymorphonuclear Leukocytes into the Endometrial Stroma at the Time of Implantation of Ova and the Initiation of the Oil Desidual Cell Reaction in Mice, *J. Reprod. Fert.* 91: 365-369, (1991).
- Croy BA, Wood W, King GJ: Evaluation of Intrauterine Immune Suppression During Pregnancy in a Species with Epitheliochorial Placentation, *J. Immunol* 139(4): 1088-1095, (1987).
- Yeh CJG, Bulmer JN, Hs1 BL, Tian WT, Bittershaus C, İp SH: Monoclonal Antibodies to T Cell Receptor  $\gamma / \delta$  Complex React with Human Endometrial Glandular Epithelium, *Placenta* 11: 253-261, (1990).
- Hunt JS, Manning LS, Wood GW: Macrophages in Murine Uterus are Immunosuppressive, *Cellular Immunology*, 85: 499-510, (1984).
- Smárason AK, Gunnarsson A, Alfredson JH, Valdimarsson H: Monocytosis and Monocytic Infiltration of Desidua in Early Pregnancy, *J. Clin. Immunol.* 21: 1-5, (1986).
- Hunt JS: Current Topic, the Role of Macrophages in the Uterine Response to Pregnancy (Review), *Placenta* 11: 467-475, (1990).
- Mellanby J, Dwyer J, Hawkins C, Hitchen C: Effect of Experimental limbic on the Estrus Cycle and Reproductive Succes in Rats, *Epilepsia* 34(2): 220 – 227, (1991).
- Kanter M, Öztaş E, Dalçık C: Sıçan, Fare ve Kobaylarda Gebeliğin İlk Gününü Tayin Etmede Vajinal Smear Yönteminin Kullanılması, *Van Tıp Derg.* 3(2): 112 – 116, (1996).
- Welsh OA, Enders AC: Occlusion and Reformation of the Rat Uterine Lumen During Pregnancy, *Ame. J. Anat.*,167: 463-477, (1983).
- Mueller J, Re GB, Buerki H, Keller HU, Hess MW, Cottier H: Nonspecific Acid Esterase Activity : A Criterion for Differentiation of the T and B Lymphocytes in Mouse Lymph Nodes, *Eur. J. Immun.* 5: 270 – 274, (1975).
- Zicca A, Leprini A, Cadoni A, Franzi AT, Ferrarini M Grossi CE: Ultrastructural Localization of Alpha - Naphthyl Acid Esterase in Human Tm Lymphocytes, *Am. J. Pathol.* 105: 40-46, (1981).
- Vassiliadou N, Bulmer JN: Characterisation of Endometrial T Lymphocyte Subpopulations in Spontaneous Early Pregnancy Loss, *Human Reproduction* 13(1): 44-47, (1998).
- Kabawat SE, Mostoufi-Zadeh M, Driscoll SG, Bhan A: Implantation Site in Normal Pregnancy, *Am. J. Pathol.* 118: 76-84, (1985).
- De M, Choudhuri R, Wood GW: Determination of the Number and Distribution of Macrophages, Lymphocytes, and Granulocytes in the Mouse Uterus from Mating Through Implantation, *J. Leukocytes Biol.* 50: 252-262, (1991).
- Lea RG, Clark DA: Macrophages and Migratory Cells in Endometrium Relevant to Implantation, *Bailliere's Clin. Obstet. Gynae.* 5(1): 25-59, (1991).
- Noun A, Acker GM, Chaouat G, Antoine JC, Garabedian M: Cells Bearing Granulocyte Macrophage and T Lymphocyte Antigens in the Rat Uterus Before and During ovum Implantation, *Clin. Exp. Immunol.* 78: 494-498, (1989).
- Peel S, Stewart IJ, Bulmer D: Experimental Evidence for the Bone Marrow Origin of Granulated Metrial Gland Cells of the Mouse Uterus, *Cell Tissue Res.* 233: 647-656, (1983).
- Head JR, Kresge CK, Young JD, Hiserodt JC: NKR-P1+ Cells in the Rat Uterus: Granulated Metrial Gland Cells are of the Natural Killer Cell Lineage, *Biol. Reprod.* 51: 509-523, (1994).
- Tarachand U: Metrial Gland Structure, Origin Differentiation and Role in Pregnancy, *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* 7(1): 34-36, (1986).
- King A, Loke YW: Uterine Large Granular Lymphocytes: A Possible Role in Embryonic Implantation?, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162: 308-310, (1990).
- Kachkache M, Acker GM, Chaouat G, Noun A, Garabedian M: Hormonal and Local Factors Control the Immunohistochemical Distribution of Immunocytes in the Rat Uterus Conceptus Implantation Effect of Ovariectomy Fallopian Tube Section, and Injection, *Biol. Reprod.* 45: 860-868, (1991).
- Brandon JM: Leukocyte Distribution in the Uterus During the Preimplantation Period of Pregnancy and Phagocyte Recruitment to Sites of Blastocyst Attachment in Mice, *J. Reprod. Fert.* 98: 567-576, (1993).
- Knisley KA, Weitlauf M: Compartmentalised Reactivity of M3/38 (anti Mac-2) and M3/84 (anti Mac-3) in the Uterus of Pregnant Mice, *J. Reprod. Fertil.* 97: 521-527, (1993).
- Tachi C, Tachi S: Macrophages and Implantation, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 476: 152-182, (1986).
- Brandon JM: Macrophage Distribution in Desidual Tissue from Early Implantation to the Periparturent Period in Mice as Defined by the Macrophage Differentiation Antigens F4/80, Macrosialin and the Type 3 Complement Receptor, *J. Reprod. Fertil.* 103: 6-9, (1995).
- Yalçın A: Sıçanlarda Östrus Siklusunda Endometriyum Dokusunun Hücrel ve Humoral Savunma Sistemi Hücreleri Üzerinde Histokimyasal ve Histometrik Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Van, (1999).
- Redline RW, Lu CY: Specific Defects in the Anti-listeral Immune Response in Discrete Regions of the Murine uterus and Placenta Account for Susceptibility to infection, *J. Immunol.* 140: 3947-3955, (1998).
- De M, Wood GW: Analysis of the Number and Distribution of Macrophages, Lymphocytes, and Granulocytes in the Mouse Uterus From Implantation Through Parturition, *J. Leukocytes Biol.* 50: 381-392, (1991).

**Yazışma Adresi:**

Mehmet Kanter  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

**Not:** Bu araştırma Y.Y.Ü Araştırma Fonu tarafından 97-VF-002 numaralı proje olarak desteklenmiş ve aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.

## Sıçanlarda implantasyonda endometriyum dokusunun hücreSEL ve sıvısal savunma sistemi hücreleri üzerinde histokimyasal ve histometrik araştırmalar II. Sıvısal savunma sistemi hücreleri

Ahmet Koç Mehmet Kanter

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu çalışma, implantasyonda sıçan endometriyum dokusunun sıvısal savunma sistemi hücrelerinin dağılımları ve yoğunluklarının histolojik ve histometrik yöntemlerle belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışmada, 42 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlardan alınan uteruslardan hazırlanan kesitlere, plazma hücrelerini belirlemek için metil green - pironin boyama yöntemi yapıldı. Plazma hücrelerinin, implantasyonun ilk gününde, desidual alan ile birlikte endometriyumda fazla sayıda bulunduğu, implantasyonun ikinci ve üçüncü günlerinde ise azaldığı görüldü. İmplantasyonun dördüncü gününden itibaren son gününe kadar desidual alan içinde plazma hücrelerinin bulunmadığı, endometriyum'da ise bu hücrelerinin sayısının en az seviyede olduğu gözlemlendi. İmplantasyonun beşinci gününden altıncı gününe doğru reepitelizasyonla birlikte endometriyum'un kalınlaştığı ve plazma hücrelerinin sayısında artış olduğu belirlendi. Bu çalışmada, endometriyum dokusunun sıvısal savunma sistemi hücrelerinin implantasyonun farklı günlerine göre değişik dağılımlar ve yoğunluklar gösterdiği tespit edildi. Maternal immun tepkinin baskılanarak fötüs'un canlılığını sürdürmesinde, diğer bazı faktörlerin (genetik ve hormonal) yanı sıra implantasyon sürecinde endometriyum dokusunun savunma sistemi hücrelerinin dağılımlarında meydana gelen değişimlerinde etkili olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Sıçan, Endometriyum, İmplantasyon, Sıvısal savunma hücreleri.

### **Investigation of the cellular and humoral immune system cells in the endometrium tissue of the rat with histochemical staining and histometric methods during implantation II. Humoral immune system cells**

**Abstract:** This study was performed to investigate the distribution and density of the humoral immune system cells in the endometrium tissue of the rat with histological and histometric methods during implantation. Forty-two female Wistar albino rats were used. The plasma cells were stained with the methyl green-pyronin method. Many plasma cells were seen both in desidual area and endometrium at first day of implantation. The number of these cells decreased in these areas on the second and third days of implantation. There were no plasma cells in desidual area from the fourth day to the end of implantation. However, endometrium had few plasma cells during the same period. From the fifth through sixth days of implantation endometrium thickened and the number of plasma cells increased with reepithelization. In this study, the distribution and density of the humoral immune system cells in the endometrium tissue during implantation were determined. It was concluded that in the suppression of the maternal immune response to allow fetus survive, the changes in the distribution of immune system cells in endometrium during implantation may be important besides other factors such as genetically and hormonal determinants.

**Key Words:** Rat, Endometrium, Implantation, Humoral defence cell.

### **GİRİŞ**

İmplantasyonda, endometriyum dokusunun sıvısal savunma sistemi hücrelerinin immunolojik reaksiyonlarının ortaya konulması ile döl veriminin artırılması, infertilite olgularının aydınlatılması,

gebeliğin erken dönemlerinde görülen embriyo kayıplarının önlenmesi ve maternal immun tepkinin baskılanarak fötüs'un canlılığını sürdürmesi gibi konuların aydınlatılmasına katkı sağlayacağı bildirilmektedir (1). Gebeliğin ikinci gününden implantasyonun üçüncü gününe kadar farelerde

endometriyumda plazma hücrelerinin sayısında bir artış olduğu bildirilmiştir (2). Farelerde endometriyum'da, plazma hücrelerinin sayısında implantasyonun birinci ve ikinci günlerinde artış olduğu ve bunların genellikle bezler etrafında yerleştikleri gösterilmiştir (3). İmmunoglobulin'lerle işaretlenmiş plazma hücrelerinin, farelerde implantasyonun ikinci gününde özellikle bezler çevresinde olmak üzere endometriyum'da az, miyometriyum'daki damarlar çevresinde ise fazla sayıda bulunduğu, benzer tablonun implantasyonun üçüncü ve dördüncü günlerinde de gözlemlendiği ve desidual alanda ise bu hücrelere az sayıda rastlandığı tespit edilmiştir (4).

Farelerde yapılan bir araştırmada, plazma hücrelerinin implantasyonun ikinci gününde endometriyumda özellikle bezler çevresinde yerleşmiş oldukları saptanmıştır (5). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmada, gebe olmayan endometriyum'da az olarak bulunan plazma hücrelerinin ilk trimesterde arteriyoller ve bezler çevresinde oldukça fazla sayıda bulunduğu belirtilmiştir (1). Fare (6) ve sıçanlarda (7), endometriyuma B-lenfositlerin göçünden östrojenin sorumlu olduğu, progesteronun ise bu göçü önlediği bildirilmiştir.

Bu çalışmada, implantasyonda endometriyum dokusunda görülen sıvısal savunma sistemi hücrelerinin dağılımı ve yoğunluklarının histolojik ve histometrik yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 3 aylık 42 adet Wistar Albino dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta 7 adet olmak üzere 6 farklı gruba ayrıldı. Mallenby ve ark. (8) 'nın kullandıkları metoda göre vaginal smear'le östrus döneminde oldukları belirlenen dişi sıçanlar, erkek sıçanlarla aynı kafese bırakıldı. Ertesi gün erkek sıçanların yanından alınan dişilerden tekrar vaginal smear örnekleri alındı. Smear'de yaygın şekilde spermatozoon görülen hayvanlar gebeliğin birinci gününde kabul edildi (9, 10).

Gebe kalan hayvanlar, implantasyonun 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. günlerinde yüksek doz eter ile uyutularak dekapite edildi. Bu hayvanların uterusları, abdominal diseksiyon ile alınarak formol-alkol de 24 saat süreyle tespit edildi. Tespit sıvısındaki doku örneklerine bilinen histolojik doku takibi işlemleri uygulandı. Genel doku takibinden sonra dokular paraplast'ta bloklandı. Hazırlanan bloklardan rotary mikrotom (Leica RM 2135, Germany) ile alınan 6 µ kalınlığındaki kesitlere, plazma hücrelerini belirlemek için metil-green pironin boyama yöntemi uygulandı (11).

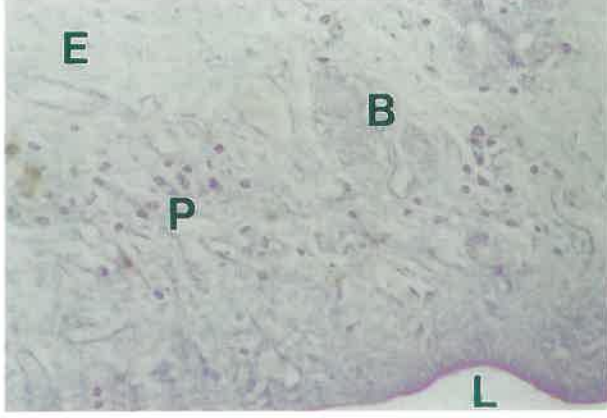
Metil green-pironin boyama yöntemi ile hazırlanan uterus doku kesitlerinde, plazma hücrelerinin sayısal dağılımını saptamak için yapılan hücre sayımlarında 100 kare oküler mikrometre (eyepiece graticule) kullanıldı. Endometriyumdan rastgele seçilen 8 bölgede 40'lık objektif büyütmesinde 100 kare içerisine düşen birim alandaki hücrelerin sayımları yapıldı. Bu şekilde seri kesitlerin sayılması ile elde edilen rakamların aritmetik ortalaması alındı. Böylece 100 kare oküler mikrometrenin kapsadığı alandaki ortalama plazma hücresi sayısı saptandı. Mikrometrik lam yardımıyla 40'lık objektif büyütmesi için 100 kare oküler mikrometrenin alanı saptandı (12). Daha sonra tüm sayısal veriler, 1mm<sup>2</sup>'lik birim alandaki plazma hücresi sayısına dönüştürüldü.

İmplantasyonun 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. günlerinde, plazma hücresi sayılarının genel istatistiksel değerlendirilmesi ve bu günler arası varyans analizleri (ANOVA) SPSS (IBM-PC) paket programında gerçekleştirildi (13, 14).

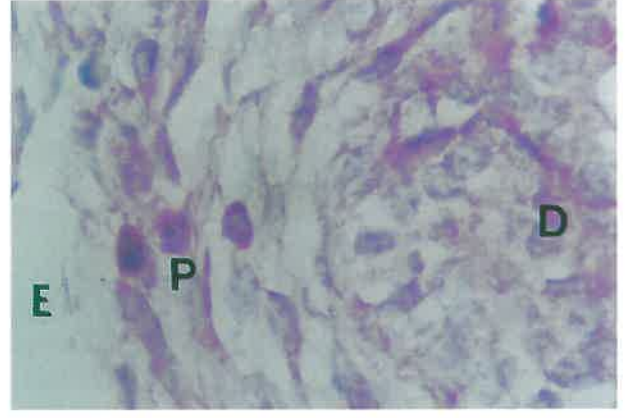
## BULGULAR

Sıvısal savunmada görevli plazma hücrelerinin implantasyonun farklı günlerinde endometriyumdaki dağılımlarını saptamak amacıyla yapılan hücre sayımları sonucu elde edilen ortalama değerler ve istatistiksel sonuçlar Tablo 1 ve Grafik 1'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucu plazma hücrelerinin implantasyonun farklı günlerindeki sayısal dağılımları arasında bulunan ilişkinin anlamlı olduğu bulundu (p<0.05).

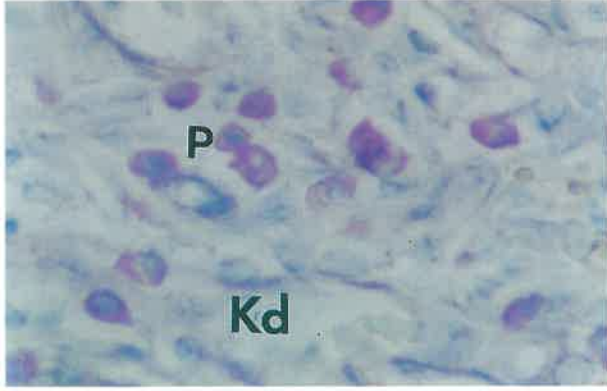
İmplantasyonun ilk gününde, plazma hücrelerinin desidual alan ile birlikte endometriyumun geri kalan kısımlarında özellikle bezler ve damarlar çevresinde oldukça fazla sayıda bulunduğu gözlemlendi (Resim 1, 2). Bu hücrelerin sayısının implantasyonun ikinci ve üçüncü günlerinde yukarıda adı geçen alanlarda giderek azaldığı görüldü. İmplantasyonun dördüncü gününde ise, antimezometriyal bölgede desidual alanın miyometriyum'a doğru genişleyerek endometriyum'dan belirgin bir şekilde ayrıldığı saptandı. İmplantasyonun bu dördüncü gününden itibaren son gününe kadar desidual alan içinde plazma hücrelerinin bulunmadığı, ancak bu alan dışında kalan endometriyumun oldukça daraldığı ve buradaki plazma hücrelerinin sayısının en az seviyeye düştüğü gözlemlendi (Resim 3, 4). İmplantasyonun beşinci gününden başlayarak altıncı gününe doğru reepitelizasyonla birlikte endometriyumun kalınlaştığı ve plazma hücrelerinin sayısında artış olduğu belirlendi (Resim 5, 6).



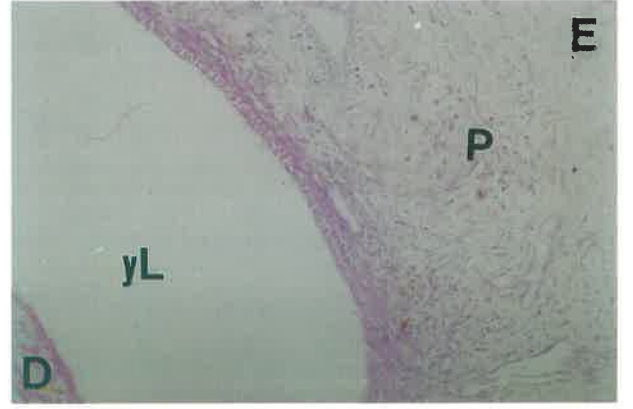
**Resim 1.** İmplantasyonun birinci gününde endometriyum (E) ve desidual alanda (Da) bulunan plazma hücrelerinin (P) görünümü. L: Lumen, B: Bez. Metil green-pironin, X 180.



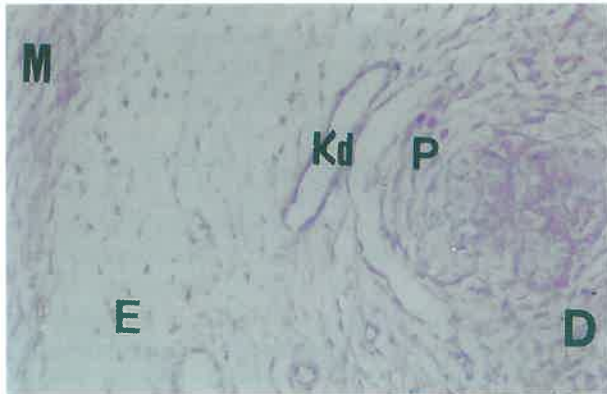
**Resim 4.** Resim 3'ün daha büyük büyütmedeki görünümü. P: Plazma hücreleri, E: Endometriyum, Kd: Kan damarı. Metil green-pironin, X 720 .



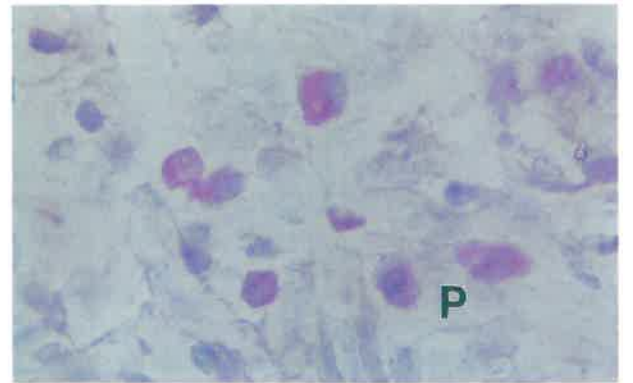
**Resim 2.** Resim 1'in daha büyük büyütmedeki görünümü. P: Plazma hücreleri, Kd: Kan damarı. Metil green-pironin, X720 .



**Resim 5.** İmplantasyonun altıncı gününde genişleyen endometriyumda (E) bulunan plazma hücrelerinin (P) görünümü. yL: Yeniden oluşan lumen, D: Desidua, B: Bez. Metil green-pironin, X 90.



**Resim 3.** İmplantasyonun dördüncü gününde desidual alanın (Da) dışında kalan endometriyumda (E) bulunan plazma hücrelerinin (P) görünümü. Kd: Kan damarı, M: Miyometriyum. Metil green-pironin, X 180.

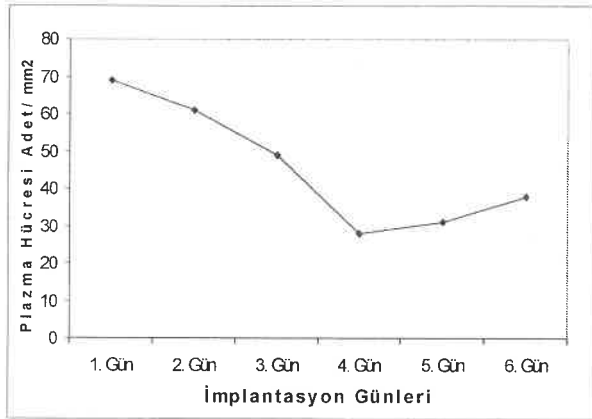


**Resim 6.** Resim 5'in daha büyük büyütmedeki görünümü. P: Plazma hücreleri. Metil green-pironin, X 720.

**Tablo 1.** İmplantasyonun değişik günlerinde endometriyumdaki plazma hücrelerinin dağılımı.

İmplantasyon Günleri	n	Plazma Hücresi Adet/mm <sup>2</sup> Aritmetik Ortalama ( X ± SH)
Birinci Gün	7	69.00 ± 3.39 <sup>a</sup>
İkinci Gün	7	61.14 ± 2.04 <sup>b</sup>
Üçüncü Gün	7	49.42 ± 2.13 <sup>c</sup>
Dördüncü Gün	7	28.21 ± 2.26 <sup>d</sup>
Beşinci Gün	7	31.27 ± 1.93 <sup>e</sup>
Altıncı Gün	7	38.16 ± 1.41 <sup>f</sup>

Plazma sayıları sütunundaki farklı implantasyon günlerinde farklı harf taşıyan grup ortalamaları istatistiksel olarak önemli farklılığa sahiptir (p<0.05).

**Grafik 1.** Plazma hücrelerinin implantasyonun günlerine göre dağılımı

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Rachman ve ark. (2), gebeliğin ikinci gününden implantasyonun üçüncü gününe kadar farelerde endometriyumda plazma hücrelerinin sayısında bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Parr ve Parr (3), farelerde plazma hücrelerinin implantasyonun birinci ve ikinci günlerinde endometriyumdaki sayılarında artış olduğunu ve bunların genellikle bezler etrafında yerleştiklerini göstermişlerdir. Tachi ve Tachi (4), yaptıkları araştırmada, immunoglobulin'lerle işaretlenmiş plazma hücrelerinin, farelerde implantasyonun ikinci gününde özellikle bezler çevresinde olmak üzere endometriyum'da az, miyometriyum'daki damarlar çevresinde ise fazla sayıda bulunduğunu, benzer tablonun implantasyonun üçüncü ve dördüncü günlerinde de gözlemlendiğini ve desidual alanda ise bu hücrelere az sayıda rastlandığını bildirmektedirler. Bernard ve ark. (5), farelerde yaptıkları bir çalışmada, plazma hücrelerinin implantasyonun ikinci gününde endometriyumda

özellikle bezler çevresinde yerleşmiş olduklarını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, implantasyonun ilk gününde, plazma hücrelerinin desidual alan ile birlikte endometriyumun geri kalan kısımlarında özellikle bezler ve damarlar çevresinde oldukça fazla sayıda bulunduğu gözlemlendi. Bu hücrelerin sayısının implantasyonun ikinci ve üçüncü günlerinde yukarıda adı geçen alanlarda giderek azaldığı görüldü. İmplantasyonun dördüncü gününde ise, antimezometrijal bölgede desidual alanın miyometriyuma doğru genişlediği son gününe kadar desidual alan içinde plazma hücrelerinin bulunmadığı, ancak bu alan dışında kalan endometriyumun oldukça daraldığı ve buradaki plazma hücrelerinin sayısının en az seviyeye düştüğü gözlemlendi. İmplantasyonun beşinci gününden başlayarak altıncı gününe doğru reepitelizasyonla birlikte endometriyumun kalınlaştığı ve plazma hücrelerinin sayısında artış olduğu belirlendi.

Bu çalışmada, implantasyonun birinci gününden dördüncü gününe kadar endometriyumdaki plazma hücrelerinin azalması bulguları Tachi ve Tachi (4)'nin bulgularıyla paralellik, Parr ve Parr (3) ile Rachman ve ark. (2)'nin çalışmalarında belirttikleri plazma hücrelerindeki artışın sırasıyla implantasyonun ikinci ve üçüncü gününe kadar devam etmesi bulgularıyla da değişiklik göstermektedir.

Ayrıca bu çalışmada, implantasyonun ilk üç gününde endometriyum'da olduğu gibi desidual alanda da plazma hücrelerinin azalması ve dördüncü günden itibaren ise kaybolması bulguları Tachi ve Tachi (4)'nin desidual alanda bu hücrelerin az sayıda bulunması bulgularıyla farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak yapılan çalışmada, endometriyum dokusunun sıvısal savunma sistemi hücrelerinin implantasyonun farklı günlerine göre değişik dağılımlar ve yoğunluklar gösterdiği tespit edildi.

Bu çalışmada, implantasyonda endometriyum dokusunun immunolojik reaksiyonlarının ortaya konması ile hayvan yetiştiriciliğinde önemli konulardan birisi olan döl veriminin artırılmasında, infertilite olgularının aydınlatılmasında, gebeliğin erken dönemlerinde görülen embriyo kayıplarının önlenmesinde, Veteriner Hekimlikte özellikle kedi ve köpek gibi evcil hayvanların gebeliklerinin engellenmesi için cerrahi yöntemlerin yerine bu immunolojik reaksiyonların kullanılmasında ve implantasyonun bilinmeyen mekanizmalarının açıklanması gibi konularda katkı sağlayacağı kanaatine varıldı. Ayrıca maternal immun tepkinin baskılanarak fötüs'un canlılığını sürdürmesinde, diğer bazı faktörlerin (genetik ve hormonal) yanı sıra implantasyon sürecinde endometriyum dokusunun savunma sistemi hücrelerinin dağılımlarında meydana gelen değişimlerinde etkili olabileceği sonucuna varıldı.

Böylece, endometriyum'daki sıvısal savunma sistemi hücrelerinin sayı ve dağılımlarındaki değişimler ile yukarıda bahsedilen konular arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

### KAYNAKLAR

1. Bulmer JN, Hagin SV, Browne CM, Bilington WD: Localization of Immunoglobulin-Containing Cells in Human Endometrium in the First Trimester of Pregnancy and Throughout the Menstrual Cycle, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 23: 31-44, (1986).
2. Rachman F, Casimiri V, Psyhyos A, Bernand O: Influence of the Embryo on the Distribution of Maternal Immunoglobulins in the Mouse Uterus, *J. Reprod. Fert.* 77: 257-264, (1986).
3. Parr MB, Parr EL: Immunohistochemical Localization of Immunoglobulins A, G and M in the Mouse Female Genital Tract, *J. Reprod. Fert.* 74: 361-370, (1985).
4. Tachi C, Tachi S: Macrophages and Implantation, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 476: 152-182, (1986).
5. Bernard O, Ripoche MA, Bennett D: Distribution of Maternal Immunoglobulins in the Mouse Uterus and Embryo in the Days After Implantation, *J. Exper. Medicine* 145: 58-75, (1977).
6. Canning MB, Billington WD: Hormonal Regulation of Immunoglobulins and Plasma Cells in the Mouse Uterus, *J. Endocr.* 97: 419-424, (1983).
7. Wira RC, Sullivan DA: Effect of Estradiol and Progesterone on the secretory Immune System in the Female Genital, *Adv. Exp. Med. Biol.* 138: 99-111, (1982).
8. Mellanby J, Dwyer J, Hawkins C, Hitchen C: Effect of Experimental limbic on the Estrus Cycle and Reproductive Success in Rats, *Epilepsia* 34(2): 220 – 227, (1991).
9. Welsh OA, Enders AC: Occlusion and Reformation of the Rat Uterine Lumen During Pregnancy, *Ame. J. Anat.* 167: 463-477, (1983).
10. Kanter M, Öztaş E, Dalçık C: Sıçan, Fare ve Kobaylarda Gebeliğin İlk Gününü Tayin Etmede Vajinal Smear Yönteminin Kullanılması, *Van Tıp Derg.* 3(2): 112 – 116, (1996).
11. Bancroft JD, Cook HC: *Manual of Histological Techniques*, Churchill Livingstone, New York, (1984).
12. Böck P: *Romeis Mikroskopische Technik*, 17. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 325 – 332, (1989).
13. Akgül A: *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri*, SPSS Uygulamaları, YÖK Matbaası, Ankara, (1997).
14. SPSS for Windows, Release 6.1 Standart Version, 1994, USA.

### Yazışma Adresi:

Mehmet Kanter  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

**Not:** Bu araştırma Y.Y.Ü Araştırma Fonu tarafından 97-VF-002 numaralı proje olarak desteklenmiş ve aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.



## Propofol

Orhan Yılmaz

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Bu makalede, son yıllarda kısa etkili intravenöz anestetik olarak yaygın bir şekilde kullanılan propofolun özellikleri, farmakokinetiği, etkileri ve yapılan son klinik çalışmalar hakkında bilgi verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Propofol, Anestezi induksiyonu.

### Propofol

**Abstract:** In this article on propofol, its properties, pharmacokinetics, effects, adverse reactions and recent data obtained from clinical trials were reviewed.

**Key Words:** Propofol, Induction of anaesthesia.

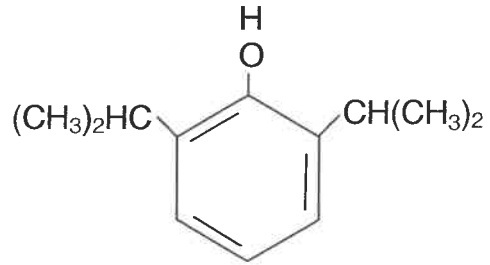
#### Giriş

Sağaltım indeksleri dar ilaçları içeren anestetikler, değişik özellikleri nedeniyle ve yapılacak cerrahi girişimin türüne göre biri, diğerine tercih edilir. Bu nedenle değişik özelliğe sahip yeni ilaçlar kullanıma sunulmaktadır. Bu makalede son yıllarda beşeri hekimlikte yaygın olarak kullanılan ve veteriner anestezi uygulamalarında yeni yeni kullanımına başlanan propofol hakkında, toplu bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

#### Özellikleri

Kimyasal yönden barbitürlara benzemeyen, steroid, imidazol veya eugenol olan ve yapısal formülü Şekil 1' de verilen propofolun kimyasal ismi 2, 6-diisopropyl phenol' dür. Molekül ağırlığı 178 olan ilaç, renksiz veya saman sarısı renkte olup, suda az çözünür ve sudaki pKa değeri 11' dir (1).

İlk dönemlerde cremophor EL ile hazırlanan solüsyonu histamin salınımına neden olduğundan, bugün kullanılmamaktadır. Köpeklerde yapılan bir çalışmada (2) cremophor El formülasyonu bir hafta içinde ikinci kez verildiğinde, tüm köpeklerde anafaktik reaksiyonlara yol açmış ve plazma histamin konsantrasyonlarında önemli artışlara neden olmuştur. Bu nedenle, günümüzde hazırlanan sulu emülsiyonu % 1 propofol, % 10 soya yağı, % 2.25 gliserid ve % 1.2 yumurta fosfatı içermektedir (1, 2).



Şekil 1. Propofol'un yapısal formülü.

#### Farmakokinetik

Sadece intravenöz yolla uygulanan propofol, beyni de içine alan santral kompartmana çok hızlı yayılan lipofilik bir ilaçtır. Hızlı yayılımı, ilacın kısa etkili induksiyon anesteziği olarak değerlendirilmesini sağlar. Propofol, iv uygulamayı takiben 20-40 saniye (sn) içinde hızlı bilinç kaybına neden olur. Tek doz uygulamasından sonra plazma konsantrasyonları, beyin ve diğer iyi perfüze olan organlardan, daha az perfüze olan organlara doğru tekrar yayıldığından hızla azalır. Bu yeniden dağılım tiyopentale benzerse de, propofolun metabolizma hızı tiyopentale göre 10 kat daha fazla olduğundan uyanma daha çabuk olur (3). Ortalama kan-beyin dengesi yarı ömrü, sadece 2.9 dakika (dk) olarak hesaplanmıştır (4). En yüksek kan propofol konsantrasyonu induksiyondan sonraki 2-15 dk'da maksimale (8-30 µg equiv/ml) ulaşır (5).

Propofol karaciğerde glukuronid veya sülfat metabolitlerine konjuge olur ve bunlar idrarla atılır. Rat

ve köpeklerde safra ile atılım biraz enterohepatik siklus ve sonra sülfat konjugasyonu ile meydana gelse de, bu herhangi bir klinik etkiye yol açmaz (3). İlaç klerensi ve metabolitlerin profilleri türlere göre farklılık gösterir. At ve tavşanlarda konjugasyonun yanısıra isopropyl grubun hidrosilasyonu da şekillenir (3,5). <sup>14</sup>C-propofolun subaneztezis dozunun (0.47 mg/kg) uygulamasını takiben, verilen dozun sadece % 0.3' ü değişmemiş ilaç olarak idrarda bulunur. Radyoaktif dozun yaklaşık % 60' ı, 2,6-diisopropyl 1,4-quinol'un 1- ve 4-glukuronid ve 4-sülfat konjugatları olarak idrara ekskrate edilir ve geri kalanlar, propofol glukuronidlerinden oluşur (4). Kloramfenikol uygulamasından 30 dk sonra 10 mg/kg dozda iv bolus şeklinde propofol uygulanan veya 2 saat süreli 0.4 mg/kg.dk<sup>-1</sup> dozda infüzyon yapılan tazılarda, kloramfenikolün belirgin etkileri arasında yarılanma ömrünün uzaması (% 20), azalan klerens (% 45) ve uyanma indilerinin uzaması (% 768-946) olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, tazılarda propofol anestezisinden uyanma ve klerensinde sitokrom P-450 metabolik yolunun büyük öneme sahip olduğunu göstermiştir (6).

Keçilerde propofolun ortalama eliminasyon süresi kısadır (15.5 dk); kararlı durumda yayılma hacmi 2.56 L/kg ve klerens hızı 275 ml/dk.kg olarak belirlenmiştir (7). Propofolun klerensi tüm türlerde hızlıdır; rat, köpek ve domuzlarda her dakika için yaklaşık 30-80 ml/kg arasında değişirken, tavşanlarda yaklaşık 340 ml/kg' dır (8). Morgan ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada, 9 saatten fazla süren sürekli propofol infüzyonu uygulanmış 7 hastada ilacın eliminasyon yarı ömrü değerlerinin 13.1- 44.7 saat, sistemik klerens değerlerinin 1.02-1.63 L/saat<sup>-1</sup> ve yayılma hacminin 1390-3940 L arasında değiştiği belirlenmiştir. Cambell ve arkadaşlarının (10) 3 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada ise, 42 saati aşan örnekleme periyoduyla hesaplanan eliminasyon yarı ömrünün 55.6 saat, yayılma hacminin 1370 L ve sistemik kan klerensinin 1020 ml/dk<sup>-1</sup> olduğu saptanmış ve bu sonuçların kısa süreli kan örnekleme çalışmalardan (8-12 saat) elde edilen sonuçlardan farklı olduğu ileri sürülmüştür.

Propofolun plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olup (% 97-99), yaşlı ve gençlerde aynıdır. Çoğu türde ilaç kanım şekilli elementlerine bağlanır (4,8). Farklı olarak 65-80 yaş arası 12 hastada yapılan çalışmada (11), ortalama kan propofol konsantrasyonu gençlere göre yaşlı hastalarda daha yüksek bulunmuş, fakat bu fark anestezinin indüksiyonundan sonraki ikinci dakikada çok belirgin hale gelmiştir. Propofolun klerensi yaşlılarda 1.44 L/dk<sup>-1</sup>, gençlerde 1.79 L/dk<sup>-1</sup>; santral kompartman hacmi yaşlılarda 19.6 L, gençlerde ise 26.3 L olarak hesaplanmıştır. Reid ve Nolan (12) yaptıkları araştırmanın sonuçlarına göre, genel anestezi propofol ile sürdürülecekse, yaşlı köpeklerde daha düşük dozların tercih edilmesi gerektiğini ileri

sürmektedirler. Yayılma hacmi, klerens ve yarılanma ömürleri yönünden, dişi ve erkekler arasında da önemli bir fark bulunamamıştır (4).

Propofolun plasentaya geçtiği, fakat sağlıklı yeni doğanlar üzerinde önemsenmeyecek düzeyde etkisi olduğu bildirilmiştir. Sezaryen operasyonları için gerçekleştirilen genel anestezi propofolun, fötüs üzerinde sağlık açısından riskinin bulunup bulunmadığını belirlemek için daha çok çalışmaya gerek olduğu belirtilmiştir (13).

#### *Etkileri ve anestezi değeri*

İnsanlarda gerçekleştirilen propofol anesteziinde, 20-40 sn' de bilinç kaybolmaktadır. Bayhan ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada premedikasyonsuz olarak 2 mg/kg propofol uygulamasını takiben artroskopi, laparoskopi ve probe küretaj olguları gibi küçük cerrahi işlemler uygulanmış (n=20) ve propofol ile indüksiyon süresinin 7 dk olduğu belirlenmiştir. Olguların hiçbirinde aritmi ve diğer EKG değişimlerine rastlanmamıştır. Aynı araştırmacıların etomidatla karşılaştırmalı olarak yaptığı diğer bir çalışmada (15), propofol ile indüksiyonun daha hızlı ve sakin olduğu, anestezi uyanmanın daha çabuk ve yan etkilerinin çok daha az olduğu, sistolik ve diastolik basınçta anlamlı düşmelere rastlandığı, kalp hızında değişiklik olmadığı belirtilmiştir. 0.5 mg atropin ve 10 mg diazepamla premedike edilmiş ve kısa süreli cerrahi işlem yapılan 20 hastada, propofolun anestezi indüksiyonu ve idamesindeki değerinin araştırıldığı çalışmada (16), 1.83 mg/kg dozda propofol ile ortalama anestezi süresi 19 dk olarak belirlenmiştir. Kalp atım hızında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Propofolun, tiyopentalin aksine antikonvülzan etkileri bulunmamaktadır. 2 mg/kg doz ile insanların sistolik kan basınçlarında % 30 azalma meydana gelmekte; ilaç, sağlıklı bireylerde serebral kan akımının % 26-51 oranında azalmasına ve serebrovasküler direncin ise % 51-55 oranında artmasına neden olmaktadır (17). Propofol arterial kan basıncını azaltır; neden olduğu vazodilatasyon, doza bağlı olarak miyokardiyal kontraktilitenin depresyonu gibi sistemik vasküler direncin düşmesine önderlik eder. Negatif inotrop ve vazodilatatör etkiler gözlenir ve uzmanlar, ilacın aşırı sıvı kaybı olan hastalarda kullanımını önermezler. Bazı hastalarda bradikardi de gözlenir ve bu durum, aynı anda kullanılan vagomimetik ilaçlar tarafından daha da belirginleştirilir (3). Geriatrik hastalar üzerinde isofluran, alfentanil-metoheksitan ve propofol ile karşılaştırmalı yapılan özafagoskopik cerrahi işlemlerde, yalnızca propofolun arterial kan basıncı ve kalp hızında şekillenen geçici artışları önlediği bildirilmiştir (18). 25 insanda yapılan bir çalışmada (19), 2.5 mg/kg doz da uygulanan propofolun ortalama arter basıncında % 17 ve kalp atım hızında % 55 oranında düşüşler meydana getirdiği belirlenmiş;

olguların % 84' ünde ağrılı uyarana karşı reaksiyon bakımından propofolun yeterli bir sedasyon ve analjezi sağlamadığı bildirilmiştir.

Cerrahi işlemlerde entübasyonun yol açtığı uyarıcı etki, her zaman göziçi basıncını artıran önemli bir faktördür. Göziçi basıncının yüksek olduğu ve yükselme eğilimi bulunan hastalarda propofol ve vekuronyum kombinasyonunun uygun olduğu sonucuna varılan çalışmada (20), propofolun göziçi basıncında % 30' lara varan düşme sağladığı, tiyopental grubunda ise bu oranın % 12' de kaldığı saptanmıştır. Benzer bir çalışma (21), propofol ile yapılan indüksiyonda göziçi basıncı ve kan basıncının tiyopentale oranla daha fazla düşme gösterdiği, entübasyondan sonra aynı parametrelerdeki artışın propofol grubunda daha az olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlara göre enjeksiyonun ağrılı olması dışında, propofolun tiyopentale göre oftalmik cerrahide daha iyi bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır.

Klinik pratikte plazma kortizol konsantrasyonları, anestezi uygulanmış cerrahi hastalarda düşer. Tek doz propofol (2.5 mg/kg), ACTH veya cerrahi strese karşı kortizol ve aldosteronun salgılanmasını engellemez. Fakat aynı doz indüksiyonu takiben 4.4 mg/kg<sup>-1</sup>/saat<sup>-1</sup> oranında infüzyon yapıldığında, anestezinin indüksiyonundan 30 dk sonra plazma konsantrasyonunda geçici bir azalma meydana gelse de, klinik pratikte sorun olmadığı görülür (17). Propofol, kobay adrenal hücre kültüründe in vitro olarak ACTH' un neden olduğu kortizol üretimini inhibe etmede, etomidattan yaklaşık 1000 kat daha az güçlüdür. İzole sıgır adrenokortikal hücreler kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda ise propofol, kortizol üretimini etkilememiştir (17,22).

Propofolun koagülasyona etkisinin bulunduğunu, yapılan çalışmalar belirleyememiştir. Ayrıca, kreatinin ve BUN testlerinin sonuçlarına göre, propofolun böbrek fonksiyonları üzerinde istenmeyen etkileri bulunmamaktadır. Propofol ve nitroz oksit ile genel anesteziden sonra 15 gün kadar AST, ALT veya alkalin fosfataz gibi karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik görülmemiştir (3,17).

Değişik hayvan türlerinde propofol ile yapılmış çalışmalar da bulunmakta ve veteriner hekimliğinde yeni bir seçenek olarak tercih edilmektedir. 290 köpek ve 207 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada (23), premedikasyon yapılmaksızın propofolun indüksiyon dozları ortalama 6.55 mg/kg ve 8.03 mg/kg olarak belirlenmiştir. Bir trankilizanla premedikasyonu takiben bu dozlar sırasıyla, 4.5 mg/kg ve 5.97 mg/kg' a düşmüş ve anestezi metoduna göre uyanma sırasıyla 23-40 dk 27-38 dk arasında olmuştur. Weaver ve Raptopoulos' un (24) 89 köpek ve 13 kedide yaptığı bir çalışmada asepromazin, papaverin, diazepam gibi değişik ilaçlarla premedikasyondan sonra, indüksiyon propofol ile gerçekleştirilmiş ve anestezi halotan,

isofluran gibi değişik uçucu anesteziklerle sürdürülmüştür. Propofolun köpeklerdeki ortalama indüksiyon dozları premedikasyon yapılmış ve yapılmamışlarda sırasıyla 3.6 mg/kg ve 5.2 mg/kg; kedilerde ise 5 mg/kg ve 5.3 mg/kg olarak belirlenmiştir. Premedikasyonun uyanma zamanını etkilemediği, yan etki oranının çok düşük olduğu ve birlikte kullanılan ilaçlar arasında bir geçimsizlik gözlenmediği bildirilmiştir. Ksilazin (05 mg/kg) ve ketamin (10 mg/kg) ile premedikasyondan sonra, 6 mg/kg dozda propofol uygulanmış kedilerde görülen kardiyovasküler değişiklikler arasında, santral venöz basınçta ve kalp hızında artış saptanmıştır. Anestezinin indüksiyonundan sonra solunum hızında azalma, uyanma döneminde ise artma belirlenmiştir. Anestezi 47 dk sürmüş ve uyanma periyodu 10 dk' da gerçekleşmiştir (25). 39 köpek ve 30 kedide propofol ile yapılan anestezide köpek ve kedilerin % 11.6' sı geçici heyecan fenomeni (nistagmus, opistotonus, ayakların oynaması, fokal kas seğirmesi) göstermişler; yapılan premedikasyon, ortaya çıkan bu belirtilerin insidansını azaltma eğiliminde olmuştur. Ayrıca ortaya çıkan belirtiler, derhal uygulanan inhalasyon anesteziklerle ortadan kaldırılmıştır (3). Elazığ' da köpeklerle yapılan bir çalışmada (26), premedikasyon yapılmaksızın propofolun indüksiyon dozu 6.8 mg/kg ve anestezi süresi 12 dk; atropin ve ksilazin ile premedikasyonu takiben propofolun indüksiyon dozu ise 4.6 mg/kg ve anestezi süresi 32 dk olarak bulunmuştur. Beagle ırkı köpeklerde atropin, medetomidin ve propofol infüzyonu yapılmış ve bu uygulamada propofolden sonra apne görülmemiştir. Analjezi 60 dk' lık infüzyon boyunca güçlü ve kalıcı olmuş; bu kombinasyonun Beagle ırkı köpeklerde güvenli bir anestezi sağladığı sonucuna varılmıştır (27). Aynı araştırmacıların Beagle ırkı köpeklerle yaptığı bir başka çalışmada (28), 2-4 mg/kg arasındaki dozlarda propofolun endotrakeal intübasyon için yeterli olmadığı ve intübasyon için medetomidinle güvenli ve etkili bir kombinasyon yapılması gerektiği bildirilmiştir. Köpeklerde ketamin, propofol veya fentanil anestezisinde premedikan olarak medetomidinin etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada (29), hemodinamiklerde değişmeler ve uyanma kalitesi göz önüne alındığında, medetomidinin diğerlerine oranla propofol ile daha kaliteli bir anestezi sağladığı belirlenmiştir. Premedikasyon yapılmış 6 tazi ile 7 adet değişik ırk köpekler propofol ile anestezi edilerek ve 0.4 mg/kg/dk oranında infüzyonla 60 dk anestezi sürdürüldüğünde, tazıların infüzyonun kesilmesinden 63 dk sonra, diğer köpeklerin ise bu sürenin yarısı sürede ayağa kalktıkları; propofolun tazı için de güvenli bir indüksiyon anestezisi olduğu ileri sürülmüştür (3). 5 mg/kg giriş dozundan sonra 0.4 mg/kg/dk oranda propofol uygulanan köpeklerde hafif bir anestezi gerçekleşmiş; isoflurana oranla propofol ile anestezide alınan köpeklerin daha yüksek sistemik vasküler dirence bağlı olarak, sistemik arter

basınçlarının yükseldiği bildirilmiştir. Propofol ile anestezi induksiyonu boyunca, apne ve siyanoz gelişmiş; anestezinin sonunda ekstübasyon süresi ortalama 13.5 dk olarak belirlenmiştir. Sonuçta propofol infüzyonu boyunca ventilasyon desteğinin sağlanması önerilmiştir (30). Propofol ile induksiyondan sonra isofluranla sürdürülen anestezi altında 141 köpeğe sezaryen operasyonunun uygulandığı çalışmada (31), propofol-isofluran verilen köpeklerin yavrularındaki yaşama oranı, epidural anesteziyle sezaryen yapılanlara benzer; fakat tiyopentalle induksiyon yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle propofol-isofluran anestezi seçeneğinin, köpeklerin sezaryen operasyonlarında çok uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Koyunlarda yapılan bir çalışmada (32), propofolun ortalama induksiyon dozu 6.63 mg/kg ve idame dozu 0.49 mg/kg<sup>-1</sup>/dk<sup>-1</sup>, anestezi süresi 45 dk olarak belirlenmiş ve ayağa kalkma 14.5 dk' da gerçekleşmiştir. Diğer grupta propofolun 3 mg/kg bolus enjeksiyonu ile induksiyon sağlanarak halotanla anestezi sürdürülmüştür. Propofol ile anestezi edilen koyunlar yüksek kalp hızı, diastolik kan basıncı ve venöz oksijen basıncına; özellikle 30. dk' da ise düşük CO<sub>2</sub> basıncına sahiptirler. Bu çalışmada, propofolun koyunlarda etkili bir anestezi olduğu sonucuna varılmıştır. Propofol ile koyunlarda yapılan anestezi çalışmasında kalp vurumları % 5 oranında azalmış, fakat ortalama kan basıncı % 4 artmıştır. Karaciğer kan akımı % 15, total vücut oksijen tüketimi % 40 azalmış; böbrek kan akımı değişmeden kalmıştır (33). Gaynor ve arkadaşlarının (34) isofluranla karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmada, gebeliklerinin 115. gününde 5 koyuna bir saat boyunca propofol infüzyonu yapılmış; anesteziye alınmış koyunların tümünde isofluran grubuna göre daha yüksek kalp hızı, yüksek arterial basınç ve yüksek kardiyak indekse sahip oldukları belirlenmiştir. Uterus arterial kan akımında, umbilikal venöz akımda ve diğer ölçülebilir değerlerde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu nedenle isofluranla anesteziye göre propofol infüzyonlarının, belirgin bir şekilde daha yüksek düzeyde maternal hemodinamikleri devam ettirdiği sonucuna varılmıştır.

Genel anestezi amacıyla 2, 4 ve 8 mg/kg dozlarda propofol verilen atlarda (n=6), her üç dozda da paddling limb hareketleri görülmüş; göğüs üzerine yatış süreleri dozla ilişkili olup, 2 mg/kg dozda 15 dk, 4 mg/kg dozda 31 dk ve 8 mg/kg dozda 47 dk olarak belirlenmiştir. Yatma sırasında kalp hızının arttığı ve solunum hızının azaldığı görülmüştür. Premedikasyon yapılmaksızın, propofolun tek anestezi olarak atlarda rutin kullanımı önerilmemiştir (35). 3-10 günlük 6 tayınlı ksilazinle premedikasyonundan sonra 2.4 mg/kg dozda propofol ile induksiyonun yapıldığı ve anestezinin 0.3 mg/kg/dk doz ile sürdürüldüğü bir çalışmada (36), anestezi süresi ortalama 79 dk, induksiyon zamanı 34

sn olarak belirlenmiştir. Kas gevşemesinin anestezi süresince iyi olduğu, bunun yanında kan basıncında artış ve 45. dk' ya kadar hafif bir solunum asidozu gözlenmiştir. Uyanma 27 dk' da gerçekleşmiş ve taylar 10 dk içinde emmeye başlamışlardır. Midilli atlarda yapılan bir çalışmada (37) propofolun tek başına kullanıldığı zaman ortaya çıkan solunum depresyonu ve arterial hipotansiyondan kaçınmak için ketamin ile birlikte uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Propofolun, hızla yayılan ve hızla dokulardan uzaklaştırılan bir ajan olduğu için, atlarda da anestezi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (38).

Lamalara propofol ile induksiyondan sonra bir saat süreyle 0.2 mg/kg dk ve 0.4 mg/kg/dk dozlarda infüzyon yapılmış; ilk dozun derin anestezi için çok düşük olduğu belirlenmiştir. İkinci doz ise hafif bir kardiyovasküler depresyon dışında, yan etki görülmeyen yeterli bir anestezi sağlamıştır. Her iki dozdan sonraki 3-60 dk arasında PaCO<sub>2</sub> ve kalp vurumu artmış, arterial pH ve PaO<sub>2</sub> azalmıştır. Ayağa kalkma ilk grupta 11 dk' da, ikinci grupta ise 22 dk' da gerçekleşmiştir (39).

Tavuklarda 4.5 ve 9.7 mg/kg dozlarda propofol ile yapılan bir çalışmada (40), aritmiler 14 tavuğun 13' ünde görülmüş; induksiyon ve anestezinin sürdürülmesi sırasında belirgin bir hipoksemi ile solunum ve kardiyovasküler depresyon ortaya çıkmıştır. İndüksiyon dozunun üç katının öldürücü olması nedeniyle, kanatlılarda propofolun dar bir terapötik indekse sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Anabilim Dalımızda yapılan bir yüksek lisans tezi çalışmasında (41), premedikasyon yapılmaksızın 4 mg/kg dozda propofol ile tavuklarda anestezi süresi ortalama 8.5 dk olarak belirlenmiş; anestezi sırasında apne görülmemiş ve anesteziden uyanmanın sorunsuz olduğu gözlenmiştir.

Yabani hindilerde anestezinin induksiyonu ve idamesi için propofolun etkili bir ilaç olduğunun belirlendiği bir çalışmada (42), 10 adet yabani hindiye 5 mg/kg dozda propofol uygulamasından 20 sn sonra, 30 dk süreyle 0.5 mg/kg<sup>-1</sup>/dk<sup>-1</sup> oranında infüzyon yapılmış; uygulamanın 10-30 sn' lerinde apne şekillenmiş ve 4. dk' da solunum hızı belirgin oranda düşmüştür. Ortalama arterial basınç, anestezinin 15. dk' sından sonra % 30 azalmış; induksiyondan sonraki 5. dk' da biri ve 15. dk' da diğeri olmak üzere iki hindide geçici hipoksemi gelişmiştir. Anesteziden uyanma, tüm hindilerde sorunsuz olmuş ve ayağa kalkma, infüzyonun durdurulmasını takiben 11. dk' da gerçekleşmiştir.

Bir peçeli baykuşun kısa süreli operasyonu için 4 mg/kg dozda propofol ile induksiyonu takiben 0.5 mg/kg/dk oranında infüzyonla anestezi sürdürülmüş; anestezi sırasında ortalama kan basıncı 148 mmHg'dan 130 mmHg' ya düşmüş; kan gazları normal düzeylerde kalmış, komplikasyona rastlanmamış ve uyanma tam ve sorunsuz gerçekleşmiştir (43).

Propofol, domuzlarda arterial basınçta tiyopentalin oluşturduğuna benzer bir azalma meydana getirir. Bronkomotor tonda ve gastrointestinal motilitede, herhangi bir etkiye sahip olduğu belirlenmemiştir (17).

Propofol ile anesteziye alınan laboratuvar hayvanlarından tavşanda anestezi süresi 5 dk, ratta ise 8 dk olarak bildirilmiştir (5).

#### *Istenmeyen etkiler*

Propofol ile anestezide en sık ortaya çıkan istenmeyen etkiler enjeksiyon sırasında ağrı ve indüksiyon sırasında görülen apnedir. Enjeksiyon sırasında ağrıdan kaçınmak için, ilaç daha büyük damarlara uygulanmalıdır. Anestezinin indüksiyonu sırasında görülen apne genelde 60 sn'den daha az sürer ve vakaların yaklaşık % 14'ünde ise eksitator etkiler gözlenmiştir (22). Apnenin süresi ve diğer etkiler, yapılan çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Atropin-diazepam premedikasyonundan sonra 2 mg/kg dozda 15 dk süren propofol anestezisi çalışmasında (44), hastaların % 35'inde 30 sn süren apne gözlemlendiği bildirilirken, aynı maddelerle premedikasyondan sonra 1.83 mg/kg dozda propofol ile insanlarda yapılan başka bir çalışmada (16), hastaların tümünde 72 sn süren apne görülmüştür. Tiyopental ile karşılaştırmalı olarak 50 çocukta yapılan propofol anestezisi araştırmasında (45), propofol verilen çocukların % 68'inde apne (tiyopental grubunda % 60), % 16'ında enjeksiyon yerinde ağrı (tiyopental grubunda % 40), % 32'inde çabuk sonlanan kasılmalar şeklinde istemsiz hareketler (tiyopental grubunda % 14) görülmüş; her iki ilacın da sistemik arter basıncında düşmelere neden olduğu bildirilmiştir. Yine insanlarda anestezi sonrası dönemde % 35 oranında ağız-boğaz kuruluğu gözlemlendiği belirtilmiştir (14).

Köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada (46), propofol 6.5 mg/kg dozda ve 20 mg/sn hızda verilmiş, daha sonra üç gün arayla ve dozlar 2.5 mg/kg artırılarak uygulama tekrarlanmıştır. Apne tüm köpeklerde ciddi bir yan etki olarak ortaya çıkmış; apnenin süresi köpekler arasında değişkenlik göstermiş, fakat apnenin ortaya çıkma sıklığı 14 mg/kg'dan yüksek dozlarda doza bağlı olarak artmıştır. Bu çalışmada, özellikle propofolun hızlı verildiğinde potansiyel bir yan etki olarak solunum depresyonu ve apnenin, beklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. On iki köpek üzerinde yapılan başka bir çalışmada (47) ise propofol ile indüksiyon sırasında apne görülmediği bildirilmiştir.

13

#### *Sonuç*

Klinik çalışmaların sonuçlarının desteği altında, veteriner cerrahi pratiğinde yeni bir seçenek olarak yerini almaya başlayan propofol hakkındaki bu bilgiler, araştırmacılara ve hekimlere yararlı olacaktır kanısıyla özetlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Sear JW: Continuous of hypnotic agents for maintenance of anaesthesia. Ed. B Kay : Total Intravenous Anaesthesia. 21<sup>th</sup> ed. (Elsevier, Ireland), p.40, (1991).
2. Glen JB, Hunter SC: Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35868, Br J Anaesth 56: 617-625, (1984).
3. Duke T: A new intravenous anesthetic agent: propofol, Can Vet J 36: 181-183, (1995).
4. Kanto J, Gepts E: Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol, Clin Pharmacokinet 17: 308-326, (1989).
5. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, et al : Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-propofol, Xenobiotica 21: 1243-1256, (1991).
6. Mandsager RE, Clarke CR, Shawley RV, Hague CM: Effects of chloramfenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in greyhounds, Am J Vet Res 56: 95-99, (1995).
7. Reid J Nolan AM, Welsh E: Propofol as an induction agent in the goat: a pharmacokinetic study, J Vet Pharmacol Therap 16: 488-493, (1993).
8. Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ: The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals, Xenobiotica 22: 369-375, (1993).
9. Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP: Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion, Br J Clin Pharmac 30: 144-148, (1990).
10. Campbell GA, Morgan DJ, Kumar K, Crankshaw DP: Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol, Br J Clin Pharmac 26: 187-190, (1988).
11. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimma WS: Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients, Br J Anaesth 60: 146-150, (1988).
12. Reid J, Nolan AM: Pharmacokinetics of propofol as an induction agent in geriatric dogs, Res Vet Sci 61: 169-171, (1988).
13. Dailand P, Cockshott ID, Lirzin JD, et al: Intravenous propofol during cesarean section : placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study, Anesthesiology 71: 827-834, (1989).
14. Bayhan N, Güzeldemir ME, Önder S: Küçük cerrahi girişimlerde anestezi indüksiyonunda ve idamesinde propofol, Türk Anest Reanim Cem Mec 17(S1): 202-205, (1989).
15. Bayhan N, Güzeldemir ME, Önder S, Dağlı G: Küçük cerrahi girişimlerde anestezi indüksiyonu ve idamesinde propofol ve etomidatın karşılaştırmalı olarak incelenmesi, Türk Anest Reanim Cem Mec 18: 91-94, (1990).
16. Şentürk Y, Tanrıverdi B, Tomatır E, Bağcılar İ: Propofol ile kısa süreli anestezinin indüksiyonu ve idamesi, Türk Anest Reanim Cem Mec 17(S1): 206-210, (1989).
17. Sebel PS, Lowdon JD: Propofol: a new intravenous anesthetic, Anesthesiology 71: 260-277, (1989).
18. Oikkonen M: Anaesthesia for geriatric oesophagoscopy: isoflurane vs, alfentanil-methohexitone vs, propofol, Acta Anaesthesiol Scand 36: 195-200, (1992).
19. Sun S, Köse Y, Özkoca S, ve ark : Propofol ile indüksiyon, Türk Anest Reanim Cem Mec 17(S1): 199-201, (1989).
20. Keçik Y, Tüzüner F, Bulucu P, Yörükoğlu D: İndüksiyonda tiyopental ve propofolün göziçi basıncına etkileri, Türk Anest Reanim Cem Mec 17(S1): 241-243, (1989).
21. Ramazanoğlu A, Ertok E, Yücel İ, ve ark: Propofolün göziçi basıncı ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin

- tiyopenton ile karşılaştırılması, Türk Anest Rean Cem Mec 17(S1): 236-240, (1989).
22. Langley MS, Heel RC: Propofol : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic, *Drugs* 35: 334-372, (1988).
  23. Morgan DWT, Legge K: Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic in cats and dogs, *Vet Rec* 14: 31-33, (1989).
  24. Weaver BMQ, Raptopoulos D: Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol, *Vet Rec* 23: 617-620, (1990).
  25. Portella LV, Natalini CC, Toledo EC, et al: Cardiovascular and respiratory effects of anaesthesia with propofol in cats previously treated with xylazine/ketamine. *Ciencia Rural* 26: 223-227 (Vet Bull 1998; 68 : Abstr No 561), (1996).
  26. Canpolat İ, Karabulut E, Günay C: Köpeklerde propofol ile anestezi, *F Ü Sağl Bil Derg* 11: 333-336, (1997).
  27. Thurman C, Ko JCH, Benson GJ, et al : Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs, *Am Vet Res* 55: 363-367, (1994).
  28. Thurman C, Tranquilli WJ, Ko JCH, et al : Clinical appraisal of propofol as an anesthetic in dogs premedicated with medetomidine, *Canine Pract* 20: 21-25, (1995).
  29. Hellebrekers LJ, Sap R: Medetomidine as a premedicant for ketamine, propofol or fentanyl anaesthesia in dogs, *Vet Rec* 140: 545-548, (1997).
  30. Keegan RD, Green SA: Cardiovascular effects of continuous two-hour propofol infusion in dogs comparison with isoflurane anaesthesia, *Vet Surgery* 22: 537-543, (1993).
  31. Funkquist PME, Nyman GC, Löfgren AMJ, et al: Use of propofol-isoflurane as an anesthetic regimen for cesarean section in dogs. *JAVMA* 211: 313-317, (1997).
  32. Lin HC, Purohit RC, Powe TA: Anesthesia in sheep with propofol or with xylazine-ketamine followed by halothane, *Vet Surgery* 26: 247-252, (1997).
  33. Mather LE, Selby DG, Runciman WB: Pharmacology of propofol, *Anaest Intens Care* 15: 112-113, (1987).
  34. Gaynor JS, Wertz EM, Alvis M, Turner AS: A comparison of the haemodynamic effects of propofol and isoflurane in pregnant ewes, *J Vet Pharmacol Therap* 21: 69-73, (1998).
  35. Mama KR, Steffey EP, Pascoe PJ: Evaluation of propofol as a general anaesthetic for horses, *Vet Surgery* 24: 188-194, (1995).
  36. Matthews NS, Chaffin MK, Erickson SW, Overhulse WA: Propofol anesthesia for non-surgical procedures of neonatal foals, *Equine Pract* 17: 15-20, (1995).
  37. Flaherty D, Reid J, Welsh E, et al: A pharmacodynamic study of propofol or ketamine infusions in ponies undergoing surgery, *Res Vet Sci* 62: 179-184, (1997).
  38. Lüders C, Ahumada F, Baroni E, et al: Pharmacokinetic study of propofol in horses, *Vet Bull* 68: 1442, Abstr No 8998, (1998).
  39. Duke T, Egger CM, Ferguson JG, Frketic MM: Cardiopulmonary effects of propofol infusions in llamas, *Am J Vet Res* 58: 153-156, (1997).
  40. Lukasik VM, Gentz EJ, Erb HN, et al: Cardiopulmonary effects of propofol anesthesia in chickens (*Gallus gallus domesticus*), *J Avian Med Surgery* 11: 93-97, (1997).
  41. Ceren G : Tavuklarda Propofol Anestezisi, (Yüksek Lisans Tezi), YYÜ Sağl Bil Enst (savunulmamış tez sonuçları).
  42. Schumacher J, Citino SB, Hernandez K, et al: Cardiopulmonary and anesthetic effects of propofol in wild turkeys, *Am J Vet Res* 58: 1014-1017, (1997).
  43. Mama KR, Phillips LG, Pascoe P: Use of propofol for induction and maintenance of anesthesia in a barn owl (*Tyto alba*) undergoing tracheal resection, *J Zoo Wildlife Med* 27: 397-401, (1996).
  44. Tüzüner F, Keçik Y, Bilgin S, Özdemir Ş: Anestezi induksiyonu ve devamlılığında propofol, *Türk Anest Rean Cem Mec* 17(S1): 211-213, (1989).
  45. Altan A, Yaşar F, Gürpınar İ: Çocuklarda propofol ve tiyopentonun induksiyon ajanı olarak karşılaştırılması, *Türk Anest Rean Cem Mec* 17(S1): 222-225, (1989).
  46. Muir WW, Gadawski JE: Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs, *Am J Vet Res* 59: 157-161, (1998).
  47. Bufalari A, Miller SM, Giannoni C, Short CE: The use of propofol as an induction agent for halothane and isoflurane anaesthesia in dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 34: 84-91, (1998).

**Yazışma Adresi:**

Orhan Yılmaz  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

## Eritropoietin: Yapısı, yapım yeri, metabolizması, etki mekanizması ve ölçüm metotları

Ebubekir Ceylan

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Eritropoietin (Epo), glikoprotein yapısında bir hormon olup, eritroid seri ön hücrelerin çoğalmasını ve olgunlaşmasını sağlar. Başlıca üretim yeri böbreklerdir. Epo, Epo aktivitesini tespit eden bioassaylerle veya Epo antijenini belirleyen immunoassaylerle ölçülebilmektedir. Epo seviyesini belirlemek için serum, plazma ve idrar kullanılmaktadır. Bu derlemede, böbrek hastalıkları ve anemide tanı kriteri olarak kullanılan eritropoietinin yapısı, yapım yeri, etki yeri ve mekanizması ile ölçüm metotları hakkındaki bilgiler aktarılmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Eritropoietin, Eritropoietinin mekanizması ve ölçüm metotları.

### Erythropoietin: Structure, production site, metabolism, mechanism of effect and measurement

**Abstract:** Erythropoietin (Epo) is a glycoprotein hormone which functions as a growth factor for stimulating the proliferation and differentiation of erythroid precursor cells. The hormone is produced primarily by the kidney. Epo can be measured with bioassay, which determine the hormone's activity, or with immunoassay, which detect the Epo antigen. To determine the level of Epo, serum, plasma and urine can be used. In this review, it has been given some information about the structure of Epo, production site, effect and mechanism and, assay methods of it which is used a diagnostic tool in kidney diseases and anemias.

**Key Words:** Erythropoietin, Mechanism and clinical use of erythropoietin.

#### 1. Giriş

Eritropoietin primer olarak böbreklerden salgılanan ve glikoprotein yapısında bir hormondur (1). Hormon şiddetli böbrek hastalıkları ve anemilerin tanısında önemli bir tanı kriteri olarak kullanılmaya başlanmıştır (2-6). Özellikle son yıllarda tedavide de kullanılmaya başlayan Epo'nun önemi gittikçe artmaktadır (7). Bu derlemede, böbrek hastalıkları ve anemide tanı kriteri olarak kullanılan eritropoietinin yapısı, yapım yeri, etki yeri ve mekanizması ile ölçüm metotları hakkındaki bilgiler aktarılmaya çalışılmıştır.

#### 2. Eritropoietin'in Yapısı

Eritropoietin (Epo), temel olarak böbreklerden salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur (1). Epo'nun elde edilmesinin zorluğu nedeniyle, yapısı ile ilgili çalışmaların çoğu rekombinant yolla elde edilen hormonla yapılmıştır (8). Molekül ağırlığı, tespit metoduna göre 30.400 - 34.000 dalton arasında olup, %30 - %49 oranında karbonhidrat ihtiva etmektedir. Bu

karbonhidratın %11'ini sialik asit, %11'ini heksoz ve %8'ini N-asetilglukozamin'in oluşturduğu bildirilmektedir (9-11).

Eritropoietin'in in vivo aktivitesi için sialik asit birimlerinin varlığı gereklidir. Sialik asit, Epo'daki galaktoz birimlerinin hepatik hücrelerin galaktoz reseptörlerine bağlanmasına yardım eder (12). Sialik asidi koparılmış rekombinant human eritropoietin (rHuEpo) karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilir (13). Sialik asiti olmayan Epo'nun in vivo aktivitesi yoktur. Hormonal peptidin in vivo aktivitesi için glikozilasyonu gereklidir. Memeli hücreleri tarafından sentezlenen Epo glikozil eklenmiş yapıdadır (10-12).

Eritropoietin molekülünün helikal yapısının, iki uzun ve bir kısa sarmal bağlantıyla birbirine paralel olmayan 4- $\alpha$ -heliksten oluşan bir globüler protein olduğu kabul edilmektedir (14). İnsan Epo'su, 7-161 ve 29-33 arasında disülfid bağlarıyla bağlı olan 4 sisteine sahiptir (14). Sülfidril gruplarının yaygın alkilasyonu, Epo'nun biyolojik aktivitesinin geri dönüşümsüz

kaybına neden olur (14). Disülfid köprüsünün Epo'nun fonksiyonu için gerekli olduğu bildirilmiştir (15).

Eritropoietinin etkisi, ünitelerle ifade edilir. Bir ünite, aç bırakılarak 5 µmol kobalt<sup>+2</sup> verilen ratlarda üretilen Epo miktarı (serum Epo'sundaki artış) olarak tanımlanmıştır (15, 16).

### 3. Yapım Yeri

Eritroid seri ön hücrelerin proliferasyonunu uyaran, yaşamlarını sürdürmelerini sağlayan Epo'nun, başlıca renal peritubuler intersitisyel hücrelerde, hepatositlerde, kupfer hücrelerinde ve kemik iliğinde üretildiği bildirilmektedir (8, 17-22). Makrofajların da Epo ürettikleri ortaya konulmuştur (23).

Artmış serum Epo seviyesinden sorumlu tutulan en önemli organın böbrekler olduğu Jacobson ve ark. (24) tarafından bildirilmiştir. Bilateral nefrektomi yapılan ratlarda, anemi gelişmesine ya da kobalt uygulamasına cevap olarak Epo üretiminin gerçekleşmediği bildirilmektedir (24).

Hepatektominin anefrik ratların rezidüel Epo üretimini bozması nedeniyle, karaciğerin ekstrarenal Epo üretiminin primer bölgesi olduğu bildirilmektedir (8, 25). Epo mRNA'sı, insan ve fare fetal karaciğerinde gebeliğin orta döneminde yeterli düzeyde bulunduğu halde, son dönemde tespit edilememiştir (17, 24). Yetişkin karaciğerinin total Epo üretimine katkısı %10-15'tir (8, 16, 17, 25). Epo üretimi fetal dönemde karaciğerde gerçekleşirken, doğumdan hemen sonra böbrekler tarafından yapılmaktadır (7, 25, 26).

Beru ve ark. (27) ile Schuster ve ark. (23) yaptıkları çalışmada, Epo mRNA'sını anemik karaciğerde sınırlı düzeyde bulurken; dalak, beyin, kas ve akciğerlerde tespit edememişlerdir.

Eritropoietin hipoksiye cevap olarak sentezlenir ve hormonun birikimi olmaması nedeniyle gerekli miktarı plazmada ve sadece biyolojik olarak aktif formda bulunur. Dolaşımdaki Epo seviyesinin artmasının, bu hormonun üretimi üzerine herhangi negatif bir etkisi yoktur (28).

Androjenler (testosteron), tiroid hormonları (triiodotironin, tiroksin), katekolaminler, IGF-I, IL-3, vasokonstriktif ajanlar (noradrenalin, 5-hidroksitriptamin, anjiotensin ve bombesin), büyüme hormonu, laktojenik hormonlar, prostaglandinler (PGA, PG-I<sub>2</sub>, PGE, PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>' nin uzun aktiviteli analogları olan 16,16-dimetil PGE<sub>2</sub> ve 15-metil PGE<sub>2</sub>), albuterol, terbutaline, β-2 adrenerjik agonistler ve renal arterlerin daraltılması, Epo üretimini artırır (29-32).

Yaş, cinsiyet, menstrual siklus ve sigara dolaşımdaki Epo seviyesini etkilememektedir ve plazma seviyesi, hipoksi ya da kanama olmadıkça sabittir. Plazma Epo'nun küçük, fakat klinik olarak önemli olmayan sirkadian değişiminin olduğu; en düşük seviyesinin sabah, en yüksek seviyesinin akşam

tespit edildiği bildirilmektedir (3, 33). Proteinden yoksun diyetle beslenen hayvanlarda, Epo'nun miktarı azalır. Civa klorür gibi proksimal tubul hücrelerinde yıkıma neden olan maddeler, Epo üretiminin azalmasına neden olur (30).

Kobalt, nikel ve manganez hipoksi oluşturarak Epo üretimini uyarırken, aynı zamanda Ca<sup>2+</sup> kanal inhibitörü özelliğiyle de intrasellüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Düşük kalsiyum varlığında, in vitro renal karsinoma hücreleri tarafından Epo üretimi artırılır. Aynı şekilde kalsiyum girişini bloke eden verapamil ve diltiazem de Epo üretimini artırmaktadır (3, 23, 26).

Dalakta da Epo aktivitesinin tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak bunun kaynağının da, makrofajlar olduğu sanılmaktadır. Splenektominin ya da dalakta ortaya çıkan hipoksinin, Epo salınımı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (34, 35).

Tükrük bezlerinin de Epo ürettiği ileri sürülmektedir. Nefrektomize hipoksik rat ve farelerden submandibular bezin uzaklaştırılmasından sonra, plazma Epo seviyesinde bir azalmanın olduğu tespit edilmiştir (36).

Eritropoietinin metabolizma ve eliminasyonu, esas olarak karaciğer ve böbreklerde yapılır. Epo metabolizmasında esas fonksiyonu karaciğer üstlenmesine rağmen, nefrektomi yapılan, anefrik ya da ureterleri bağlanan köpeklerde Epo'nun yarı ömrünün uzaması, böbreğin Epo metabolizmasında görev aldığı düşünmektedir (3, 24, 37).

### 4. Etki mekanizması ve yeri

Hematopoez, hematopoietik kök hücrelerden olgun kan hücrelerinin oluşumuna kadar geçen bir süreci tanımlar (3). İlk hematopoietik seri ön hücreler, çok yönlü (multipotent) farklılaşma kapasitesine sahiptir. Olgunlaşma ilerledikçe farklılaşma, tek bir yönde özelleşerek periferik kanda görülen olgun hücreleri meydana getirir (3). Epo, primer olarak eritroid seri ön hücrelerin çoğalması (proliferasyon) ve olgunlaşmasını (maturasyon) uyarmak için kemik iliği üzerine etki eder. En az iki büyüme faktörü (IL-3, GM-CSF) tarafından uyarılan çok yönlü (pluripotent) hematopoietik kök hücreler, Epo'ya cevap veren spesifik eritroid seri ön hücrelere dönüşürler (37).

Eritropoietin, son zamanlarda tanımlanan büyüme faktörü reseptörleri ailesinin bir üyesi olan spesifik Epo reseptörüne bağlanır (38). Reseptörlere bağlanmayı takiben Epo, endositoz yoluyla hızlı bir şekilde hücre içine alınır (39, 40). Bunun ardından hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, cAMP, cGMP, tirozin spesifik protein kinaz, fosfotidinositol ve protein-kinaz C düzeylerinde artış görülmesi, Epo'nun bu yolla etkili olduğunu düşündürmektedir (8, 39).



Spesifik Epo reseptörleri, sadece insanlarda, sıçan eritroid hücrelerinde, eritrolökemik hücrelerde, eritroid elementlerinden zengin fetal karaciğer dokusunda, fare ve rat plasentasında ve megakaryositlerde tespit edilmiştir (8, 37, 41). Epo'yu bağlayan düşük ve yüksek affiniteli iki tip Epo reseptörü tespit edilmiştir (39). Eritroid hücrelerdeki Epo reseptörlerinin sayısı az (yaklaşık her hücrede 1000 molekül) ve değişkendir. Epo reseptörleri, insan BFU-E'inde otoradyografik olarak tespit edilebilir ve eritroid seri hücrelerin BFU-E'ler, CFU-E'ye doğru olgunlaşma sürecinde bu reseptörlerin sayısında da artış gözlenir. CFU-E ile proeritroblast arasındaki bir dönemdeki eritroid hücre, yoğun Epo reseptörlerine sahip olup; proeritroblastın olgunlaşma sürecinde reseptör sayısında azalma gözlenir ve ortokromatik eritroblast evresinde reseptörler ortadan kalkar (39, 42).

Karaciğer, beyin, akciğer ve iskelet kasları gibi non-hematopoietik dokuların ve monositler ve lenfositler gibi non-eritroid hematopoietik hücrelerin Epo reseptörleri yoktur (40). Bununla birlikte, fare ve rat plasentalarında, maternal plazmadan fetal plazmaya Epo'nun taşınmasından sorumlu tutulan düşük affiniteli Epo reseptörleri vardır. İnsan BFU-E'inde Epo reseptörlerinin ortaya çıkmasıyla Epo'ya bağımlılık başlar. CFU-E safhasında reseptör sayısı maksimum düzeye ulaştıktan sonra, hormona olan bağımlılığın azalmasına paralel olarak insan ve sıçan CFU-E'sinde Epo reseptörleri de azalır. Bazofilik eritroblast ve daha sonraki eritroid seri hücreler olgunlaşma için Epo'ya ihtiyaç duymazlar (40).

Eritropoietinin eritroid hücreler üzerine en önemli etkilerinden biri de, bu hücrelerin yaşama kabiliyetlerini devam ettirme yeteneğidir. Epo bu etkiyi, CFU-E 'de meydana gelen DNA bölünmesini geciktirerek gerçekleştirir. Epo yokluğunda ise, DNA'nın hızlı yıkımına bağlı olarak hücreler fizyolojik ölüme (apoptozis) yönelirler. Epo'nun varlığında apoptozis engellenerek, eritroid hücrelerin farklılaşması (diferensiasyon) ve eritrositlere dönüşmesi sağlanır. Epo, eritroid hücreler yanında megakaryositler ve bunların seri ön hücreleri olan CFU-MK üzerine de etki ederek farklılaşmayı uyarır ve bu durum trombosit sayısının artışıyla sonuçlanır. Kronik böbrek yetersizliği görülen hastalar üzerinde yapılan araştırmada, Epo'nun dolaşımdaki trombosit kitlesinin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığını göstermiştir (8, 37, 41).

Hormonun hücre içine girişinden sonra total RNA sentezinde, glikoz ve Fe alımında,  $\alpha$ - ve  $\beta$ - globin gen transkripsiyonunda artış, hemoglobin sentezini artırır (41). Bütün bu değişiklikler, eritroid seri hücrelerin olgunlaşmasına bağlı olarak retikülosit ve olgun eritrosit sayısındaki artışla sonuçlanmaktadır (42). Epo kalsiyumun hücreye girmesini uyarır. Bu etki hızlıdır ve kültürü yapılmış eritroid hücrelerde Epo ilavesinden sonra bir dakika içinde meydana gelir (41). Düşük kalsiyumlu ortamda doğrusal olan  $^{45}\text{Ca}^{+2}$  alımının Epo

ile açıkça arttığı, ancak Epo'nun  $^{45}\text{Ca}^{+2}$ 'nin hücre dışına çıkışını da stimüle ettiği saptanmıştır. Ayrıca bir çalışmada insan kemik iliği mononükleer hücrelerine Epo ilavesinin, doza bağımlı olarak hücre içi serbest  $\text{Ca}^{+2}$  seviyesini yükselttiği görülmüştür (8, 39). cAMP varlığında Epo uygulanan eritroid hücrelerde, kalsiyum pompası aktive edilerek hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun düştüğü saptanmıştır. Ancak, bu hücrelerdeki protein kinaz C'yi aktive eden forbol esterleri, cAMP ya da cGMP'nin hücre içi düzeyleri üzerine Epo'nun herhangi bir etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir (8).

### 5. Eritroid Seri Ön Hücreler

Eritroid seri ön hücreleri (progenitörler) morfolojik olarak tespit edilemez, fakat in vitro eritroblast kolonilerini oluşturabildikleri için fonksiyonel olarak tespit edilebilir. In vitro olarak yarı katı kültür ortamında hematopoietik seri ön hücrelerin klonlanabilmesi için geliştirilen doku kültür teknikleri ile insan ve sıçan kemik iliğinde CFU-E ve BFU-E olarak adlandırılan iki eritroid seri ön hücre tespit edilip tanımlanabilmiştir. Epo'nun etkisiyle seri ön hücreler yarı katı kültür ortamında gelişerek, hemoglobin içeren eritroblastlara dönüşürler (40, 43).

Hematopoietik seri ön hücrelerde olduğu gibi eritroid seri ön hücreler arasında da, yaş ve gelişim dönemlerine bağlı olarak fiziksel ve morfolojik farklılıklar tespit edilmektedir. Bu fiziksel ve morfolojik özelliklerdeki farklılıklara dayanılarak, eritroid seri ön hücreler arasında en az beş sınıf tespit edilmektedir. Bunlar (43):

- 1-Makroskobik BFU-E,
- 2-Erken (mikroskobik) BFU-E,
- 3-Geç BFU-E,
- 4-Erken CFU-E,
- 5-Geç CFU-E.

Bu hücreler arasında yer alan son iki hücre, proeritroblastlarla ilişki içerisindedir. Makroskobik BFU-E, in vitro olarak tespit edilebilen eritroid seri ön hücreye ait ilk hücreler olup, proliferasyon yeteneği oldukça fazla ancak, kendini yenileme kapasitesi sınırlı olan çok yönlü bir hücredir. Bu hücreler, çok yönlü hematopoietik kök hücrelerle (CFU-S) ve eritroid farklılaşma ile yakından ilgilidir. Son dört hücre grubu ise eritroid serinin farklılaşmasıyla ilişkili olup, doğrudan doğruya Epo'dan etkilenir (43).

### Burst Forming Unit Eritroid (BFU-E)

CFU-E'nin bir ön hücresi olduğu bildirilen BFU-E, yavaş bölünen, olgunlaşmamış bir eritroid seri ön hücredir. Bu hücre insanda 15 günde, farede sekiz günde eritroblast kümelerini meydana getirir (42).

BFU-E, erken ve geç formlara ayrılmaktadır. Kemik iliği ve dolaşımda bulunan BFU-E, periferik kanda %0.02-0.05 konsantrasyonunda tespit edilebilir.

Eritrosit aktivitesinin yetersiz olduğu durumlarda BFU-E'nin proliferasyonu artar (42).

#### *Colony forming unit eritroid (CFU-E)*

CFU-E, eritroid seride proeritroblastlardan önce gelen bir hücre grubudur. Bu hücrelerin düşük düzeydeki Epo varlığında hızla çoğalarak, 8-64 hemoglobin molekülü içeren eritroblast kolonisi meydana getirdiği bildirilmiştir (42). CFU-E, Epo'ya en duyarlı olan hücredir; yüzeyinde çok miktarda Epo reseptörü taşır ve yaşamını sürdürebilmesi için mutlak olarak Epo'ya ihtiyaç duyar (7, 8, 40, 43).

#### *6. Eritropoietin'in Ölçüm Metotları*

Eritropoietin düzeyinin belirlenmesinde serum, plazma, idrar ve tümörlü doku kullanılmaktadır. Dayanıklı bir protein olan Epo, plazma ya da serum örneklerinde immun reaktivitesini kaybetmeden iki hafta süreyle oda ısısında saklanabilir (44).

Hormon, böbreklerde ve karaciğerde depolanmaktadır. Dolaşımdaki Epo'nun konsantrasyonu üretim oranını etkilemezken, plazma klirensi çok yavaştır (insanlarda 4-12 saat) ve plazma Epo seviyesinden bağımsızdır (13). Sağlam hayvanlarda Epo klirensi, hızlı ve yavaş olmak üzere iki fazlı bir şekilde olmaktadır (13). Epo 0.5 ml/dk oranında böbreklerden yavaş bir şekilde atılmaktadır (45).

Eritropoietinin yarı ömrü; insanlarda 6-7, köpeklerde 9, tavşanlarda 8, ratlarda 1,5-2,5, farelerde 2-3, rHuEpo'nun yarı ömrü ise 7.2 saattir (4, 46).

Eritropoietinin bilinen herhangi bir proteinle benzerliği yoktur ve bu yüzden immünolojik çapraz reaksiyon vermez. Serum, plazma ve idrarda Epo'nun ölçümü, hem sağlık hem de hastalık durumlarında faydalı bilgiler sağlamaktadır (3). Endojen Epo (dolaşıma böbreklerden karışan)'nın sadece 6-9 saatlik bir plazma yarı ömrü olduğu için, Epo üretimindeki değişiklikler, kan konsantrasyonundaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Bu yüzden serum Epo konsantrasyonunun tespiti, polisitemi ve anemilerin sebep ve kontrolü hakkında önemli bilgi sağlamaktadır (4-6).

Eritropoietinin serum, idrar ve diğer vücut sıvılarındaki varlığı biyoassay (in vivo ve in vitro) ya da radioassay ile tespit edilebilir. Epo'nun saflaştırılmasından (purifikasyon) önce plazma ve idrarda ölçümü, sadece in vivo ya da in vitro biyoassayler ile yapılabiliyordu (6, 47, 48).

#### *7. Eritropoietin Ölçümleri*

Plazmada Epo'nun konsantrasyonu üç genel teknikle ölçülebilir;

- 1- In Vivo Bioassay (47)
- 2- In Vitro Bioassay (48, 49)
3. İmmunokimyasal Metot

a- Hemagglütinasyon İhibisyon Metodu (6, 33)

b- Radioimmunoassay (9, 47)

1- *In vivo bioassay*: Epo düzeyini tesbit etmek için kullanılan ilk yöntemdir (7). Bu yöntemle yüksek seviyelerdeki Epo'nun ölçümü yapılabilir (29, 49). Ancak bu metot toksik maddelerden, androjenlerden, prostaglandinlerden, siklik nükleotidlerden etkilenmektedir (29). Metot çok uzun zamana, fazla sayıda hayvana ihtiyaç duyar ve pahalı bir yöntemdir. Buna ek olarak bu in vivo metot, normal serumda Epo konsantrasyonunu ölçmek için yeterince duyarlı değildir ve normal bireylerin plazmalarındaki Epo'yu tespit edemez (29, 47).

2- *In vitro bioassay*: Bu yöntem, serum örneklerinin hematopoietik hücre kültürleri üzerine eritropoietik etkisinin araştırılması amacıyla kullanılır (50). In vitro teknikteki ana problem, insan serumlarındaki inhibitörlerin varlığıdır. In vitro biyoassayler duyarlı ve güvenli olmadığından dolayı geniş klinik uygulama alanı bulmamıştır (29).

Japonya'da yapılan bir çalışmada araştırmacılar, serum Epo seviyesini in vitro metot olan Mouse Spleen Cell Metodu ile tespit etmişlerdir (51). Sağlıklı 34 Mongreal köpeğinin kullanıldığı bu çalışmada, ayrıca 3-19 yaşları arasında 3 at, 4-8 yaşlı 4 Holstein inek, 1-5 yaşlı 7 evcil kedi ve 1-3 yaşlı 3 Saanen keçisinin Epo konsantrasyonlarının da ölçüldüğü bildirilmektedir. Yetişkin 25 köpekte serum Epo konsantrasyonları 38.5-135.0 mU/ml (ortalama 88.2±30.7 mU/ml) arasında değişmektedir. Bununla birlikte, yaşları 8-13 arasında değişen 4 yaşlı köpekte ortalama serum Epo seviyesi 56.5±11.6 mU/ml, yaşları 1 ile 7 arasında değişen 21 köpekteki ortalama serum Epo seviyesi 94.9±28.7 mU/ml; 9 yavrudaki değerlerin (1-2 aylık), ortalama serum Epo seviyesi 182.7±56.2 mU/ml olarak bildirilmiştir. Diğer hayvanlardaki serum Epo seviyeleri: Atlarda: 55.2±8.9 mU/ml, ineklerde: 41.7±10.3 mU/ml, kedilerde: 39.4±5.4 mU/ml olarak tespit edilmiştir (51).

#### *3- İmmunokimyasal Metot*

a- Hemagglütinasyon İhibisyon Metodu: Bu metot Epo antiserumunun Epo'ya bağlanma ve çökme yeteneğini ölçerek Epo'nun aktivitesini tespit eder (33, 52).

b- Radioimmunoassay (RIA): Miyake ve ark (9). tarafından insan Epo'su başarılı bir şekilde saflaştırılması ve takiben de Epo geninin klonlanması ile duyarlı ve spesifik RIA metodu geliştirilmiştir. Bu metotta, radyoaktif olarak işaretlenmiş saf Epo'ya karşı geliştirilmiş antikorlar kullanılmaktadır. RIA'nın en düşük duyarlılık limiti 2-4 mU/ml'dir (6, 47).

Epo ölçümü için kullanılan RIA, antijen ve standart olarak saf insan idrar Epo'su kullanılarak geliştirilmiştir (9).

RIA'nın hızlı, tam, duyarlı, spesifik ve oldukça ucuz olma gibi avantajları vardır. Biyoassaylerle tesbit edilemeyen normal serumlardaki Epo seviyeleri 5-30 mU/mL arasında değişir (31, 53). RIA, köpek serumunda 4 mU/ml'den 500 mU/ml'ye kadar Epo konsantrasyonlarını tespit edebilmektedir (7).

İn Vitro Mouse Assayde tespit edilebilen en düşük Epo seviyesi 50 mU'dir (49). Bu değer RIA' da ise 2-3 mU'dir. RIA ile 2-3 mU Epo, 0.1-0.3 ml hacmindeki plazmadan tespit edilebilir (47, 54).

Normal kadın ve erkeklerde RIA ile tespit edilen serum Epo seviyesi 17-19 mU/ml'dir. Oysa anemik hastalarda  $28 \pm 6$  mU/ml, üremik hastalarda ise 20 mU/ml olarak bildirilmiştir (47).

Polikistik böbrek yetersizliği olan 12 hastada serum Epo seviyeleri ortalama  $22.6 \pm 2.4$  mU/ml olarak belirlenmiştir (55). Diğer böbrek yetersizliği olan 24 hastada serum Epo değerleri ortalama  $12.4 \pm 0.7$  mU/ml'dir. Normal kontrollarda serum Epo seviyesi ortalama  $18.5 \pm 0.7$  mU/ml olarak bulunmuştur (55).

Ceylan (2), toplam 18 sağlıklı köpek üzerinde yapmış olduğu çalışmada serum Epo değerlerini ortalama  $82.54 \pm 3.65$  mU/ml olarak tespit etmiştir.

Ağaoğlu ve ark (56) rakımı sıfır olan ve 2300 m rakımda yaşayan sağlıklı 20 köpeğin serum Epo değerlerini ortalama sırasıyla  $60.27 \pm 1.9$  ve  $80.05 \pm 1.6$  mU/ml olarak tespit etmişlerdir. 20 adet sağlıklı Van Kedisinin kullanıldığı bir çalışmada serum Epo değerleri ortalama  $71.82 \pm 6.80$  mU/ml olarak belirlenmiştir (57).

Gün geçtikçe toplumun ekonomik seviyesindeki artışa paralel olarak ülkemizdeki küçük hayvan potansiyali sürekli olarak artmaktadır. Hayvan sayısındaki bu artışla birlikte karşılaşılan hastalık türü fazlalaşmakta, teşhis ve tedavi metotları da hızlı bir gelişme göstermektedir. Diğer tanı yöntemleriyle birlikte Epo'nunda tanı yöntemi olarak kullanılması giderek önem kazanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Woodman DD: Erythropoietin, Comparative Haematology International 2: 1-7, (1992).
- Ceylan E: Köpeklerde deneysel nefrotoksikozisde eritropoietin seviyesi ve bazı hematolojik parametreler üzerine araştırmalar. Yüzüncü Yıl Üniv., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, (1998).
- Spivak JL, Watson AJ: Hematopoiesis and the Kidney The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Second Ed. Raven Press, Ltd., New York, Chapter 42: 1553-1593, (1992).
- Fu JS, Lerora JLL, Rice JC, Fisher JW: Pharmacokinetics of erythropoietin in intact and anephric dogs. J. Lab. Clin Med. 111: 669-676, (1983).
- Erslev AJ: Erythropoietin, The New England Journal of Medicine, 324(19): 1339-1344, (1991).
- Caro J, Erslev AJ: Erythropoietin assays and their use in the study of anemias. Contrib. Nephrol. 66: 54, (1988).
- Giger U: Erythropoietin and its Clinical Use, Comp. Continuing Education Article 14(1): 25-34, (1992).
- Krantz SB: Erythropoietin, Blood, 77(3): 419-434, (1991).
- Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E: Purification of human erythropoietin. J. Biol. Chem. 252: 5558-5564, (1977).
- Dordal MS, Wang F.F, Goldwasser E: The role of carbohydrate in erythropoietin action. Endocrinology. 116: 2293, (1985).
- Browne JK, Cohen AM, Egrie JC, Lai PH, Lin FK, Strickland T, Watson E, Stebbing N: Erythropoietin, Gene cloning protein structure, and biological properties. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol. 51:693-702, (1986).
- Goldwasser E, Kung CHK, Eliason J: On the mechanism of erythropoietin-induced differentiation. XIII. The role of sialic acid in erythropoietin action. J Biol. Chem 249: 4202, (1974).
- Spivak JL, Hogans BB: The in vivo metabolism of recombinant human erythropoietin in the rat. Blood. 73: 90-99, (1989).
- Wang FF, Kung CKH, Goldwasser E: Some chemical properties of human erythropoietin. Endocrinology 1116: 2286, (1985).
- Cotes PM, Bangham DR: The international reference preparation of erythropoietin. Bull WHO 35: 751, (1966).
- Annable L, Cotes PM, Mussett MV: The second international reference preparation of erythropoietin, human, urinary, for bioassay. Bull. Org. Mond. Sante 47: 99-112, (1972).
- Fried W, Barone-Varelas J, Morley C: Factors that regulate extrarenal erythropoietin production. Blood Cells 10:287, (1984).
- Naughton BA, Birnback DL, Liu P et al.: Erythropoietin production and kupffer cell alterations following nephrectomy, hypoxia, or combined nephrectomy and hypoxia. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160: 170-174, (1979).
- Koury MJ, Bondurant MC: Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. Science 248: 273, (1990).
- Rodgers GM, Fisher JW, George WJ: The role of adenosine 3-5-monophosphate in the control of erythropoietin production. Am. J. Med. 58: 31-38, (1975).
- Lacombe C, Da Silva JL, Bruneval P, Fournier JG, Wendling F, Casadevall N, Camilleri JP, Bariety J, Varet B, Tambourin P: Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney J Clin. Invest. 81: 620-623, (1988).
- Eckardt KU, Kurtz A, Bauer C: Regulation of erythropoietin formation is related to proximal tubular function. Am J Physiol. 256: F942, (1989).
- Schuster SJ, Wilson JH, Erslev AJ, Caro J: Physiologic Regulation and Tissue Localization of Renal Erythropoietin Messenger RNA, Blood, 70(1): 316-318, (1987).
- Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L: Role of the kidney in erythropoiesis. Nature 179: 633, (1957).
- Zanjani ED, Poster J, Burlington H: Liver as a primary site of erythropoietin formation in the fetus. J Lab Clin Med. 89: 640, (1977).
- Caro J, Erslev AJ, Silver R, Miller O, Birgegard G: Erythropoietin Production in Response to Anemia or Hypoxia in the Newborn Rat, Blood, 60(4): 984-988, (1982).
- Beru N, McDonald J, Lacombe C, Goldwasser E: Expression of the erythropoietin gene. Mol Cell Biol 6: 2571, (1986).
- Spivak JL: Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. Blood 84(4): 997-1004, (1994).
- Golde DW, Hocking WG, Koeffler HP, Adamson JW: Polycythemia: Mechanisms and Management. Ann. Inter. Med., 95: 71-87, (1981).

## Pankreas'ın morfolojik gelişimi

İ. Hakkı Nur Atilla Yoldaş

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Özet:** Pankreas ve karaciğer taslakları endoderm kökenli hepato-pankreatik halka denilen yapıdan, dört taslak halinde gelişir. Embriyonal dönemde her pankreas taslağının kendine has bir kanal sistemi vardır. Dorsal taslağın akıtıcı kanalı ductus pancreaticus minör (ductus santori, ductus pancreaticus accessorius), ventro-lateral taslağın ise ductus pancreatis major'dur. Bütün memelilerde gebeliğin 2-4. haftaları arasında endokrin ve ekzokrin salgılar başlar. Dorsal taslağın hem endokrin ve ekzokrin paransimi yapabilme yeteneği var iken, ventral taslağın endokrin parankimi yapabilme yeteneği yoktur. Görünüşü ve yapılışı bakımından tükrük bezlerine çok benzediğinden buna karın tükrük bezi de denilmiştir. Rengi pembe ile kahverngi arasındadır. Şekil olarak insana en yakın equide ve domuz pankreasıdır. Kanatlılarda pankreas üç lobtan oluşur, üçüncüsü ise mikroskobik olup, splenic lob adını alır. Balıklarda ise diffuz bir yapıdadır.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas, Anatomi, Embryogenezis.

### Morphologic development of pancreas

**Abstract:** Pancreas and liver buds originates from hepato-pancreatic diverticulum, which develops as four lobes. While three of them belong to pancreas, one of them belongs to liver. Each pancreatic bud has own canal system during embryonal period. Dorsal secreting canal is ductus pancreaticus minor, ventral secreting canal is ductus pancreaticus major. Pancreas starts secreting endocrin and exocrin secretion at 2-4 weeks of pregnancy. Dorsal lobe is able to produce endocrin and exocrin paranchima but ventral lobe is able to produce only exocrin paranchima. Because of similarity with salivary gland, it is called abdominal salivary gland. The colour of gland is between red and pink. Equide and swin pancreas is between similar with human pancreas regarding its shape. Pancreas consists of three lobes in poultry and the third lobe is microscopic, which is called splenic lobe. However, pancreas shows an diffuse structure in fish.

**Key Words:** Pancreas, Anatomy, Embryogenesis.

#### *Giriş ve Tarihçe*

Bu derlemede canlıların hayati fonksiyonlarını sürdürebilmesi için çok gerekli olan pankreasın gelişimi ve anatomisi hakkında bilgi verilmiştir. Pankreasın salgı yapan bölümü endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir. Pankreasın endokrin bölümü langerhans adacıklarından oluşmuştur. Bu adacıkların alfa hücrelerinden glucagon, beta hücrelerinden insülin, gama hücrelerinden somatostatin salgılanmaktadır. Pankreasın %82 kadarını oluşturan ve sindirimle ilgili salgısının yapıldığı ekzokrin kısım tubulo-alveoler bez yapısındadır ve bu salgısı duodenum'a aktarır. Bu yapının salgıları ise amilazlar, lipazlar ve proteolitik (tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz) enzimlerdir (1).

Bu kadar önemli faaliyetleri olan pankreasın tarihsel gelişimi göz önüne alındığında karın organları arasında işlevi en son anlaşılan organ olduğu görülür.

Hatta bağımsız bir organ olduğu bile M.Ö 300 yıllarında ortaya çıkmıştır.

Tevrattaki yazılara göre pankreasın adı karaciğerin parmağıdır. Galen, Kallikreas adını vermiştir. Pankreas (pan: tüm, kreas: et) adını ilk defa M.Ö. 100 yıllarında Efes'li Rufus kullanmıştır. Asırlar sonra pankreas sözcüğü, Anatomicorum Institutum Sekundum Galeni Sent Tetiam adlı anatomi kitabı ile (1536 Paris) Johnn Günther Von Andernach tarafından yeniden popüler hale getirilmiştir. Tarihte pankreasla ilgili ilk yayınlardan birini yapan da İbn-i Sina'dır. İbn-i Sina diabetik hastalıkların bazı semptomlarını ortaya koymuş, fakat kesin olarak bunun pankreastan kaynaklandığını ortaya koyamamıştır.

Pankreas anatomisini ilk inceleyen 13. yüzyılda yaşamış olan Guido de İgevano de Luzzi'dir. Bunların yanında Ferel ve modern anatominin kurucusu Ander Vesalius aynı dönemlerde (1540) pankreas konusunda

çalışmışlardır. Pankreas esas akıtıcı kanalından ilk bahseden Mondino de luzzi onu daha iyi inceleyen Georg Wirsung'tur (1642'de).

Yüzyıl sonra Giovanni Dominoca Santorni bezin minor kanalını tanımlamıştır (1742'de). Daha sonra, Eberle (1843'de), Purkinje (1836'de), Pappenhiem (1836'de) ve Claude Bernard (1878'de) pankreasın ekzokrin salgılarına bir açıklama getirmişlerdir. Pankreas adacıklarının ilk olarak Puol Langerhans, 1893 yılında verdiği doktora tezinde kullanmıştır. Adacıklardaki alfa ve beta hücrelerini bulan Lane (1907'de), delta hücrelerini gösteren ise Bloom'dur (1931'de). Delta hücrelerinin ürettiği somatostatin Vale ve ark. tarafından 1975'te izole edilmiştir. İnsülin gibi bir maddenin varlığı 1921 de anlaşılmış, 1922 de resmen bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Banting ve Best). Yirminci yüzyılın sonlarına geldiğimiz bu günlerde tıbbi cihazların gelişmesine paralel olarak pankreasın embriyolojisi, anatomisi, histolojisi hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte pankreas hastalıklarında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ile pankreas konumu, lezyonları hakkında çok rahat bilgi sahibi edinilebilmektedir (2).

#### *Pankreas'ın Gelişimi*

Bütün memeli, kanatlı (3, 4) ve balıklarda (5, 6) bulunan pankreas karaciğer taslağıyla birlikte duodenum'un etrafındaki endodermden köken alır (2, 7-9). İlk olarak bu bölgede halka şeklinde bir taslak meydana geldiği için buna hepato-pankreatik halka da denir (10-12). Pankreas türlerde, embriyogenezis'in çok erken döneminde yaklaşık 300 hücre duodenum'un epitelyumu ile mezensimi arasında pankreası oluşturmak için hızla çoğalırlar (13). İnsanlarda pankreas ilk olarak gebeliğin 18-25. gününde (Şekil.1-A) tespit edilip (14), 4. haftada 4 mm'ye ulaşır (1). Evcil domuzlarda ilk olarak 33. günden sonra midenin hemen aşağısındaki duodenal taslak etrafında belirmeye başlayan pankreas 35. günde 1 mg ağırlığında iken 73. günde 307.334 mg. konuma gelmektedir (15). Pankreas keçilerde 22. günde, koyunlarda ise 19. günde saptanabilir boyuta gelmektedir (16-18).

Mideden sonraki primitif barsak kanalının meckel divertikulum'una kadar olan kısmının karaciğer ve pankreas yapabilme yeteneği olabileceği, bu nedenle duodenum'dan meckel divertikulum'una kadar karaciğer ve pankreas dokularına rastlanılabileceği açıklanmıştır. Pankreas ve karaciğer taslakları bütün canlılarda hepato-pankreatik halkadan; biri dorsal, diğeri ventral, diğeri ikisi de sağ ve sol ventro-lateral olmak üzere toplam 4 taslaktan (Şekil.1-C) gelişir. Bu taslaklardan ventral olanı karaciğere, diğerleri ise pankreasa aittir (14, 19). Karaciğere ait olan bu kısım hemen kalınlaşan bir epitel kabartıyla pankreastan (Şekil.1-D) ayrılır (7, 12, 14, 16). Ventro-lateral taslaklar birçok memelide olduğu gibi insanlarda çift

değildir. Çoğu memelide pankreas dorsal, sağ ventro-lateral ve sol ventro-lateral taslaktan gelişir. İnsanlarda çok erken dönemlerde ventro-lateral taslaklar oluşmakta, fakat erkenden bu taslaklar birbirleri ile birleştiklerinden (14) veya sol ventro-lateral taslak köreldiğinden (19) sol ventro-lateral taslak pek fark edilmemektedir. Bu nedenle sağ ventro-lateral taslak gelişip tek taslak halinde görülür. Böylelikle evcil memelilerde insanlardan farklı olarak pankreas, dorsal taslak ile sağ ve sol ventro-lateral taslaktan gelişir (14, 19). Dorsal taslak ventro-lateral taslaktan daha çabuk büyüerek etrafa dallar saçan içi boş bir epitel tomurcuk halinde dorsal mezenteriyum'a yayılır. Ventro-lateral taslaklar ise, dorsal taslaktan daha yavaş gelişip küçük kalır ve ductus choledochus'a yapışarak duodenum'dan ayrılır (4, 8, 9, 14, 17, 19, 20). Yavrunun gelişimine paralel olarak mide dönme hareketi yapar. Bu dönme hareketine paralel olarak duodenum'un cranial bölümü de döner. Böylece pankreas, bütün memeli hayvanlarda ve insanlarda sağdan sola doğru rotasyona (Şekil.2-A) uğrar (4, 13, 14, 17). Bunun neticesinde duodenum'un başlangıçta dorsal olan duvarı medial, ventral duvarı da lateral olur. Böylece daha önceki dönemlerde birbirinden ayrı gelişen dorsal ve ventro-lateral taslaklar duodenum'un C şeklindeki bu dönme hareketi ile birleşir. Kısa bir zaman içinde de bu iki parça kaynaşarak (Şekil.2-B) tek bir lob haline gelir (8, 14). Böylece, yetişkinlerde caput pancreatis'in küçük bir kısmını ve altındaki processus uncinatus'u pankreasın ventro-lateral taslak kısmı oluştururken, bezin geriye kalan bölümü de dorsal pankreastan (Şekil.3) oluşur (4, 8, 9).

Embriyonal dönemde her pankreas taslağının kendine has bir kanal sistemi vardır. Dorsal taslağın akıtıcı kanalı ductus pancreaticus minör (ductus santorii, ductus pancreaticus accessorius), ventro-lateral taslağın ise ductus pancreaticus major'dur. Dorsal taslağın kanalı duodenum'dan, ventro-lateral taslağın ise ductus choledochus'tan köken alır (4,14). Duodenum'un dönme hareketine paralel olarak dönen pankreas taslaklarıyla birlikte kanallar da yer (Şekil.2-B) değiştirir. Bundan dolayı dorsal taslağın pankreas kanalı duodenum'un dorsal duvarı ile ağızlaşmayıp, medial (sol) duvarı ile ağızlaşır. Aynı şekilde ductus choledochus'un gelişimi ve onunla birlikte ventral pankreasın boşaltım kanalının eşit oranda büyümemesi sonucu dorsal'e doğru kayarlar. Bu suretle bu iki kanal, dorsal pankreasın taslağının üst tarafında birbiriyle ağızlaşırlar. Bazen de pankreas kanalı, ductus choledochus'dan ayrı olarak duodenum'a açılır. Bu takdirde kanalın açıldığı yer ductus choledochus'un altındadır (19). İki pankreas taslağı birleştikten sonra bir müddet aralarında birleşme yapmazlar. Fakat sonra dorsal kanalın son duodenal parçası körelerek ductus pancreatis major ile bir anastomoz yapar. Bu şekilde bu kanala ductus pancreaticus major (Wirsung kanalı) adı verilir (4, 7, 14, 19). Ruminant ve domuzda ventro-lateral taslağa ait kanal atrofi olur. Köpeklerde her iki

kanal da mevcuttur. Ancak ductus pancreaticus accessorius, ductus pancreaticus major'a oranla daha kalındır (17, 21). Dorsal taslağın akıtıcı kanalı ductus pancreaticus acesessorius olur. Equidae da her iki kanal mevcuttur. Ductus pancreaticus accessorius ince, ductus pancreaticus major uzun ve kalındır. Küçük ruminantlarda tek bir kanal, ductus pancreaticus major olmasına rağmen nadiren iki kanal da bulunabilir (16, 21). Amselgruber (22), 39 keçi üzerinde yaptıkları çalışmada bir akıtıcı kanalın var olduğu, geriye kalan keçilerde ise her iki akıtıcı kanalın var olduğunu bildirmiştir.

#### *Pankreas'ın Histogenezisi*

Pankreas genel olarak bağdoku olan stroma ile salgı yapan paransim kısmından meydana gelmektedir (6, 23). Pankreasın destek dokusu (stroma) çevredeki (11) veya dalağın mezenşiminden (9, 17) köken alır. Pankreasın paransimi duodenum'dan köken alan endodermden gelişir (8, 11, 14, 19).

Bütün memelilerde gebelik süreleri göz önüne alındığında gebeliğin 2-4. haftaları arasında ilkel endokrin ve ekzokrin hücreler, dorsal ve ventro-lateral pankreas taslakları mezenşim dokuya doğru yayılması sonucu meydana gelir. Dorsal taslağın hem endokrin ve ekzokrin paransimi yapabilme yeteneği var iken, ventro-lateral taslağın endokrin paransimini yapabilme yeteneği yoktur (14). Bu dönemde pankreas taslaklarının ucundan tubuller oluşmaya başlar. Ekzokrin kısmını oluşturan aciner hücreleri bu tubulusların etrafındaki hücre toplulukları ile ilkel pankreas kanalları çevresindeki hücrelerden köken alır (13, 14, 17). Endokrin kısmı oluşturan adacık hücreleri (langerhans adacıkları) ise aciner içine yayılmış bu tubulusların etrafındaki hücrelerden gelişir. Bu hücreler üzüm salkımı gibi milyonlarca hücrenin bir araya gelerek acini hücreleri içinde düzensiz olarak dağılmasıyla meydana gelir. Daha sonra bu hücreler bir araya gelerek, Langerhans adacıkları denilen hücre topluluklarını oluşturur. Aciner hücreleri oluşmaya başlamadan önce adacık hücreleri oluşmasına rağmen, gebeliğin ortasına kadar kesinlikle hücrenel bir düzenlenme olmadığı bildirilmiştir (13). Pankreasın gelişimine paralel olarak histogenezis genel olarak fetal dönemin sonunda embriyonal dönemin ilk günlerinde başlar. Histogenezis insanlarda gebeliğin 20. haftasında (10), kimi yazarlara göre ise gebeliğin 3. ayında (4,9), koyunlarda 19. günde, keçilerde 21-22. günde (18) domuzlarda ise 19. günden önce oluşurken (17), Alumes ve Hakanson (20) göre, domuzlarda en erken gebeliğin 4. haftasında başlamaktadır. Fare ve ratlarda gebeliğin 11 ile 17. gününde endokrin ve ekzokrin faaliyetler başlar. Pankreasın gelişimi doğuma birkaç gün kala tamamlanır (9, 24).

Endokrin salgı, langerhans adacıklarını oluşturan alfa, beta ve gama hücreleri tarafında yapılır (6, 23). Hücreler pankreasda görülür görülmez az miktarda

salgı üretmeye başlarlar. Üretilen bu salgı üzüm salkımı şeklindeki hücrelerin içine girmiş damarlar vasıtasıyla embriyonun kanına taşınır. Alfa hücreleri tarafından salgılanan insülin'in insan da yaklaşık gebeliğin 5. ayında başladığını belirten yazarlar (8, 14) olduğu gibi, gebeliğin 20. gününde başladığını bildiren yazarlar da vardır (10). Domuzda gebeliğin 19. gününden daha erken başladığı belirtilmesine (20,17) rağmen, başka bir araştırmada gebeliğin 33. gününde başlayıp 35. günde yaklaşık 19.6 µÜ olduğu bildirilmiştir (15). Koyunlarda ise gebeliğin 19. gününde keçide ise, 31-33. günde başlar (18). Bununla birlikte glukagon yapan beta hücreleri ile somatostatin yapan gama hücreleri, alfa hücreleriyle aynı dönemde salgı üretmeye başlar (17).

Aciner hücreleri tubulo-alvoler yapıda bir bez oluşturmak için bir araya gelirler. Üretilen salgılar tubullere oradan da ilkel pankreas kanalı aracılığıyla embriyonun duodenum'una boşalır. Genel olarak ekzokrin salgılar endokrin salgılardan sonra başlar (20). Örneğin insanlarda (4) ekzokrin salgılardan tripsinojen 16. amilaz, 23. haftada, rat ve farelerde (24) amilaz gebeliğin 11. gününde, domuzlarda (20) polipeptit enzimler 4. haftadan sonra salgılanmaktadır.

Bunun yanında pankreasın gelişimini embriyonal dönemde üretilen protein ve glikokortokoid'ler de önemli bir şekilde etkiler (13, 10).

#### *Pankreas'ın Anatomisi*

Memeli (3, 21, 25), kanatlı (3) ve bazı balıklarda (5) bulunan pankreas cavum abdominis içinde bulunur. Görünüşü ve yapılışı bakımından tükrük bezlerine çok benzediğinden buna karın tükrük bezi de denilmiştir (3). Pankreas bulunduran tüm canlılarda pankreas loblu (3) veya şekilsiz (25, 26) tek bir organdır. Tubulo-alveoler yapıda olan pankreas, iç ve dış salgı yapmaktadır. Salgılarının bir kısmı akıtıcı kanalı ile duodenum'a, bir kısmı da damarlar vasıtasıyla kana karışır (27).

Pankreas ruminantlarda açık sarımtırak, pembe-kızıl (28), besili sığırlarda daha açık renktedir (29, 30). Equidae (31) kırmızımtırak-krem, kadavra da ise rengi biraz daha açık, taze kadavralarda (27) sarımtıraktır. Domuzda boz sarımtırak, carnivorlarda genel olarak koyu kırmızı-gri renktedir (25, 28, 29). İnsanlarda (2, 4) gri-sarımtırak renktedir. Tavşanlarda kahverengimsi-pembe (25), kanatlılarda sarı- pembemsi, balıklarda kahverengidir (4, 5).

Pankreasın ağırlığı ve uzunluğu hayvan türüne, yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte ortalama olarak; Equidae de (31) 350 gr. ruminantlarda (21, 31) 350-500 gr. uzunluğu 40-50cm dir (27). Yetişkin koyunda (30) 50-70 gr, uzunluğu 15 cm carnivorlarda (32) ağırlığı 8-147 gr. arasında değişmekle birlikte köpeklerde vücut ağırlığının %0.08-0,377'si kadar uzunluğu 25 cm. dir. Kedilerde uzunluğu 12 cm., ağırlığı 8-10 gr.dir. 100 kg canlı ağırlığındaki bir

domuzda yaklaşık 110-150 gr. kadardır (25). İnsanlarda ise 60-110 gr. kadardır (1, 2).

Pankreasın yapısının iyi anlaşılması için hayvan ve insanlarda çeşitli bölümlere ayrılmıştır. İnsanlarda caput pancreatis, corpus, pancreatis ve cauda pancreatis olmak üzere üç bölüme (Şekil.3-5, 7, 9) ayrılır. Caput ve corpus pancreatis birbirinden kesin sınırlarla ayrılmaz (1). Bunun yanında, insanda pankreası, dudenum'un flexura prima'sı içinde görülen bir caput pancreatis ve solda lien'e kadar uzanmış bir cauda pancreatis olmak üzere iki kısma ayıran görüşte vardır (3). Bir görüşe (1) göre de, insan pankreasını 4 bölüme ayrılarak collum pancreatis'ten de söz edilmektedir. Memeli hayvanlarda ise pankreas caput pancreatis ve cauda pancreatis olmak üzere iki kısma ayrılır (21, 27, 31). Diğer yandan, caput pancreatis yerine corpus pancreatis terimi de kullanılmıştır (25). Memelilerde embriyonik dönemde sağ ve sol ventro-lateral pankreas taslaklarının birleşmemesinden dolayı cauda pancreatis iki kısma ayrılır (14, 19). Böylelikle cauda pancreatis (Şekil.6-9,10) sağa giden lobus pancreaticus dexter ve sola giden lobus pancreaticus sinister den meydana gelir (29, 28). Bunun dışında nadiren köpeklerde bir pancreas accessorium'dan bahsedilmektedir (32). Kedilerde ise safra kesesine benzer bir kesenin bulunabileceği bildirilmektedir (27). Kanatlılarda pankreas (Şekil.10, 11) duodenum'un iki kolu üzerine yerleşmiş biri dorsal, diğeri ventral (3) ve üçüncüsü ise çok ince, uzun veya mikroskobik olup, splenic lob (Şekil. 10-n") adını alır (33). Balıklarda ise diffuz bir yapıdadır (5).

Şekil olarak insana en yakın equide ve domuz pankreasıdır. Bunlarda pankreasın şekli tipik bir çekice benzemekle birlikte, domuz pankreası daha fazla loblu görünümündedir (1, 25, 27). Equide, domuz ve insanda duodenum'un flexura prima'sı içine gömülmüş bir orta kısım (caput) (1, 29) ile dik bir açı oluşturacak şekilde sola giden ve sağa göre daha fazla uzun olan lobus sinister ile sağa doğru giden ve dolgun olan lobus dexter'den oluşmuş bir cauda pancreatis'e (29) sahiptir. Equide ve domuzlarda caput pancreatis'in dorsalinde de yuvarlak hemen, hemen kanala benzeyen ve v. porta'nın geçmesine mahsus bir anulus pancreatis (Şekil 4-f) vardır (25, 27). Domuzlarda pankreasın etrafı oldukça yağlıdır (29). Bunun yanında farelerin pankreası da şekil olarak equidelere benzemektedir (34). Ruminantlarda ve carnivorlarda orta (caput pancreaticus) kısmı flexura duodenum içinde kolları (cauda pancreatis dexter ve sinister) geriye dönük tipik bir U şeklindedir (25, 29, 31). Ruminantlarda sağ ve sol lobların birleştiği yerin dorsal'inde v. porta ve a. mesenterica cranialis 'in geçmesine mahsus incisura pancreatis denilen derin bir çentik (Şekil.8-5, 6) bulunur (31). Ayrıca domuz ve ruminantlarda caput pancreatis'in alt kısmında sağ lobusun uzantısı durumunda olan processus uncinatus (Şekil.9-d) denilen bir oluşum vardır (25). Bu çıkıntı fazla geliştiğinde bir lob görünümünü alır ki buna lobus

accessorium denir (28). Sağ ve sol lob da dar bir yapıya sahiptir. Balıklarda pankreasın endokrin ile ekzokrin bölümü birbirinden ayrılmış, diffuz bir organdır. Ekzokrin bölümü, bağırsak mukozasına dağılmış zimojen hücrelerle temsil edilirken, endokrin bölüm ise safra kanalını saran kompakt bir kitle oluşturmuştur (Şekil 12). Kimi balıklarda da (cyprinidea,sazangiller) karaciğer ve yağ dokusuna karışmış şekilsiz bir organdır (5).

Pankreasın genel olarak yeri abdominal boşlukta, büyük çoğunluğu median hattın sağında küçük bir kısmı da solda bulunur (21). Equide (Şekil.4, 5) regio epigastrica'da ve vena cava caudalis'in ventral'inde a. celiaca ile a. mesenterica cranialis arasında 17-18. thoracal omurlar hizasında bulunur (28). Pankreas bu türler de aorta abdominalis v. cava caudalis, a. hepatica, v. lienalis, sağ böbrek, diaphragma kolları, cisterna chyli ve v.porta (29), karaciğer, mide, basis cecum, dorsal colon ve colon transversum ile komşuluk yapar (28). Buna göre corpus pancreatis denilen orta lob, karaciğerin orta visceral yüzünde flexura duodenum'un içinde yer alır (25). Sol lob, midenin saccus caecus'unun visceral yüzüne ve dalağa kadar uzanırken, sağ lob ise sağ böbreğe kadar uzanır (29).

Ruminantlarda (Şekil. 8) karın boşluğunun tamamen sağ tarafına kaymış, 12. throcal omur ile 2-4. lumbal omur hizasında bulunur (27). Yaklaşık olarak dalağın cranial ucu, böbrek, rumen, karaciğer, duodenum ve colon transversum arasında yer alır (31). Ruminantlarda pankreasın caput'u equide de ki gibi yerleşmiş olup, pankreas'ın sol lobu yaklaşık son 2. thoracal omur düzeyinde diaphragma'nın crura'ları ile rumen arasına sokulmuştur. Sağ lob ise karın boşluğunun sağında, sağ karın duvarına yakın duodenum'a ve colon'a dayanmış bir şekilde sağ böbreğe kadar uzanır (29-31).

İnsanlarda (şekil.3) midenin hemen arkasında, sağdan sola uzanan 1/3'ü median hattın sağında 2/3'ü de median hattın solunda bulunan (1, 2) pankreas 2-3 lumbal vertebra'lar hizasından omurgayı çaprazlayarak, hilum splenicum, duodenum'un cranial 1/3-1/4'ü, safra kanalı ile vena porta, a. mesenterica midenin pyloris'i ile colon ve ince barsak ve böbreklere kadar uzanır (1). İnsanlarda caput pancreatis bezin en geniş bölümü olup median hattın sağında duodenum kavisinin içinde bulunur. Corpus pancreatis, 1-2. lumbal vertebral hizasında omurgayı önde çaprazlayarak sola, biraz yukarı doğru uzanarak aorta, a. mesenterica superior başlangıcı ve böbrek üstü beziyle komşuluk yapar. Cauda pancreatis sol böbreğe kadar uzanır ve sol hypochondrium bölgesinde bulunan bu son bölüm, hilum splenicum'a kadar uzanır. Collum pancreatis'in varlığı halinde v. mesenterica superior'un önünde yer alır (1, 3).

Carnivorlarda (Şekil.6) epigastric bölgenin her iki tarafında (25, 31) mesoduodenum'un ve omentum majus'un laminaları tarafından kuşatılmıştır (28).

Corpus pancreatis cranial de pylorik bölgede, flexura duodeni içinde caudosinistral olarak uzanır. Köpekte sağ lob, sağ son costalar ile 4. lumbal vertebralar arasında duodenum descendens'ini takip ederek sağ böbreğin medial kenarına kadar omentum majos ile sarılmış olarak gider (32). Sol lob ise, sağ loba oranla daha kalın ve geniştir. Omentum majos ile sarılmış bir şekilde, mide, colon transversum, karaciğer ve sol böbreğe kadar uzanır (28).

Kedide de köpekte olduğu gibi caput pancreatis, duodenum'un flexura duodenum'u içinde bulunur. Sağ lob, sol loba oranla kalın ve geniştir (25). Sağ lob duodenum ve diaphragma'nın crus'ları arasında mesoduodenum içinde uzanır. Sol lob ise duodenum'a paralel olarak omentum majos içinde uzanır (25, 35).

Domuzlarda (Şekil. 9) son iki thoracal ile ilk lumbal omur arasında (28) karın boşluğunun dorsal üçte birine yerleşmiştir (27). Coput pancreatis duodenum'un üzerinde v. porta'nın ventral'indedir. Cauda pancreatis diğer hayvanlarda olduğu gibi dalak ve sol böbreğe kadar uzanır (29). Corpus pancreatis bölgesinde colon'un oturmasına özgü impresio colica adı verilen bir çukurluk mevcuttur (25).

Pankreas tavşanlarda, midenin solunda (26), duodenum ve mide mezodermi üzerinde ağaç dalları gibi dağılmış lobçuklardan oluşur (25).

Kürk hayvanı olan vizonda pankreas median düzlemin sağ tarafında, duodenum'un pars descendens'inin başlangıcında yer almıştır (36). Yine kürk hayvanı olan Şinşillada median hattın sağında, daha çok duodenum'un pars descendens'ine yapışık olarak onun seyri boyunca devam eder. Çok kere midenin curvatura ventriculi minor'ünü sararak sol tarafta lien'e kadar uzanmıştır (37).

Equidelerde (Şekil.5) daima iki akıtıcı kanal vardır (27). Bunlardan ilki sağ ve sol loblardan gelen küçük kanalların caput pancreatis'te birleşmesi sonucu meydana gelen (Şekil.5-d) ductus pancreaticus major'dur. Kanal, caput pancreatisi terk ettikten ve duodenum'u deldikten hemen sonra ductus hepaticus ile birleşerek diverticulum duodeni'yi oluşturur (31). Bu haliyle, flexura duodeni'nin cranial'inin dışbükey yüzü üzerinde diverticulum duodeni'ye (papilla major) boşalır. Diğer kanal olan ductus pancreaticus minor (Şekil.5-e) ise sol lobun ana kolundan yada ductus pancreatis major'dan ayrılarak papilla major'un açıldığı yerin karşısındaki papilla minor'e açılır (28).

Sığırlarda genel olarak ana kanal (ductus pancreaticus major) yoktur. Bunlarda sadece ductus pancreatis accessorius vardır. Bu kanal lobus pancreatis dexter'den köken alır (25, 28). Pylorisin yaklaşık 80-110 cm. caudal'inde (29) safra kanalının açıldığı yerin 30 cm gerisinde duodenum descendens'e açılır (28). Küçük ruminantlarda ise bir tane olan ductus pancreatis major (21) sağ lobtan köken alarak ductus choledochus ile birleşir birleşmez duodenuma açılır (30). Kimi

yazarlara (22) göre, keçilerde safra kesesi gibi oluşmuş bir pankreas kesesi mevcut olup, bu oluşumun pankreasın akıtıcı kanalı olduğunu savunmuşlardır.

İnsanlarda (Şekil.3-1, 6) iki kanal da mevcuttur. Ductus pancreaticus major, ductus choledochus ile bir ampulla yaparak birleşir. Bu ampulla papilla duodeni major'a açılır. Ductus pancreaticus accessorius ise duodenum içine ilk kanalın açıldığı yerin 2-3 cm. üstündeki papilla'ya (papilla duodeni minor) açılır (2, 4, 14).

Köpeklerde (Şekil.7) genel olarak iki akıtıcı kanal vardır. İki kanal olduğu zaman bu kanal pankreas içinde birleşir ve sonra iki kısma ayrılır. Küçük ve daha zayıf olan kanal ductus pancreaticus'tir. Ductus choledochus ile birleşerek papilla duodeni'ye (Şekil.7-a) açılır. Daha uzun ve kalın olan ductus pancreaticus accessorius ise papilla duodeni'nin 2-3 cm aşağısında papilla duodeni minor'a (Şekil.7-b) açılır (29, 32). Bazı yazarlar (24, 27) köpeklerde tek akıtıcı kanal bulunduğunu bildirmektedirler. Tek kanalın varlığında papilla duodeni minor'a açılır.

Kedilerde ise iki akıtıcı kanal mevcuttur. ilki ve büyük olanı ductus pancreaticus major, ductus choledochus'la birleşip pyloris'in yaklaşık 2-3 cm. aşağısında papilla duodeni major'a açılır. Diğer kanal ise ductus pancreaticus accessorius ise papilla duodeni major'un yaklaşık 1.5-2 cm. uzağına açılır (25, 35).

Domuzlarda pankreasın, ductus pancreaticus accessorius denilen tek akıtıcı kanalı vardır. Bu kanal pyloris'in 20-25 cm. aşağısında papilla duodeni minor'a açılır (27).

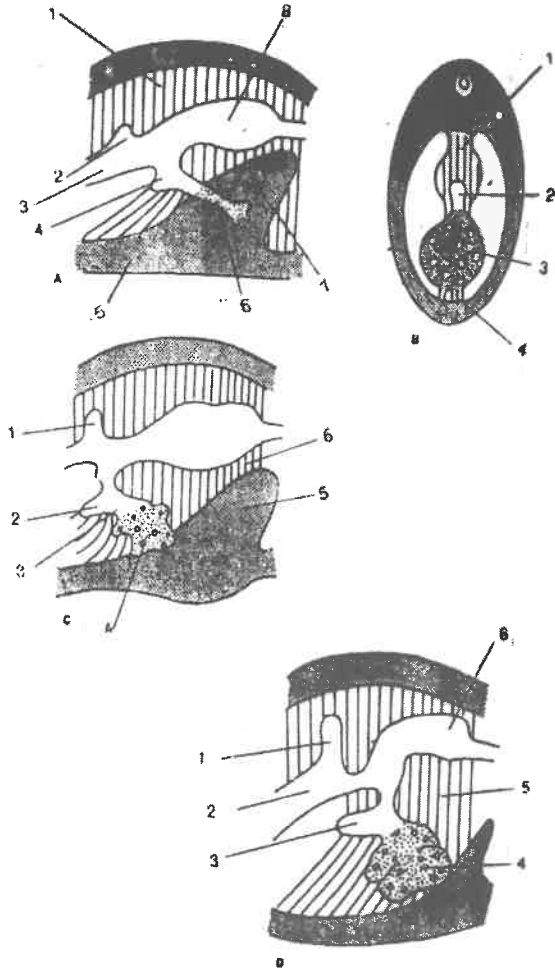
Tavşanlarda ise diffuz olan loblardan çıkan küçük kanallar birleşerek bir tek kanal oluşturarak ascendens duodeni ile birleşir (25).

Kanatlılarda genel olarak iki (3, 4), ördeklerde de ise (33) üç kanal mevcut olup, ductus hepaticus yakınında duodenum'un pars ascendens'ine açılırlar (3, 4).

#### *Pankreas'ın arter ve venleri*

Pankreası besleyen arterlerin tümü a. celiaca ile a. mesenterica cranialis'den ayrılır. A. celiaca'dan ayrılan a. hepatica'nın dalı olan rami pancreatis ve a. hepatica'dan ayrılan a. gastroduodenalis'in dalı olan rami pancreaticoduodenalis ile a. lienales'ten ayrılan r. pancreatici ile beslenir. Ayrıca a. mesenterica cranialis'den ayrılan sadece ruminantlarda bulunan rami pancreatici ile r. pancreaticoduodenalis caudalis pancreasa ince dallar verir (21, 28). Buna göre lobus pancreatis sinister, a. lienalis'in dalları ile; corpus pancreatis, a. gastrica sinister, a. hepatica, ve a. mesenterica cranialis'den çıkan dallarla ve lobus pancreatis dexter ise a. hepatica'nın bir dalı olan a. pancreaticoduodenalis'ten beslenir (25).





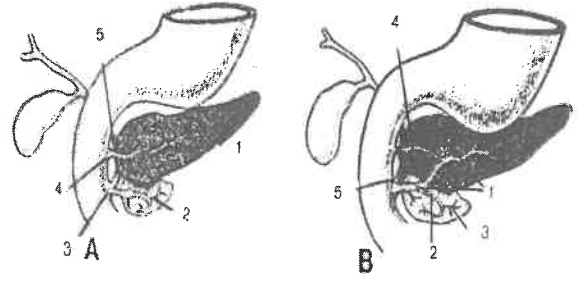
**Şekil 1.** Pankreasın gelişiminin değişik evreleri. A. 18-25. günde Hepatic-diverticulum'un gelişimi B. Duodenum, karaciğer ve pankreasın konumları. C. 30. günde (yaklaşık 5 mm.) pankreas ile karaciğer tomurcuğunun durumu D. 35. (günde yaklaşık 7 mm.) karaciğerden ayrılan pankreasın ventral tomurcuğunun, pankreasın dorsal tomurcuğuna doğru göçü.

**A:** 1. Mesenterium'un dorsal kısmı 2. Dorsal pancreas taslağının kıvrımı 3. Duodenum 4. Ventrolateral pancreas taslağının kıvrımı 5. Vücut duvarı 6. Karaciğer taslağının kıvrımı 7. Transversal bölme 8. Mide

**B:** 1. Mesenterium'un dorsal kısmı 2. Duodenum 3. Karaciğer 4. Lig. Folciformis

**C:** 1. Dorsal pancreas taslağı 2. Ventrolateral pancreas taslağı 3. Safra kanalı 4. Karaciğer 5. Transversal bölme 6. Meso-gastrium

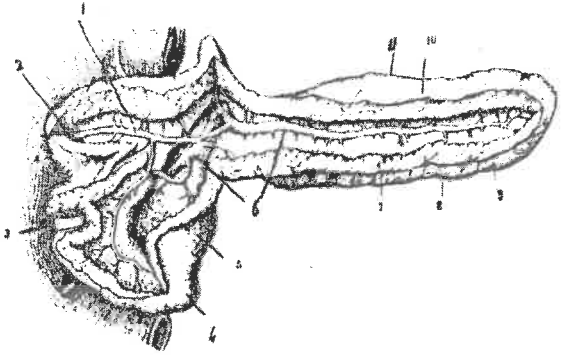
**D:** 1. Dorsal pancreas taslağı 2. Duodenum 3. Ventrolateral pancreas taslağı 4. Karaciğer 5. Omentum minus 6. Mide.



**Şekil 2.**

**A.** Pankreasın gelişiminin 6. haftasında ventral tomurcuğunun, pankreasın dorsal tomurcuğu ile yakın ilişkisi (1. Dorsal pancreas kanalı 2. Ventrolateral pancreas kanalı 3. Papilla duodeni major 4. Papilla duodeni minor 5. Ductus choledochus).

**B.** 7. haftada pankreas kanalları ve pankreas taslaklarının durumu (1. Ductus pancreaticus major (Wirsung kanalı) 2. Ventral pancreas kanalı 3. Proc. uncinatus 4. Ductus pancreaticus accesorius (santori kanalı) 5. Ductus choledochus).



**Şekil 3.** Gelişimini tamamlamış pankreas: 1. Aksesuar (eklenik) kanal (Ductus pancreaticus accesorius) 2. Aksesuar kanalın duodenum'a giriş yeri 3. Asıl pankreas kanalının (ductus pancreaticus major) duodenum'a açılış yeri 4. Processus uncinatus 5. Caput pancreatis 6. Asıl pankreas kanalı (Ductus pancreaticus major) 7. Corpus pancreatis 8. Margo anterior 9. Cauda pancreatis 10. Facies anterior 11. Margo superior.

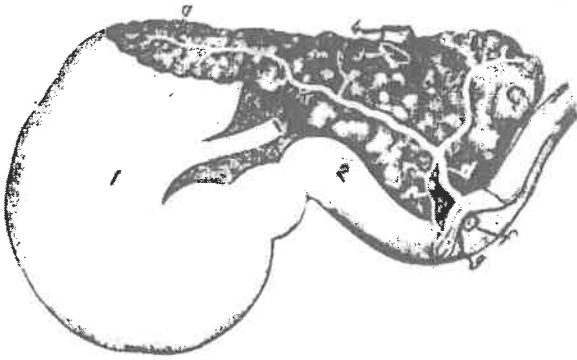
Pankreasın venöz drenajını v. gastroduodenalis'in bir dalı olan v. pancreaticoduodenalis cranialis ile v. mesenterica cranialis'in bir kolu olan v. pancreaticoduodenalis tarafından yapılır. Bu damarlar v. portae'ya dökülerek büyük kan dolaşımına dahil olur (38).

#### Pankreas'ın lenf sistemi

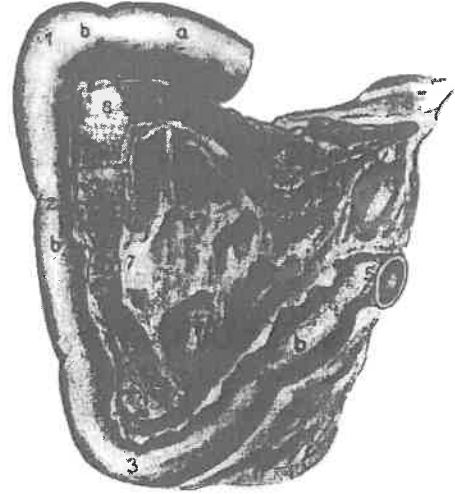
Lnn. hepatici, Lnn. coeliaci, Lnn. gastrici, Lnn. mesenterica cranialis, Lnn. pancreaticoduodenalestir. Lenf önce cisterna chyli'ye oradan da ductus thoracicus yoluyla kan dolaşımına katılır (21).



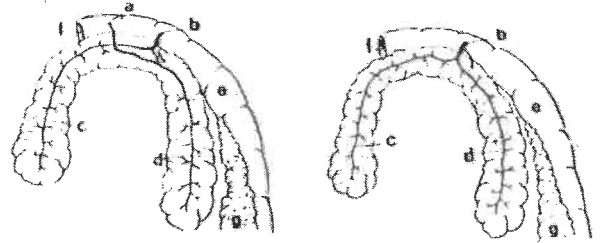
Şekil 4. Equide pankreası: a. Pars cranialis duodeni b. Pars descendens duodeni c. Corpus pancreatis d. Lobus pancreatis sinister e. Lobus pancreatis dexter f. Anulus pancreatis 1. Ampula hepatopancreatica 2. Ductus choledochus 4. Ductus pancreaticus major 4. Vena porta.



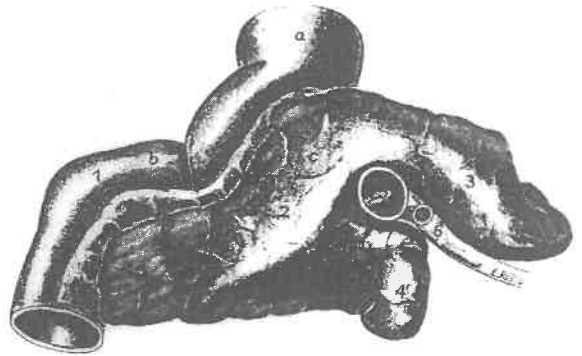
Şekil 5. Equide pankreasının akıtıcı kanalları: a. Cauda pancreatis b. Caput pancreatis c. Lobus pancreatis dexter d. Ductus pancreaticus major e. Ductus pancreaticus minor f. Diverticulum duodeni g. Ductus pancreaticus minor'un açıldığı yerdeki papilla 1. Mide 2. Duodenum 3. V. porta 4. V. cava caudalis.



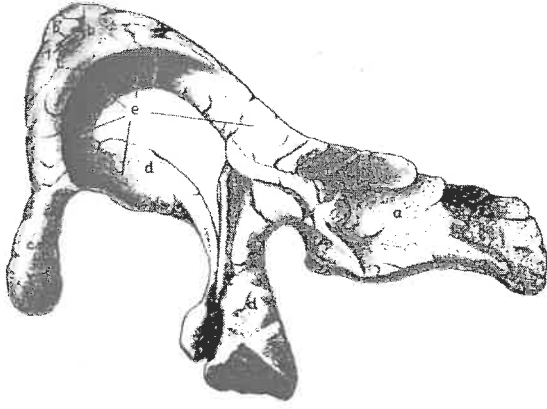
Şekil 6. Carnivorların pankreası: a. Pars pylorica ventriculi b. Duodenum c. Pancreas 1. Flexura duodeni cranialis 2. Pars descendens duodeni 3. Flexura duodeni caudalis 4. Pars ascendens duodeni 5. Flexura duodenojejunalis 6. Omentum majus 7. Mesoduodenum 8. Corpus pancreatis 9. Lobus pancreatis sinister 10. Lobus pancreatis dexter



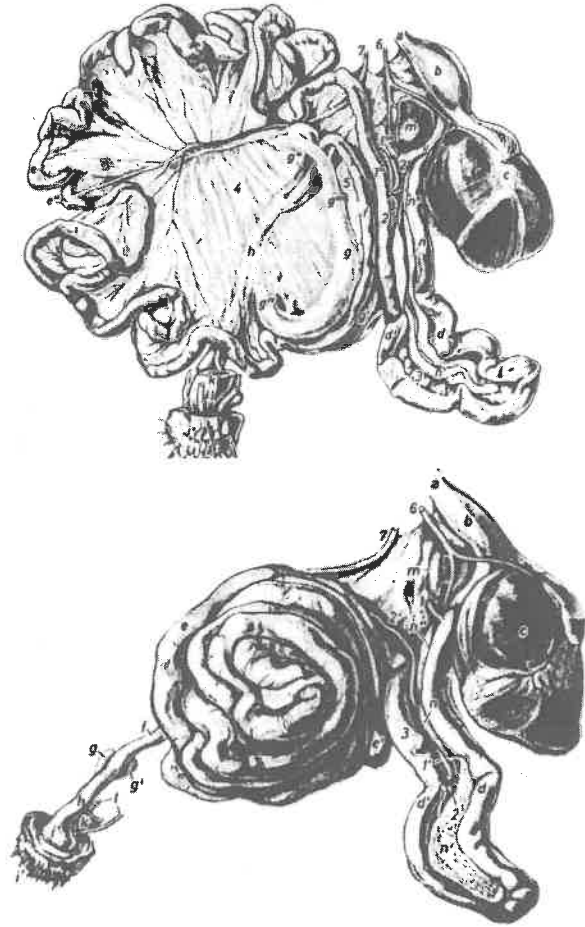
Şekil 7. Köpek pankreasının akıtıcı kanalları: a. Papilla duodeni b. Papilla duodeni minor c. Pancreas'ın sol lobu ve ilgili kanalları d. Pancreas'ın sağ lobu ve ilgili kanalları e. Duodenum f. Duodenum'un pylorus kısmı g. Yağ doku.



Şekil 8. Ruminantların pankreası: a. Pylorus b. Duodenum c. Pancreas 1. Pars cranialis duodeni 2. Corpus pancreatis 3. Lobus pancreatis sinister 4. Lobus pancreatis dexter 4'. Proc. uncinatus 5. V. porta 6. A. mesenterica cranialis.

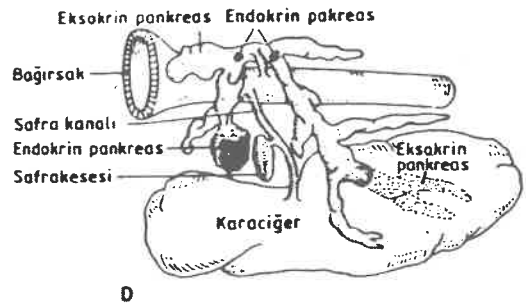
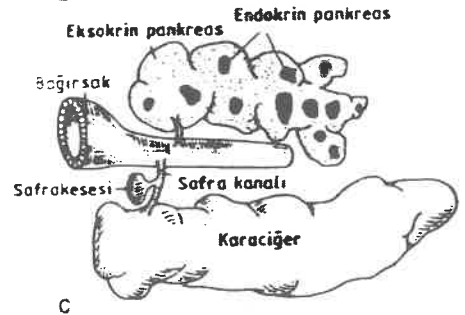
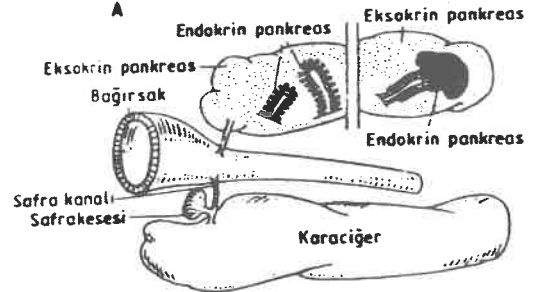
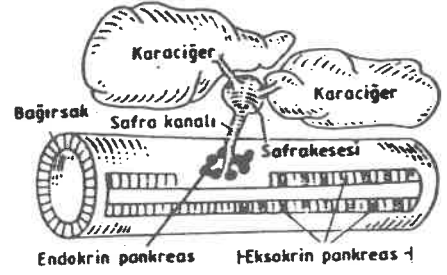


Şekil 9. Domuz pankreası: a. Lobus pancreatis sinister b. Corpus pancreatis b'. Anulus pancreatis c. Lobus pancreatis dexter d. Lobus pancreatis dexter'in proc. uncinatus'u e. Impressio colica l. V. Porta.



Şekil 10 ve 11. Tavuk ve güvercinlerde sindirim kanalının genel görüntüsü a. Osephagus b. Proventriculus c. Kassel mide d. Duodenum'un pars descendens'i d'. Duodenum'un pars ascendens'i e. Jejunum ile duodenum'un supraduodenal lobu (e''), e'''. Meckel diverticulum'u f. İleum g,g'. Sol ve sağ cecum, g''Cecum'un boyun kısmı, g'''. Cecum'un gövde kısmı, g'''''. Cecum'un kuyruk kısmı,

h. Colon, i. Cloaca, i'. Anus, k. Oviduct, l. Ureter, m. Lien, n. Dorsal, n'. Ventral, n''. Splenic lob.  
1. Sol ve 1'. Sağ ductus hepaticus (güvercinlerde), 1'' Ductus hepaticus ve 1''''. Ductus cysticus (tavuklarda), 2.Ductus pancreaticus ventralis ,3. Ductus pancreaticus dorsalis 3. Lig. Pancreaticoduodenale 4. Mesojejunum 5. Lig. ileocaccolae 6. A. Coeliaca 7. a. Mesenterica cranialis.



Şekil 12. Çeşitli balık gurplarında pankreas A. Cyclostomata tipi; B. İlkel gnostomata tipi (solda,Elasmobranchii; sağda, Holocephali tipi; C, Tetrapoda (Dipnoi ve aşağı teleostei'nin çoğunda görülen tip); D, Actinopterygii tipi (Chondrotel, Holostei ve yüksek ve yüksek Teleostei de görülen tip).

*Sinirleri*

N. sympaticus ve n. vagus (plexus celiacus, plexus hepaticus, plexus mesentericus cranialis) tarafından innerve edilir (21, 25).

**KAYNAKLAR**

1. Arıncı K, Elhan A: Anatomi Cilt I. Güneş Kitabevi Ankara-İzmir, (1995).
2. Alptuna EN: Pankreas Hastalıkları. Anadolu Üniversitesi Yayınları Eskişehir, (1984).
3. Doğer S: Evcil Hayvanların Komparativ Anatomisi. Cilt I Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara, (1952).
4. Dyce KM, Sack WO: Text Book of Anatomy. W. B. Saunders Company New York, Paris, Tokyo, Toronto, (1987).
5. Lagler F, Badach JE: İchtology. John Wiley and Sons Newyork-Toronto, (1976).
6. Sağlam M, Aştı NR: Özel Histoloji. Yorum Matbaacılık Sanayii, Ankara, (1997).
7. Breyden, MM, Evans BH: Embryology of the Sheep I. Extraembryonic Membranes and Development of Dady Form. Journal of Morphology, 138: 169-186, (1972).
8. Gürsoy E, Koptagel, E: Embriyoloji Atlası. Ankara Üniversitesi Basımevi, (1977).
9. Sadler TW: Langman's Medical Embryology. Williams & Wilkins Company London Philadelphia, (1996).
10. Moore K: The Developing Human, W.B. Saunders Company, (1983).
11. Petorak İ: Medikal Embriyoloji, İstanbul Üniversitesi Basımevi. İstanbul, (1985).
12. Severn CB: A morphological Study of the Development of the Human Liver I. Development of the Hepatic Diverticulum. Am. J. Anatomy 131: 133-158, (1971).
13. Carlson BM: Patten's Foundations Embriology. McGraw-Hill Book Company New York, Paris, Tokyo, Toronto, (1981).
14. Kayalı H: İnsan embriyolojisi. Güven Kitapevi, Ankara, (1977).
15. Sasaki N, Yoneda K, Bigger C: Fetal Pankreas Transplantation in Miniature Swin. Transplantation 38: 335-340, (1984).
16. Breyden MM, Evans BH: Emryology of the Sheep II. The Alimentary Tract and Associated Glands. Journal of Morphology 138: 187-206, (1972).
17. Latshaw W: Veterinary Developmental Anatomy. B.C. Decker Inc. Toronto-Phidalphia, (1987):
18. Pary P: Anatomia del Desarollo del Tracto Digestivo y Form a Corporoll Externa durenta el Periodo Embrionaerio en el Caprino. Anat. Hist. Embr. 22: 123-143, (1983).
19. Maskar Ü: Embriyoloji Ders Kitabı, AR. Yayın Dağıtım Ankara, (1982).
20. Alumes S, Hakanson H: Ontogeny of Endocrine Cells in Porcine Gut and Pancreas. Gastroenterology 85: 1359-72, (1983).
21. Dursun N: Veteriner Anatomi Cilt II, Medisan. Yayınevi, Ankara, (1995).
22. Amselgruber W: Verlauf und Mündung des Dictus Pancreaticus und Seiner Lappenäste bei der Zieg. Anat. Hist. Emry. 15: 193-204, (1986).
23. Bölükbaşı FM: Fizyoloji Ders Kitabı. Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara, (1989).
24. Lemers WH, Morren PG: Perinatal Development of Small İntestin and Pancreas in Rat and Spiny Mous. Biol.Neonate 47: 153-162, (1985).
25. Koch T: Lerhbuch der Veterinar-Anatomic. Band II Splanchnologie, Gustav Fischer Verlag. Jena, (1990).
26. Cragie EH: Bensley's Pratical Anatomy of the Rabbit. University of Toronto Pres Toronto, (1979).
27. Zietzschmann O, Ackerknecht E, Grau H: Elenberger-Baum Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Haustiere Berlin Spiringer-Verlag, (1941).
28. Nickel A, Schummer Seiferle E: The Viscera of the Domestic Mammals. Verlag Paul Parey Berlin, Hamburg, (1979).
29. Doğer S, Erençin Z: Evcil Hayvanların Komparativ Splanchnologie'si. Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara, (1965).
30. Neils DSM: The Anatomy of the Sheep. Üniversty of Queensland Pres, (1963).
31. Getty R: Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestic Animals. Volume I , W. B. Saunders Company, Philedelphia, London, Toronto , (1975).
32. Evans HE: Miller's Anatomy Of The Dog. W. B. Saunders Company New York, Paris, Tokyo, Toronto, (1993).
33. Nickel R, Schummer E, Seiferle E: Anatomy of the Domestic Birds Verlag Paul Parey Berlin, Hamburg, (1977).
34. Cook. MJ: The Anatomy of the Laboratory Mouse. Academic Press London-NewYork, (1965).
35. Crouch JH, Jackey MB: Text-Atlas of Cat Anatomy. Lea Febier Philadelphia, (1969).
36. Dursun N: Vizonun Abdomen Organları Üzerinde Makro-Anatomik Araştırmalar. S. Ü. Vet. Fak. Derg. 4(1): 351-361, (1988).
37. Taşbaş M: Şinşillanın (chinchilla Bolivana), Abdomen ve Pelvis organları üzerinde makro-anatomik araştırmalar. A.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi, XXI, 3-4, 149-162, (1975).
38. Goshal NG, Koch T, Popesko P: The Venous Drainage of the Domestic Animals. W. B. Saunders Company Philedelphia, London, Tokyo, Sydney, (1981).

**Yazışma Adresi:**

İ Hakkı NUR  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE