



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381



Cilt (Volume): 12 - Sayı (Issue): 3 - 2021
<https://dergipark.org.tr/vetfarmatoksbulten>



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

Baş Editör / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Ender YARSAN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)



Editörler Kurulu / Editorial Board

Doç.Dr. Levent ALTINTAŞ (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
Doç.Dr.Begüm YURDAKÖK DİKMEN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
Doç.Dr. Hüsamettin EKİCİ (Kırıkkale Üniversitesi, Türkiye)
Dr. Sedat SEVİN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)

Danışma Kurulu / Advisory Board

Prof.Dr. Abdurrahman AKSOY (Ondokuzmayıs Üniversitesi)	Prof.Dr. Cavit KUM (Adnan Menderes Üniversitesi)
Prof.Dr. Arif ALTINTAŞ (Ankara Üniversitesi)	Prof.Dr. Aneliya MILANOVA (Trakya Üniversitesi, Bulgaristan)
Prof.Dr. Nuri ALTUĞ (Namık Kemal Üniversitesi)	Prof.Dr. Songül SONAL (Uludağ Üniversitesi)
Prof.Dr. Yavuz Osman BİRDANE (Afyon Kocatepe Üniversitesi)	Prof.Dr. İbrahim TAŞAL (Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi)
Prof.Dr. Mehmet ÇALICIOĞLU (Fırat Üniversitesi)	Prof.Dr. Bünyamin TRAŞ (Selçuk Üniversitesi)
Prof.Dr. Gürdal DAĞOĞLU (Fırat Üniversitesi)	Prof.Dr.Murat YILDIRIM (İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi)
Prof.Dr. İbrahim DEMİRKAN (Afyon Kocatepe Üniversitesi)	Prof.Dr. Ali Cesur ONMAZ (Erciyes Üniversitesi)
Prof.Dr. Ahmet DOĞANAY (Ankara Üniversitesi)	Dr. Ishraga G. IBRAHİM (Central Veterinary Res Lab, Sudan)
Prof.Dr. Gökhan ERASLAN (Erciyes Üniversitesi)	Dr. Shahram SAGHAEI (Orumieh Azad Üniversitesi, İran)
Prof.Dr. İzzet KARAHAN (Balıkesir Üniversitesi)	Dr. Tomaž SNOJ (Ljubljana Üniversitesi, Slovenya)





Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association



İmtiyaz Sahibi : Prof.Dr. Ender YARSAN

Yazı İşleri Müdürü : Doç.Dr. Levent ALTINTAŞ

Dernek Yazışma Adresi : Atmaca Sokak No: 8/3 06110, Dışkapı- Ankara

Kapak Tasarım : Makromedya Halkla İlişkiler Ltd. Şti.

Dizgi : Doç.Dr. Hüsamettin EKİCİ

Bültenin amacı, bilimsel etik kuralları çerçevesinde, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji ile ilgili ulusal - uluslararası literatüre katkıda bulunacak derleme türünde çalışmalarını yayınlamaktır. Yılda üç kez yayınlanan kör hakemli bir açık erişim bültenidir. Bültenin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Alınan tüm yazılar intihal yazılımları (iThenticate veya Turnitin programı) ile kontrol edilmektedir.

Bültenimiz 2019 yılı Cilt 10, Sayı 1'den itibaren ResearchBib (Academic Research Index), ESJI (Eurasian Scientific Journal Index), ROOTINDEXING, Google Scholar, Sindex (Scientific Indexing Services), 2020 yılı Cilt 11, Sayı 1'den itibaren de ASOS İndeks, Türkiye Atıf Dizini, Index Copernicus ve TR Dizin indeksleri tarafından taranmaktadır. Bültenimizde yayınlanacak makalelere Cilt: 11, Sayı: 1'den itibaren DOI numarası verilmektedir.

Her Hakkı Saklıdır. Bültende yer alan yazılar kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Yazıların her türlü sorumluluğu yazarlara aittir.

İletişim: vftdbulden@vetfarmatoks.org.tr





Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt: 12 - Sayı: 3- 2021

1. BARF BESLEME: KÖPEK ve KEDİLERDE PARAZİT HASTALIKLARI BAKIMINDAN TAŞIDIĞI RİSKLER <i>BARF FEEDING: THE RISKS of PARASITIC DISEASES in DOGS AND CATS</i> Kader YILDIZ.....	141
2. KRİSİN: POTANSİYEL FARMAKOLOJİK ve TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ <i>CHRYSIN: POTENTIAL PHARMACOLOGICAL and TOXICOLOGICAL EFFECTS</i> Esra ZEYBEK, Asım KART.....	151
3. ZEBRA BALIĞI (<i>Danio rerio</i>): TOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALAR İÇİN UYGUN BİR MODEL ORGANİZMA <i>ZEBRAFISH (Danio rerio): TOWARDLY MODEL ORGANISMS for TOXICOLOGICAL STUDIES</i> Mustafa YİPEL, Aysun İLHAN.....	161
4. SÜTÇÜ İNEKLERDE ÖSTRUS SIKLUSUNUN, FOLİKÜLER GELİŞİMİN ve OVULASYONUN HORMONAL KONTROLÜ <i>HORMONAL CONTROL of THE ESTROUS CYCLE, FOLLICULAR DEVELOPMENT and OVULATION in DAIRY COWS</i> Mehmet CENGİZ, Vefa TOHUMCU.....	168
5. KÖPEK ve KEDİLERDE KARDİYAK OSKULTASYON <i>CARDIAC OSCULTATION in DOGS and CATS</i> Nuri ALTUĞ, Osman Safa TERZİ.....	181



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Kader YILDIZ

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner,
Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale

ORCID[®]: 0000-0001-5802-6156

***Sorumlu Yazar: Kader YILDIZ**
E-Posta: kaderyildiz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 28.07.2021
Kabul Tarihi: 04.10.2021

12 (3): 141-150, 2021
DOI: 10.38137/vftd.975514

**BARF BESLEME: KÖPEK VE KEDİLERDE PARAZİT
HASTALIKLARI BAKIMINDAN TAŞIDIĞI RİSKLER**

ÖZET. Çiftlik ya da yabani hayvanların pişmemiş dokularını içeren rasyonlar köpek ve kedilere verilmek üzere evde ya da ticari olarak hazırlanmaktadır. Bu besleme şekli “Biologically Appropriate Raw Food” ya da “Bones And Raw Food” (BARF) olarak adlandırılır. Bu derleme ile popüler hale gelen BARF beslemenin köpek ve kedilerde parazit hastalıkları bakımından oluşturduğu riskler hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: BARF, Köpek, Kedi, Parazit.

**BARF FEEDING: THE RISKS of PARASITIC DISEASES
IN DOGS and CATS**

ABSTRACT. Raw diets containing uncooked tissues of farm or wild animals are prepared at home or commercially to be given to dogs and cats. This feeding style is called “Biologically Appropriate Raw Food” or “Bones And Raw Food” (BARF). With this review, it is aimed to give information about the risks of BARF feeding, which has become popular, in respect of parasitic diseases in dogs and cats.

Keywords: BARF, Dog, Cat, Parasite

Makale atfı

Yıldız, K. (2021). BARF Besleme: Köpek ve Kedilerde Parazit Hastalıkları Bakımından Taşıdığı Riskler. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 12(3),141-150. DOI:10.38137/vftd.975514

GİRİŞ

Çiftlik ya da yabani hayvanların pişmemiş dokularını içeren rasyonlar özellikle köpek ve kediler için taze ya da dondurulmuş şeklinde evde hazırlanmakta ya da ticari olarak üretilmektedir. Bu besleme şekli “Biologically Appropriate Raw Food” ya da “Bones And Raw Food” (BARF) olarak adlandırılmaktadır (Freemann ve ark., 2013). “Give your dog a bone” adlı kitabın BARF besleme fikrinin temeli olduğu kabul edilir (Billinghurst, 1993). Hayvansal dokuların çiğ yenilmesinin köpek ve kedilerin doğal beslenme şekli olduğu, BARF rasyonlarının, işlem görmüş mamalara kıyasla, özellikle köpeklerde diş ve deri sağlığı için daha faydalı olduğu ileri sürülmektedir. Özellikle kuru mamamanın üretim süreci esnasında besin değerinin kaybolduğu kanısı, bazı hayvan sahiplerini “daha sağlıklı” olduğu düşünülen BARF beslemeye yöneltmektedir. Gittikçe yaygınlaşan BARF beslemeye yönelik olarak hayvan sahipleri internet üzerinden bazı bilgilere ulaşabilseler de bu konuda bilimsel kaynak sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Dünya Küçük Hayvan Veterinerleri Birliği (WSAVA), American Veterinary Medical Association (AVMA) gibi bazı kurumlar da bu konuda yayınladıkları bilgi notlarında genelde bu besleme tarzını hayvan sahipleri için hastalık riski taşımamasından dolayı onaylamadıklarını ifade etmektedir (CDC, 2020; ESSCAP, 2021; WSAVA, 2021). Bu derleme ile günümüzde köpek ve kedi sahipleri arasında gittikçe popülerleşen BARF beslemenin köpek ve kedilerde parazit hastalıkları bakımından oluşturduğu riskler hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

BARF besleme fikri

Bu besleme fikrinin temelinde köpeğin kurtla kıyaslanması yatar. Kurdun, geleneksel köpek mamalarının önemli bir bölümünü oluşturan karbonhidratı sindirme kapasitesi sınırlıdır. Benzer durumun köpek için de geçerli olduğu belirtilse de evcilleştirilme sürecinde köpekte şekillenen bazı anatomik ve fizyolojik farklılıklar sonucunda köpek, kurda oranla daha iyi nişasta sindirime sahip olmuştur (Axelson ve ark., 2013; Freeman ve ark., 2013). İki tür arasında öğün sıklığı bakımından bazı farklılıklar bulunmaktadır. Kurtlar uzun süre aç kalabilirken (Wikipedia, 2021), evcil köpekler gün boyunca genellikle birden çok öğün gıda yerler. Enerji tüketimi bakımından da köpek ve kurt arasında farklılık mevcuttur. Doğal

hayatında günlük 64-112 km civarında yürüyebilen kurt kış aylarında vücut ısısını korumak için de enerjiye ihtiyaç duyar (Wolf Biology, 2021). Ortalama 40 kg civarında ağırlığa sahip olan erişkin kurt günlük 2,5-6 kg civarında et yemektir (Wikipedia, 2021). Bu orana bakıldığında kurdun günlük tükettiği besin miktarı vücut ağırlığının yaklaşık %10-15’i kadardır. Buna karşılık BARF beslemede yetişkin köpekler için gereken günlük besin miktarı genellikle vücut ağırlıklarının %2-3’si olacak şekilde hesaplanmaktadır (Gerstenfeld, 1999). Bu orandaki gıda, köpekten köpeğe değişen enerji ihtiyacından dolayı her ırk köpek için uygun değildir (yaşlı, fazla egzersiz yapmayan ya da kısırlaştırılmış köpekler için fazla olabilir). Üstelik kurdun doğal hayatında besin öğeleri bakımından ideal bir diyetle beslenmediği, zaman içinde bazı hastalıkların ve ciddi vitamin-mineral eksikliklerinin geliştiği ifade edilmektedir (Kölle ve Schmidt, 2015).

BARF rasyonları

BARF rasyonları içeriğine göre “klasik (tam) BARF” ve “kısmi BARF” olmak üzere ikiye ayrılır. Klasik BARF rasyonu tahıl içermez, buna karşılık kısmi BARF rasyonu makarna, darı veya patates gibi bazı karbonhidratları barındırır (Kölle ve Schmidt, 2015). Hayvan sahiplerinin çoğu BARF rasyonları hakkındaki bilgiyi büyük ölçüde internette ya da diğer köpek sahiplerinin deneyimlerinden öğrenir. Rasyonun %50’sinin karbonhidrat, %40’ının protein, %5’inin yağ ve %2-5 oranında lif ve mineral madde içerdiği takdirde köpek için dengeli olduğu ifade edilirken, bazı araştırmacılar tarafından diyetin %70’inin et, sakatat ve etli kemiklerden, %30’unun ise sebze ve meyvelerden oluşması gerektiği ileri sürülür (Kölle ve Schmidt, 2015).

Günümüzde internet üzerinden sipariş edilen veya evcil hayvan dükkanlarında satılan bazı BARF rasyonları bulunmaktadır. Bu ürünlerde çeşitli hayvanlara ait kas dokuları, işkembe, akciğer, meme, karaciğer gibi bazı iç organlar, kemikler ve tavuk boynu bulunur. Ayrıca kuzu kaburgası, sığira ait göğüs kemiği gibi bazı kemikleri de içerir. Bu bileşenler doğranmış veya püre haline getirilmiş çeşitli meyve ve sebzelerle desteklenir.

BARF beslemenin tercih sebebi

BARF besleme tarzının birincil tercih sebebi; kuru mamaya kıyasla köpek ve kedi sağlığı için daha faydalı olduğunun düşünülmesidir. Kemik kemirme ve büyük et

parçaları ile beslenmenin dişleri daha iyi durumda tuttuğu kanısı mevcuttur. Köpeklerde periodontitisi önlemenin en etkili yönteminin onlara kemik vermek olduğu ifade edilir (Lonsdale, 1994). Trakea ve akciğer dokusunu bütün olarak içeren rasyonun, bu dokuları parçalanmış halde içeren rasyona kıyasla plak, tartar ve diş eti iltihabını azaltmada etkili olduğu rapor edilmiştir (Egelberg, 1964). Ancak doğada çiğ dokularla beslenen yaban köpekleri ve kurtlarda periodontitise rastlanması bu gıdaların diş eti hastalıklarını önlemediğini düşündürmektedir (Steenkamp ve Gorrel, 1999; Döring ve ark., 2018). Bu açıdan çiğ etle beslenen köpeklerin diş sağlığının kuru mama ile beslenen köpeklere göre daha iyi durumda olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır.

Dışkı miktarı da BARF beslemeye geçişin tercih edilmesi bakımından hayvan sahibi için önemli bir unsur olmaktadır. Hayvan sahiplerinin ifadelerine göre BARF rasyonları ile beslenen köpeklerde dışkı miktarı önemli ölçüde azalmaktadır. Bu tarz beslemeye yöneltten durumlardan diğeri de köpeğin bazı hastalıkları olmaktadır. Özellikle köpek ve kedilerinde gaz problemi ve gıda alerjisiyle karşılaşan bazı hayvan sahipleri alternatif olarak BARF beslemeye yönelmektedir.

BARF beslemede karşılaşılan istenmeyen durumlar

Kemik verilmesi perioditisin önlenmesi için önerilse de zaman zaman bazı köpeklerde diş sağlığı üzerinde olumsuz etki de gösterebilir, özellikle kemiğin parçalanması esnasında uygulanan kuvvete bağlı olarak dişlerde kırık şekillenebilir. Doğal hayatta yaşayan kurtların dişlerinde kırıkların belirlenmiş olması bu fikri güçlendirmektedir (Döring ve ark., 2018). Ayrıca köpeklerde kabızlık oluşturabilen kemik parçaları aynı zamanda yemek borusu, mide ve bağırsakların tıkanmasına veya delinmesine de neden olabilir (Nemeth ve ark., 2008; Baldwin ve ark., 2010).

Hem evde hem de ticari olarak hazırlanan BARF rasyonu ile beslenen hayvanlarda kalsiyum/fosfor dengesizlikleri ve bazı vitaminlerin eksikliğine bağlı sorunlar da izlenmiştir (Freeman ve ark., 2013). Rasyondaki kemiklerde bulunan yüksek kalsiyum içeriği sebebiyle yavru köpeklerde birkaç ay içinde klinik olarak da izlenebilen iskelet sorunları oluşmaktadır (Dobenecker ve ark., 1998; de Fornel-Thibaud ve ark., 2007). BARF rasyonlarının potasyum ve bazı mineraller açısından yetersiz olmasından dolayı mineral eksikliklerinin bu tarz

beslenmeye geçişi takiben 18-24 ay sonra ortaya çıktığı dikkati çekmiştir (Kölle ve Schmidt, 2015). Ayrıca BARF rasyonu ile beslenen yetişkin köpeklerde idrar kesesi taşları da sıklıkla görülmektedir. Köpekte yatkınlık varsa, fazla miktarda kemikle beslenme ile aşırı kalsiyum ve fosfor alımı bu taşların oluşumunda rol oynamaktadır (Dijcker ve ark., 2012; Kölle ve Schmidt, 2015).

Tiroid bezinin fizyolojik işlevi için canlı tarafından gıdalarla iyot alınmasına ihtiyaç vardır. BARF rasyonları ile dengesiz iyot alınımı sonucunda köpeklerde bazı tiroid bezi hastalıkları gelişir ve klinik olarak uzun süre fark edilmeyen iyot eksikliği zaman içinde tiroid bezinde büyüme, kıl dökülmesi, performans düşüklüğü, üreme ve büyüme bozuklukları gibi bazı belirtilerle kendini gösterir (Kawaguchi ve ark., 1993). Diğer bir husus ise çiftlik hayvanlarının tiroid bezinin yer aldığı boyun kısmı ile hazırlanmış BARF rasyonu ile beslenen köpeklerde gelişen hipertiroidi tablosudur. Alimenter hipertiroidizm olarak da adlandırılan bu tablonun geliştiği köpeklerde tiroid seviyeleri BARF besleme kesildikten sonra normale dönmektedir (Zeugswetter ve ark., 2013; Cornelissen ve ark., 2014).

Klasik BARF rasyonları köpeğin ihtiyacından daha fazla protein içeriğine sahiptir. Gıda ile çok miktarda protein alınması karaciğer ve böbrekleri etkilemektedir (Laflamme, 2008). Bu köpeklerde kan ve idrardaki üre seviyesi yüksektir. Bağdokudan zengin doku ve organları fazlaca yiyen köpeklerde dışkı kıvamı yumuşayabilir (Kölle ve Schmidt, 2015).

BARF besleme ile köpek ve kedilerde parazit enfeksiyonu riski

Tek hücreli (protozoon) veya çok hücreli (helmint) bazı parazitler, çiftlik hayvanlarına ait et ve dokuların çiğ yenilmesi ile köpek ve kedilere bulaşabilir. Bunlar arasında zoonoz olarak tabir edilen ve insana bulaşma potansiyeli olan parazitler de bulunmaktadır. Hayvana ait dokuların çiğ yenilmesi ile köpeklere *Neospora caninum*, *Sarcocystis* spp., *Cryptosporidium* spp., *Cystoisospora* spp. *Echinococcus granulosus*, *Taenia multiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Toxocara canis* ve *Trichinella* spp., kedilere *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis* spp., *Cystoisospora* spp., *Toxocara cati*, ve *Trichinella* spp. gibi bazı parazitler bulaşır (LeJeune ve Hancock, 2001; Freeman ve ark., 2013; van Bree ve ark., 2018; Davies ve ark., 2019). Türkiye’de bu parazitlerin çoğu çiftlik

hayvanlarında yaygın olarak rastlanmaktadır.

Echinococcus granulosus

Echinococcus granulosus adındaki helmintin biyolojisinde son konak görevi üstlenen canlılar arasında köpekler de yer almaktadır. Erişkin parazit köpeğin bağırsağında yaşar. Koyun, keçi, sığır ve domuz gibi çiftlik hayvanları ise parazitin yaşam çemberinde ara konak rolü üstlenir. Parazitin “kist hidatid” olarak adlandırılan larva formu ara konağın karaciğer, akciğer, kalp gibi iç organlarında gelişir. Yavaş gelişen bu larva bulunduğu dokuda neredeyse portakal büyüklüğüne ulaşabilir. Sıvı dolu bir kese formunda olan kist hidatid’in içinde “protoskoleks” olarak adlandırılan ve ancak mikroskop ile görülebilen yapılar bulunur (Eckert ve ark., 2008). Protoskoleks köpeğin enfeksiyonundan sorumludur. Protoskoleks barındıran kist hidatid’in çiğ yenilmesi sonucunda köpekler *E. granulosus* ile enfekte olur ve kuluçka süresini takiben erişkin hale gelen parazitlerin ürettiği yumurtalar köpeğin dışkıyla ile atılır. *Echinococcus granulosus*, köpeklerde genelde klinik belirti oluşturmadığından hayvan sahibi tarafından fark edilmez (Doğanay, 2018).

İnsan için önemi: Enfekte köpek, aynı ortamda yaşayan insan için *E. granulosus* enfeksiyonu bakımından ciddi risk oluşturur. Bu parazitin biyolojisinde insan da ara konaktır. Enfekte köpeğin dışkıyla ile atılan mikroskopik yumurtalar insan tarafından ağız yoluyla alındığında aynı diğer ara konaklarda olduğu gibi karaciğer, akciğer, böbrek, beyin ve dalak gibi çeşitli organ ve dokularında kist hidatid gelişir. *Echinococcus granulosus* yumurtası köpek dışkıyla çıktığı anda insan için enfeksiyon oluşturabilir. Bu parazit ile mücadelenin temelinde hidatid kist taşıyan dokuların köpekler tarafından yenilmesinin engellenmesi bulunmaktadır. BARF rasyonlarında hayvansal doku olarak daha çok çiftlik hayvanlarına ait akciğer gibi ekonomik önemi nispeten düşük organların kullanılma potansiyeli yüksektir. Bu organlarda bulunması muhtemel kist hidatidin çiğ olarak yenilmesi sonucunda köpekte enfeksiyon şekillenir.

Toxocara canis* ve *Toxocara cati

Erişkin *Toxocara canis* köpeklerin ince bağırsağında yaşar. Beyaz renkte, 10-18 cm uzunluğunda yuvarlak gövdeli bir helminttir. Parazit köpeğe farklı yollarla bulaşır (enfektif dönem larva gelişmiş yumurtaların ağızdan alınması,

anne köpekten fötusa intrauterin geçiş, doğum sonrası yavru köpeğin annesini emmesi ile bulaşma ve paratenik konakların yenilmesi) (Doğanay, 2018). BARF besleme açısından köpekler için paratenik konak aracılığıyla bulaşma önemlidir. *Toxocara canis*'in biyolojisinde koyun, keçi ve tavuk gibi bazı canlılar paratenik konak olarak rol oynar (Bowman, 2020). *Toxocara canis*'in enfektif dönem larvası bu konakların çeşitli dokularında bulunur ve bu dokuların çiğ yenilmesi ile de köpeklere geçer (Eckert ve ark., 2005). Koyuna ait karaciğer ve akciğer dokusu *T. canis*'in enfektif dönem larvalarının en çok bulunduğu organlardır (Aldawek ve ark., 2002). Enfektif larva; toklularda 12 hafta, kuzularda ise 8 hafta süreyle dokularda canlılığını korur. Larva, diğer bir paratenik konak olan tavuk dokularında (özellikle karaciğerde) 142 gün boyunca canlı kalır (Bowman, 2020). Bunun yanı sıra tavuğun böbrek, beyin, kalp, dalak ve kaslarında da canlı larvaya rastlanmıştır (Bowman, 2020).

Kedinin ince bağırsağında yaşayan *T. cati* de beyaz renkli, 3-10 cm uzunluğunda yuvarlak gövdeli bir helminttir. Bu parazit farklı yollarla kediyeye bulaşır (enfektif dönem larva gelişmiş yumurtaların ağızdan alınması, doğum sonrası süt yoluyla yavru kediyeye bulaşma ve paratenik konakların yenilmesi). Kemirgenler ile nadiren tavuk ve koyun gibi çiftlik hayvanları parazitin biyolojisinde paratenik konak olarak görev yapar (Doğanay, 2018). Paratenik konaklara ait dokular BARF rasyonu ile beslenen kediler için toxocariasis bakımından önem arz etmektedir. *Toxocara cati* larvasını tavuk kaslarında 176 gün süreyle yaşadığı ve bu süre boyunca enfeksiyon oluşturma yeteneğini koruduğu belirlenmiş, tavuk etinin toxocariasis bakımından risk taşıdığı ifade edilmiştir (Taira ve ark., 2011).

İnsan için önemi: Enfekte köpek ve kedi, aynı ortamda yaşayan insan için toxocariasis bakımından enfeksiyon riski oluşturur. Riskin kaynağı köpek ve kedi dışkıyla çıkan askarit yumurtalarıdır. Ancak bu yumurtaların içinde enfektif dönem larva geliştikten sonra insan için enfektif hale gelmektedir, bu gelişimin tamamlanması için ise -hava koşullarına bağlı olarak- ortalama üç haftalık süre gerekir. *Toxocara canis* ve *T. cati*'nin enfektif dönem larva taşıyan yumurtalarının ağız yoluyla alınmasını takiben insanın iç organ ve dokularında gelişen patolojik bozukluklar iç organ larva göçü olarak tanımlanmaktadır. Köpek ve kedi dışkıyla kontamine yerlerde oyun oynayan çocuklarda

bu patolojik tablo daha sık gözlenmektedir, özellikle emekleme çağındaki bebeklerin ellerini ve oyuncaklarını ağzına götürme davranışı hastalığın bulaşma riskini arttırmaktadır (Bowman, 2020). İnsanda iç organ larva göçü esnasında genelde klinik belirti gözlenmese de göç eden larva sayısı ve bulunduğu organa bağlı olarak bazı belirtiler izlenebilir. Hastalık insanda; visceral larva migrans, okuler larva migrans, nörolojik ve yaygın/covert toxocariasis olarak dört farklı formda seyreder (Bowman, 2020). Enfekte hayvanın dışkıyla çıkan parazit yumurtalarının insan için enfeksiyöz olabilmesi için yaklaşık üç haftalık süreye ihtiyaç göstermesi BARF rasyonları ile beslenen köpek ve kedilerin toxocariasis bakımından aynı ortamı paylaşan insanlar için nispeten düşük riske sebep olduğu kanısını doğrular. Ancak bu yumurtaların yapışkan tabakaya sahip olması sebebiyle özellikle köpeklerin tüyleri üzerinde bulunabileceği ve larva gelişimini burada tamamlayabileceği göz ardı edilmemelidir.

Neospora caninum

Tek hücreli olan bir parazit olan *N. caninum*'un biyolojisinde köpek hem son hem de ara konak olarak rol oynar. Köpek dışında sığır, koyun, geyik, manda, gri kurt ve bizon da ara konaktır (kedide rastlanmamaktadır). Ara konakların sinir dokusunda (beyin ve omurilik) parazitin ancak mikroskop ile görülebilen doku kistleri gelişir (Eckert ve ark., 2008; Yıldız, 2019). Köpek, ara konağa ait sinir dokuyu çiğ yemesi sonucunda enfekte olur. Bununla birlikte gebe köpeklerde parazit plasental yolla fütusa geçer. Köpeklerde genelde göze çarpan bir klinik belirti yoktur. Neosporosis, genç, yaşlı ya da farklı bir sebeple bağışıklık sistemi baskılanmış köpeklerde klinik belirti gösterir (Silva ve Machado, 2016). Erişkin köpeklerde enfeksiyona bağlı olarak arka ayakta felç, başın eğilmesi, nöbet, miosis ile pupillar ışık refleksinde azalma ve enoftalmus gibi bazı göz anomalileri dikkati çeker. Ayrıca dermatitis, miyokarditis ve pneumoni de izlenebilir. Kongenital yolla enfekte köpek yavrularında klinik tablo genelde 3-9 haftalık olduğunda fark edilir. Ancak hastalık aynı anda doğan yavruların hepsinde farklı şiddette seyreder. Enfekte yavrularda arka ayaklarda başlayan ve vücudun ön kısmına doğru ilerleyen felç tablosu dikkati çeker. Bacaklarda kas atrofisi, patellar reflekste kayıp ve hiperekstensiyon gelişir (Silva ve Machado, 2016; Yıldız 2019).

İnsan için önemi: *Neospora caninum*'un enfekte köpek ile aynı ortamda yaşayan insana bulaşma özelliği yoktur. Ancak sığır yetiştiriciliğinde ekonomik olarak önemli kayba sebep olan bu parazitin bulaşmasında köpek rol oynar. Özellikle sığira ait sinir dokusunun BARF rasyonlarında kullanılması köpekler için hastalık riski oluşturur. Almanya'da *N. caninum* yönünden seropozitif bulunan köpeklerin %37,5'inin yeni hazırlanmış çiğ gıda ile beslendiği belirlenmiştir (Villagra-Blanco ve ark., 2018).

Toxoplasma gondii

Parazitin son konağı evcil kedi ve Felidae ailesinin üyesi kedigillerdir. İnsan ve son konak kedilerin de dahil olduğu koyun, keçi, domuz, sığır, tektırnaklılar ve kanatlıların yer aldığı yaklaşık 300 civarında omurgalı canlı parazitin biyolojisinde ara konak rolü üstlenir. Ara ve son konak canlıların bu parazit ile enfeksiyonu esasen parazitin doku kistlerini taşıyan et ve iç organ dokularının çiğ yenilmesiyle şekillenir. Parazit insan ve bazı ara konak canlılarda transplasental olarak da geçerek fütusun gelişimini olumsuz etkiler (Eckert ve ark., 2008; Yıldız, 2019).

Kedide toksoplazmosis

Enfekte kedilerde genelde herhangi bir klinik belirti görülmez. Klinik belirtiler çoğunlukla stres, immun yetmezlik veya aynı esnada sekonder başka hastalık mevcutsa ortaya çıkar. Klinik tablo glukortikoid ya da siklosporin uygulamasını takiben bağışıklık sisteminin zayıflaması ile ya da diğer bazı etkenlerle (*Haemobartonella* spp., Feline Leukemia Virus, Feline Immunodeficiency Virus) beraber izlenir. Enfekte kedilerde sindirim ve/veya solunum sistemi bulguları dikkati çeker. İştahsızlık, durgunluk ve antibiyotik uygulamasına cevap vermeyen ateş görülür. Kusma, ishal ve buna bağlı kilo kaybı şekillenir. Üveitis, iritis ve retinada ayrılma gibi göz lezyonları yaygındır. Nörolojik belirtiler (tortikollis, anisokori, körlük, nöbet, inkoordinasyon ve dönme) görülebilir. Kedi akut enfekte ise bu belirtiler hızla ilerler. Toksoplazmosis gebe kedilerde intrauterin yolla fütusa da geçer. Bu yolla enfekte olan kedi yavrularında ölü doğum ya da canlı doğan yavrularda süten kesilmeden önce ölüm şekillenir. Yavrularda iştahsızlık, durgunluk ve ateş, pneumoni, hepatitis ve buna bağlı sarılık, asites, sinirsel belirtiler ve üveitis izlenir (Eckert ve ark., 2008, Yıldız,

2019).

İnsan için önemi: BARF rasyonları denildiğinde akla köpek gelse de bu rasyonlar kedi için de hazırlanmaktadır. *Toxoplasma gondii*'ye ait doku kisti taşıyan dokuları çiğ olarak yiyen kediler birkaç günlük kuluçka süresi sonunda parazite ait ookistleri dışkıları ile çıkarmaktadır. Bu ookistler dışkı ile ilk çıktıkları anda insan için enfeksiyon oluşturma kapasitesine sahip değildir. Ancak bu ookistler, ortam sıcaklığına göre değişmekle birlikte, birkaç günde insanda enfeksiyon oluşturma yeteneği kazanır. BARF rasyonları verilen kedilerde *T. gondii* seropozitivitesi ve dışkılarıyla ookist çıkarma oranı artmıştır (Lopes ve ark., 2008; Freeman ve ark., 2013). Toksoplazmosis ile enfeksiyon özellikle daha önce enfeksiyona yakalanmamış gebe kadınlar ile bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler gibi duyarlı gruplar için oldukça önemlidir.

Köpeklerde toksoplazmosis

Köpek de *T. gondii* için ara konaktır. Toksoplazmosis yönünden klinik belirtiler köpekte nadiren izlenir ve çoğunlukla başka bir sebeple bağışıklık sisteminin baskılanması ile ilişkilidir. Genç köpeklerde genelde ateş, ağırlık kaybı ve iştahsızlık dikkati çeker. Nöbet, ataksi, paresis gibi sinirsel belirtiler ve kaslarda zayıflık izlenir. Gözde nadir de olsa kedideki benzer tablo görülebilir. Enfekte köpeklerde izlenen deri bulguları genellikle kortikosteroid tedavisini takiben veya herhangi bir sebeple bağışıklık sisteminin baskılanması ile ilişkilidir (Eckert ve ark., 2008; Yıldız, 2019).

İnsan için önemi: BARF rasyonu ile toksoplazmosis ile enfekte olan köpek, dışkısı aracılığıyla ookist çıkarmayacağı için aynı ortamda yaşayan insan için enfeksiyon riski oluşturmaz.

***Sarcocystis* spp.**

Tek hücreli parazitler olan *Sarcocystis* türlerinin biyolojisinde köpek ve kedi son konaktır. Bu hayvanları enfekte eden çok sayıda *Sarcocystis* türü mevcuttur (Dubey ve ark., 2016). Koyun, keçi, sığır, manda, tavşan, tavuk, geyik, domuz ve at gibi pek çok çiftlik hayvanı bu parazit türleri için ara konaktır. Ara konağın kaslarında bu parazitlerin kistleri gelişir. Köpek ve kedi bu kistli kas dokusunu çiğ yiyerek enfeksiyona yakalanır. Enfeksiyon esnasında kedi ve köpekte genelde klinik belirti yoktur

(Dubey ve ark., 2016; Yıldız, 2019).

İnsan için önemi: BARF rasyonu ile beslenen köpek ve kedilerde bu parazite sıklıkla rastlanır (LeJeune ve Hancock, 2001). Enfekte kedi ve köpek bu parazitlere ait sporokistleri dışkı yoluyla atar, bu sporokistler aynı ortamda yaşayan ve bu parazite ara konaklık yapan çiftlik hayvanları bakımından enfeksiyon riski oluşturur. Köpek ve kedinin son konak olduğu *Sarcocystis* türleri ile insanın enfekte olmasına dair bilgi yoktur.

***Cystoisospora* spp.**

Köpek ve kedide enfeksiyon oluşturan tek hücreli parazitlerden olan *Cystoisospora* türleri direkt ya da indirekt yolla bulaşır. Kemirgenler, genişgetirenler, domuz ve tavşan gibi bazı canlılar parazitin biyolojisinde paratenik konak olarak görev yapar (Eckert ve ark., 2005). *Cystoisospora* türlerinin dormozoit olarak adlandırılan safhası paratenik konakların lenf nodülü, karaciğer, dalak, akciğer ve iskelet kaslarında bulunur ve neredeyse iki yıl süreyle canlılığını korur. BARF besleme bakımından indirekt yol olarak adlandırılan paratenik konak aracılığıyla bulaşma önemlidir. Köpek ve kedi; paratenik konakların dokularını çiğ yediğinde bu parazitlerle enfekte olur. Genç köpeklerde hafif enfeksiyonda genelde göze çarpan bir klinik belirti yoktur. Bazen 3-4 haftalık köpek yavrularında ağır enfeksiyon tablosu şekillenebilir. İshal, kusma, anoreksi, apati, gelişme bozukluğu, ateş, sulu ara sıra kanlı olabilen dışkı görülür. Enfekte köpek genelde bir hafta içinde iyileşir (Eckert ve ark., 2008; Yıldız, 2019).

İnsan için önemi: Bu parazitler sadece köpek ve kedide enfeksiyon oluşturur, parazitlerin enfekte köpek ve kediyle aynı ortamda yaşayan insana bulaşma özelliği yoktur.

***Cryptosporidium* spp.**

Köpek ve kedileri enfekte eden *Cryptosporidium* türleri bulunmaktadır. Tek hücreli parazitler olan *Cryptosporidium* spp. bağırsak epitel hücreleri içine yerleşir (Yıldız, 2019). Köpek ve kedide cryptosporidiosis çoğunlukla klinik belirti göstermese de yavru ya da bağışıklık sistemi baskılanmış hayvanlarda ishal sebebidir (Eckert ve ark., 2008).

İnsan için önemi: İnsanlar da cryptosporidiosis ile

enfekte olur. Köpek ve kedide bulunan *Cryptosporidium* türleri özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış insanlar ya da çocuklar için risk oluşturmaktadır (Pienazek ve ark., 1999; Xiao ve ark., 2007; Beser ve ark., 2015). Peru'da ishal gözlenen çocuklarda kedide enfeksiyon oluşturan *Cryptosporidium* türü saptanmıştır (Xiao ve ark., 2001). BARF besleme açısından köpekler için hazırlanmış rasyonda *Cryptosporidium* spp. ye ait DNA bulunmuştur (Strohmeier ve ark., 2006).

Trichinella spp.

Köpek ve kediler *Trichinella* türleri ile enfekte olur. Enfektif dönem larva (L₁) içeren kas dokusunun çiğ ya da az pişmiş yemesini takiben enfeksiyon başlar. Bağırsakta serbest kalan larva 24-48 saat içinde erişkin parazit haline gelir ve larva üretmeye başlar. Bu larvalar konağın iskelet kaslarına yerleşir. *Trichinella spiralis* larvası kas hücrelerinde enfeksiyonu takip eden 17-21. günde başka bir konak için enfeksiyöz hale ulaşır ve uzun süre canlı kalır (Eckert ve ark., 2008; Doğanay, 2018). Türkiye'de domuz eti ile hazırlanan çiğ köftenin yenilmesi sonrası insanlarda şekillenen hastalık tablosunda *Trichinella britovi* saptanmıştır (Akkoc ve ark., 2009).

İnsan için önemi: *Trichinella* spp. çiğ ya da az pişmiş etin yenilmesi yoluyla bulaşır (karnivorizm). Domuz etinin insan enfeksiyonu için esas riski oluşturduğu bilinse de Çin'de köpek eti yiyen insanlardan da trichinellosis vakaları bildirilmiştir (Cui ve Wang, 2001). BARF besleme açısından; köpek ve kediler bu parazitin larvalarını barındıran dokularla beslenmişse bu hayvanlarda enfeksiyon şekillenir (Sleeper ve ark., 2006; Saari ve ark., 2008; Gómez-Morales ve ark., 2016). Bu yolla enfekte olmuş köpek ve kedi ile aynı ortamda yaşayan insanlara trichinellosis bulaşmaz.

Taenia spp.

Özellikle köpekler bazı *Taenia* türleri için son konaktır (*Taenia multiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia serialis*, *Taenia psiformis*) (Doğanay, 2018). Bu parazitlerin larva formları –parazit türüne göre değişmekle birlikte- ruminant hayvanlar ve tavşan gibi ara konak canlıların beyin, omurilik, karaciğer ve bağdokularında bulunur. Larva taşıyan dokuların çiğ yenilmesi ile köpeğe bulaşır (Eckert ve ark., 2008). BARF rasyonu ile beslenme bakımından çiftlik hayvanlarına ya da tavşana ait enfekte

doku ve organlarla hazırlanan rasyonların çiğ yenilmesi köpekler için risk oluşturur. Kediler tek bir *Taenia* türü ile enfekte olur (*Taenia taeniaeformis*), fareler bu parazitin larva formunu taşırlar. Ara konak farelerin çiğ yenilmesi ile parazit kediyeye geçer (Eckert ve ark., 2008).

İnsan için önemi: Bu *Taenia* türleri insan için nadiren enfeksiyon riski oluşturmaktadır (Ing ve ark., 1998; El-On ve ark., 2008; Tappe ve ark., 2016). Enfeksiyon, köpek dışkıyla ile çıkan mikroskopik parazit yumurtalarının insan tarafından ağız yoluyla alınması ile bulaşır.

Parazit bakımından dikkat edilmesi gerekenler

BARF rasyonları hazırlanırken çiftlik hayvanı dokularının parazit larvaları bakımından dikkatlice kontrol edilmesi ve gözle görülebilen parazit larvalarının BARF rasyonları içine eklenmemesi gerekir. Mikroskopik düzeyde mevcut parazitik formlarını inaktive etmek amacıyla çiftlik hayvanlarına ait doku ve organların -20 °C'de en az dört gün süreyle dondurulması *N. caninum*, *T. gondii* ve *Sarcocystis* spp.'ye ait doku kistlerini büyük ölçüde etkisiz hale getirir. Ancak bu işlemde dondurulan dokunun büyüklüğü önemlidir. Büyük hacimli doku ya da organların daha uzun süre bekletilmesi gerekebilir. Alternatif olarak dokuların en az 10 dakika 65 °C'de pişirilmesi önerilir (Koutsoumanis ve ark., 2018). Dokulardaki hidatid kistleri etkisiz hale getirmesi bakımından net bir bilgi yoktur. Bununla birlikte yukarıdaki sürelerde dondurmak kisti inaktif etmek için yeterli olabilir (Koutsoumanis ve ark., 2018, Mokhtaria ve Ammar, 2019). Fakat bu protokol dokulardaki *Trichinella* spp. riskini ortadan kaldırmak için yeterli değildir. *Trichinella* spp. larvaları hayvanın ölümünü ya da kesilmesini takiben kas dokusunda uzun süre canlı kalabilir. Larva -22°C'de tutulan kas dokusunda yaklaşık 4 hafta, +2-4°C arasında ise yaklaşık 300 gün canlı kalabilir (Eckert ve ark., 2008; Koutsoumanis ve ark., 2018).

Sonuç olarak; hayvan sahiplerinin köpek ve kedilerini BARF rasyonları ile beslemesi bir tercih meselesidir. Bu besleme şeklinin kuru mamaya kıyasla hayvan sağlığı üzerindeki olumlu etkisi net olarak bilinmemektedir. Aynı ortamı paylaşan insanlar için; BARF rasyonu ile beslenen köpek ve kedilerden insana bulaşabilen parazitler (ve diğer patojen mikroorganizmalar) gözardı edilmemelidir. Çocuk, hamile veya bağışıklık sistemi baskılanmış kişilere teması olan hayvanlar için bu

besleme şekli uygun değildir. Bunun yanı sıra bağışıklığı zayıf köpek ve kediler (kortikosteroid uygulananlar vb.) çığ dokularla beslenmemelidir. Hepatopati ve nefropati gibi bazı hastalıkları olan köpekler için de klasik BARF rasyonları, yüksek protein içeriği nedeniyle uygun değildir. Hayvan sahibi, kendi hazırladığı BARF rasyonuyla köpeğini beslemek istiyorsa rasyon içeriği bakımından veteriner hekime danışması tavsiye edilir. Böylelikle bazı besin maddelerinin yetersiz veya fazla verilmesinden kaynaklanan problemlerin önüne geçilebilir. Klasik BARF rasyonları yeterli miktarda eser element içermediğinden bunların takviye yapılması gerekir, takviye amacıyla eklenmesi gereken mineral maddelerin dikkatlice tartılması gerektiğinden rasyonun hazırlanması zaman alıcıdır. Bu sebeple BARF beslemeye geçen köpek sahiplerinin rasyonları hazırlamakta zorlandığı ve kuru mamaya geri döndüğü görülmektedir. BARF beslenen köpek ve kediler muhtemel parazit enfeksiyonları yönünden veteriner hekim kontrolünde olmalıdır.

KAYNAKLAR

- Akkoc, N., Kuruuzum, Z., Akar, S., Yuce, A., Onen, F., Yapar, N., Ozgenc, O., Turk, M., Ozdemir, D., Avci, M., Guruz, Y., Oral, A.M., & Pozio, E. (2009). A large-scale outbreak of trichinellosis caused by *Trichinella britovi* in Turkey. *Zoonoses and public health*, 56, 65-70.
- Aldawek, A. M., Levkut, M., Revajová, V., Kolodzieyski, L., Seveiková, Z., & Dubinský P. (2002). Larval toxocarosis in sheep: the immunohistochemical characterization of lesions in some affected organs. *Veterinary parasitology*, 105, 207-214.
- Axelsson, E., Ratnakumar, A., Arendt, M. L., Maqbool, K., Webster, M.T., Perloski, M., Liberg, O., Arnemo, J. M., Hedhammar, A., & Lindblad-Tohet., A. (2013). The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. *Nature*, 495, 7441, 360-364.
- Baldwin, K., Bartges, J., Buffington, T., Freeman, L. M., Grabow, M., Legred, J., Ostwald, D. (2010). AAHA nutritional assessment guidelines for dogs and cats. *Journal of the american animal hospital association*, 46, 285-296.
- Beser, J., Toresson, L., Eitrem, R., Troell, K., Winiacka-Krusnell, J., & Lebbad, M. (2015). Possible zoonotic transmission of *Cryptosporidium felis* in a household. *Infection ecology & epidemiology*, 5, 10.3402/iee.v5.28463.
- Billingham I. (1993). Give Your Dog a Bone: The Practical Commonsense Way to Feed Dogs for a Long Healthy Life. Warrigal Publishing Australia.
- Bowman, D. (2020). *Toxocara and Toxocariasis*. 1st Edition, Academic Press.
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Per food safety <https://www.cdc.gov/healthypets/resources/pet-food-tips.pdf> (erişim: 20.04.2021).
- Cornelissen, S., De Roover, K., Paepe, D., Hesta, M., Van der Meulen, M. & Daminet S. (2014). Dietary hyperthyroidism in a Rottweiler. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift*, 83, 306-311.
- Cui, J., & Wang, Z. Q. (2001). Outbreaks of human trichinellosis caused by consumption of dog meat in China. *Parasite*, 8, S74-47.
- Davies, R.H., Lawes, J.R., & Wales, A.D. (2019). Raw diets for dogs and cats: a review, with particular reference to microbiological hazards. *Journal of small animal practice*, 60, 329-339.
- de Fornel-Thibaud, P., Blanchard, G., Escoffier-Chateau, L., Segond, S., Guetta, F., Begon, D., Delisle, F., & Rosenberg, D. (2007). Unusual case of osteopenia associated with nutritional calcium and vitamin D deficiency in an adult dog. *Journal of the American animal hospital association*, 43, 52-60.
- Dijcker, J. C., Hagen-Plantinga, E. A., Everts, H., Bosch, G., Kema, I. P., & Hendriks W. H. (2012). Dietary and animal-related factors associated with the rate of urinary oxalate and calcium excretion in dogs and cats. *Veterinary record*, 171, 46.
- Dobenecker, B., Kienzle, E., Köstlin, R., & Matis, U. (1998). Mal and overnutrition in puppies with or without clinical disorders of skeletal development. *Journal of animal physiology animal nutrition*, 80, 76-81.
- Doğanay, A. (2018). *Helmintoloji*. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara.
- Döring, S., Arzi, B., Winer, J.N., Kass, P.H., & Verstraete, F.J.M. (2018). Dental and temporomandibular joint pathology of the grey wolf (*Canis lupus*). *Journal of comparative pathology*, 160, 56-70.
- Dubey J. P. Calero-Bernal, R., Rosenthal, B. M., Speer, C. A., & Fayer R. (2016). *Sarcocystosis of Animals and Humans*. Second Edition, CRC Press Taylor&Francis Boca Raton London New York.
- Eckert, J., Freidhoff, K. T., Zahner, H., & Deplazes, P. (2008). *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin*. 2., vollstanding überarbeitete Auflage, Enke Verlag, Stuttgart.
- Egelberg, J. (1964). Local effect of diet on plaque formation and development of gingivitis in dogs. I. Effect of hard and soft diets. *Odontologist revy*, 16, 31-41.
- El-On, J., Shelef, I., Cagnano, E., & Benifla, M. (2008). *Taenia multiceps*: a rare human cestode infection in I

- srael. Veterinaria Italiana, 44, 621-631.
- EEuropean Scientific Counsel Companion Animal Parasites (ESSCAP). Raw meat based diets. https://www.escap.org/uploads/docs/u02hnd4t_1011_ESSCAP_Raw_Meat_Fact_Sheet_English_v4.pdf (erişim 20.04.2021).
- Freeman, L. M., Chandler, M. L., Hamper, B.A., & Weeth, L. P. (2013). Current knowledge about the risks and benefits of raw meat-based diets for dogs and cats. *Journal of the American veterinary medical association*, 243, 1549-1558.
- Gerstenfeld, S. (1999). *ASPCA The Complete Guide the Dogs*. American Society for the Prevention of Cruelty to Animals, Chronicle Books.
- Gomez-Morales, M. A., Selmi, M., Ludovisi, A., Amati, M., Fiorentino, E., Breviglieri, L., Poglayen, G., & Pozio, E. (2016). Hunting dogs as sentinel animals for monitoring infections with *Trichinella* spp. in wildlife. *Parasit & vectors*, 9, 154.
- Ing, M. B., Schantz, P. M. & Turner, J. A. (1998). Human coenurosis in North America: case reports and review *Clinical infectious diseases*, 27, 519-523.
- Kawaguchi, K., Braga, I., Takahashi, A., Ochiai, K., & Itakura, C. (1993). Nutritional secondary hyperparathyroidism occurring in a strain of German shepherd puppies. *Japan journal of veterinary research*, 41, 89-96.
- Koutsoumanis, K., Allende, A., Alvarez-Ordóñez, A., Bolton, D., Bover-Cid, S., Chemaly, M., Davies, R., De Cesare, A., Herman, L., Hilbert, F., Lindqvist, R., Nauta, M., Peixe, L., Ru, G., Simmons, M., Skandamis, P., Suffredini, E., Cacciò, S., Chalmers, R., Deplazes, P., Devleeschauwer, B., Innes, E., Romig, T., van der Giessen, J., Hempen, M., Van der Stede, Y., & Robertson L. (2018). Public health risks associated with food-borne parasites. *EFSA journal*, 6, e05495.
- Kölle, P., & Schmidt M. (2015). BARF (Biologisch Artgerechte Rohfütterung) als Ernährungsform bei Hunden. *Tierärztliche praxis kleintiere*, 6, 409-419.
- Lafamme, D.P. (2008). Pet food safety: dietary protein. *Topics in companion animal medicine*, 23, 154-157.
- LeJeune, J.T., & Hancock, D.D. (2001). Public health concerns associated with feeding raw meat diets to dogs. *Journal of the American veterinary medical association*, 19, 1222-1225.
- Lonsdale, T. (1994). Cybernetic hypothesis of periodontal disease in mammalian carnivores. *Journal of veterinary dentistry*, 11, 5-8.
- Lopes, A. P., Cardoso, L., & Rodrigues, M. (2008). Serological survey of *Toxoplasma gondii* infection in domestic cats from northeastern Portugal. *Veterinary parasitology*, 155, 184-189.
- Mokhtaria, K., Selles, S., & Ammar, M. (2019). Frozen hydatid cysts can replace incineration and sterilize cysts. *Open veterinary journal*, 9, 1-4.
- Nemeth, T., Solymosi, N., & Balka, G. J. (2008). Long-term results of subtotal colectomy for acquired hypertrophic megacolon in eight dogs. *Small animal practice*, 49, 618-624.
- Pienazek, N. J., Bornay-Llinares, F. J., Slemenda, S. B., da Silva, A. J., Moura, I. N., Arrowood, M. J., Ditrich, O., & Addiss, D. G. (1999). New *Cryptosporidium* genotypes in HIV-infected persons. *Emerging infectious diseases*, 5, 444-449.
- Saari, S., Airas, N., Näreaho, A., Vihma, V., Autio, K., Sankari, S., & Sukura, A. (2008). A nonhealing ulcerative skin lesion associated with *Trichinella nativa* infection in a cat. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 20, 839-843.
- Silva, R. C., & Machado, G. P. (2016). Canine neosporosis: perspectives on pathogenesis and management. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 7, 59-70.
- Sleeper, M., Bissett, S., & Craig, L. (2006). Canine trichinosis presenting with syncope and AV conduction disturbance. *Journal of veterinary internal medicine*, 20, 1228-1231.
- Steenkamp, G., & Gorrel, C. (1999). Oral and dental conditions in adult African wild dog skulls: a preliminary report. *Journal of veterinary dentistry*, 16, 65.
- Strohmeier, R. A., Morley, P. S., Hyatt, D. R., Dargatz, D. A., Scorza, A. V., & Lappin, M. R. (2006). Evaluation of bacterial and protozoal contamination of commercially available raw meat diets for dogs. *Journal of the American veterinary medical association*, 228, 537-542.
- Taira, K., Saitoh, Y., & Kapel, C. M. (2011). *Toxocara cati* larvae persist and retain high infectivity in muscles of experimentally infected chickens. *Veterinary parasitology*, 180, 287-291.
- Tappe, D., Berkholz, J., Mahlke, U., Lobeck, H., Nagel, T., Haeupler, A., Muntau, B., Racz, P., & Poppert, S. (2016). Molecular identification of zoonotic tissue-invasive tapeworm larvae other than *Taenia solium* in suspected human cysticercosis cases. *Journal of clinical microbiology*, 54, 172-174.
- van Bree, F. P. J., Bokken, G. C. A. M., Mineur, R., Franssen, F., Opsteegh, M., van der Giessen, J. W. B., Lipman, L. J. A., & Overgaauw, P. A. M. (2018). Zoonotic bacteria and parasites found in raw meat-based diets for cats and dogs. *Veterinary record*, 182, 50.
- Villagra-Blanco, R., Angelova, L., Conze, T., Schares, G., Bärwald, A., Taubert, A., Hermosilla, C., & Wehrend,

- A. (2018). Seroprevalence of *Neospora caninum*-specific antibodies in German breeding bitches. *Parasites & vectors*, 11, 96.
- WSAVA Global Nutrition Committee: Raw Meat Based Diets For Pets. https://wsava.org/wp-content/uploads/2021/04/Raw-Meat-Based-Diets-for-Pets_WSAVA-Global-Nutrition-Toolkit.pdf (erişim: 15.04.2021).
- Wikipedia. Wolf. <https://en.wikipedia.org/wiki/Wolf> (erişim: 30.06.2021).
- Wolf Biology <https://wolves.live/wolf-biology/>(erişim: 30.06.2021).
- Yıldız, K. (2019). Veteriner Protozooloji. Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, ders notu.
- Xiao, L., Bern, C., Limor, J., Sulaiman, I., Roberts, J., Checkley, W., Cabrera, L., Gilman, R. H., & Lal, A. A. (2001). Identification of 5 types of *Cryptosporidium* parasites in children in Lima, Peru. *Journal of infectious diseases*, 183, 492-497.
- Xiao, L., Cama, V. A., Cabrera, L., Ortega, Y., Pearson, J., & Gilman, R. H. (2007). Possible transmission of *Cryptosporidium canis* among children and a dog in a household. *Journal of clinical microbiology*, 45, 2014-2016.
- Zeugswetter, F. K., Vogelsinger K., & Handl, S. (2013). Hyperthyroidism in dogs caused by consumption of thyroid-containing head meat. *Schweizer archiv für tierheilkunde*, 155, 149 – 152.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Esra ZEYBEK^{1a}
Asım KART^{1b}

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim
Dalı, Burdur

ORCID^a: 0000-0003-3954-8578
ORCID^b: 0000-0002-5227-1289

*Sorumlu Yazar: Asım KART
E-Posta: akart@mehmetakif.edu.tr

Geliş Tarihi: 15.09.2021
Kabul Tarihi: 10.12.2021

12 (3): 151-160, 2021
DOI: 10.38137/vftd.995966

**KRİSİN: POTANSİYEL FARMAKOLOJİK ve
TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ**

ÖZET. Günümüzde sentetik kimyasal ilaçlara alternatif olarak bitki kökenli farmakoterapötik ajanların kullanımı artmaktadır. Oldukça fazla bitki bazlı biyoaktif bileşen bildirilmiş olsa da mavi çarkıfelek, bal ve propolis gibi bazı ürünlerde bulunan biyoaktif molekül krisin, son yıllarda dikkat çekici bir fitokimyasal haline gelmiştir. Krisin, birçok farklı farmakolojik etkiye sahip olmasının yanı sıra güçlü antioksidan, antikanserojenik ve anksiyolitik özellikleri ile öne çıkan önemli bir flavonoiddir. Bu derlemede krisinin fizikokimyasal, farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri ve çeşitli hastalıklarda koruyucu ve faydalı özellikleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Krisin, Flavonoid, Bal, Propolis.

**CHRYSIN: POTENTIAL PHARMACOLOGICAL and
TOXICOLOGICAL EFFECTS**

ABSTRACT. Recently, the use of pharmacotherapeutic agents of plant origin is increasing as an alternative to synthetic chemical drugs. Although quite a lot of plant-based bioactive ingredients have been reported, the bioactive molecule chrysin, which is found in some products such as blue passionflower, honey and propolis, has become a remarkable phytochemical in recent years. Chrysin is an important flavonoid that stands out with its strong antioxidant, anticarcinogenic and anxiolytic properties as well as having many different pharmacological effects. In this review, it is aimed to give information about the physicochemical, pharmacokinetic, pharmacodynamic properties of chrysin and its protective and beneficial properties in various diseases.

Keywords: Chrysin, Flavonoid, Honey, Propolis.

Makale atıf

Zeybek, E. & Kart, A. (2021). Krisin: potansiyel farmakolojik ve toksikolojik etkileri. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 12 (3), 151-160. DOI: 10.38137/vftd.995966

INTRODUCTION

Dietary supplements from plant origin possess many pharmacological properties and are able to protect and cure diseases in humans and animals (Khan and Sultana, 2011).

Flavonoids constitute a group of important bioactive substances found in plants. Flavonoids are polyphenolic compounds, which are the most widespread chemical class of phytochemicals, especially those that have a multitude of health-beneficial effects. Flavonoids are widely found in plants (Samarghandian et al., 2017). Dietary sources of flavonoids include vegetables, spices, fruits and seeds. These substances appear to be credible to consume in the diet. A diet rich in flavonoids is thought to be beneficial (Kozłowska and Szostak, 2014). Flavonoids are recognized as important components used in different pharmaceutical, nutraceutical, medical and cosmetic applications. The effects of flavonoids are attributed to their anti-oxidant, anti-mutagenic, anti-inflammatory and anti-carcinogenic properties as well as their ability to modulate essential cellular enzyme functions (Metodiewa et al., 1997).

Chrysin is a phytochemical that has promising pharmacological and beneficial bioactivity, which is categorized under the flavonoids class. It is widely used in the treatment of different degenerative disorders (Naz

et al., 2019).

Within the scope of this review, some current information about the structure, mechanism of action, important pharmacological properties of chrysin and its effects on human and animal health have been compiled.

Sources of Chrysin

Chrysin is a phytochemical found in mainly propolis, honey and some plant extracts, such as blue passionflower (*Passiflora caerulea*) (Mani and Natesan, 2018). High levels of chrysin have been described in honey and propolis (Siess et al., 1996). In addition, mushroom such as *Pleurotus ostreatus* and *Radix scutellariae*, a medicinal plant, are important chrysin sources (Naz et al., 2019) (Figure 1).

Propolis shows many biological activities such as anti-inflammatory, antitumor, antioxidant, antibacterial, antifungal and antiviral activities (Drago et al., 2007). Some of these effects have been reported to be due to chrysin found in propolis. Studies have also shown that amount of chrysin in propolis is up to 28 g / L (Mani and Natesan, 2018). It was accounted for that chrysin content could be found as 5.3 mg / kg in forest honey and 0.10 mg / kg in honey (Hadjmohammadi et al., 2010). It has also been stated that various mushrooms from Lesvos island in Greece contain chrysin and the level



Figure 1. Chrysin sources: A. Propolis, B. *Passiflora Sp.*, C. *Pleurotus ostreatus*, D. *Radix scutellariae* (Naz et al., 2019).

of chrysin individually varies between 0.17 mg / kg in *Lactarius deliciosus* and 0.34 mg / kg in *Suillus bellinii* (Kalogeropoulos et al., 2013).

Another important source of chrysin is *Passiflora* plant which belongs to *Passifloraceae* family (Passion flower family), that contains about 500 species (Hickey and King, 1988). Chrysin extract obtained from the genus *Passiflora* was shown to have anti-depressive, anxiolytic (Missassi et al., 2007), sedative, (Guerrero and Medina, 2017), anti-spasmodic, anti-asthmatic effects and shows protective effects on sleep and respiratory disorders (Miroddi et al., 2013). Chrysin, a naturally occurring monovalent in *Passiflora caerulea*, is a ligand for central and peripheral benzodiazepine receptors (Medina et al., 1990).

Chemical Structure and Physical Properties

Chrysin is a natural polyphenolic compound consisting of 15 carbon skeletons. Structurally, chrysin consists

of 2 benzene rings (A, B) and 1 oxygen-containing heterocyclic ring (C). While the 3rd carbon lacks the hydroxyl group, it has 2-3 double-bonded carbons with one carbonyl group connected to the 4th carbon. Chrysin contains 2 fused rings A and C and a phenyl ring B. A ring possesses the flavone structure (Figure 2) having an extra hydroxyl group. Chrysin is classified within the flavones. It has also -OH groups on the 5th and 7th carbon atoms. Different from other flavonoids, chrysin does not have any oxygen containing groups in ring-B. Primarily, the difference in A ring oxygenation give rise to chrysin derivatives (wogonin, oroxylin A and baicalein) (Figure 3) (Pusz et al., 2000; Muñoz et al., 2016).

Chrysin (C₁₅H₁₀O₄) is derived from phenylalanine. Phenylalanine is initially converted into cinnamic acid by the action of phenylalanine ammonia-lyase enzyme. A series of enzymatic reactions then produce chrysin (Pusz et al., 2000).

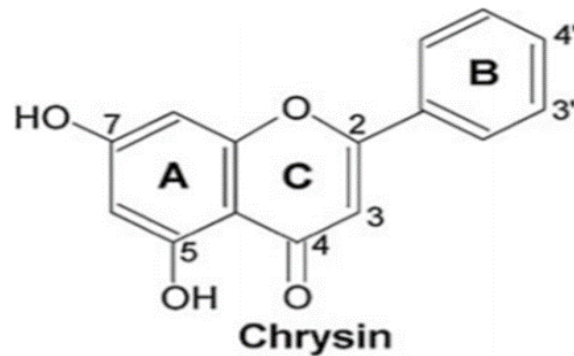


Figure 2. Chrysin (5,7-Dihydroxyflavone) (Pusz et al., 2000; Muñoz et al., 2016).

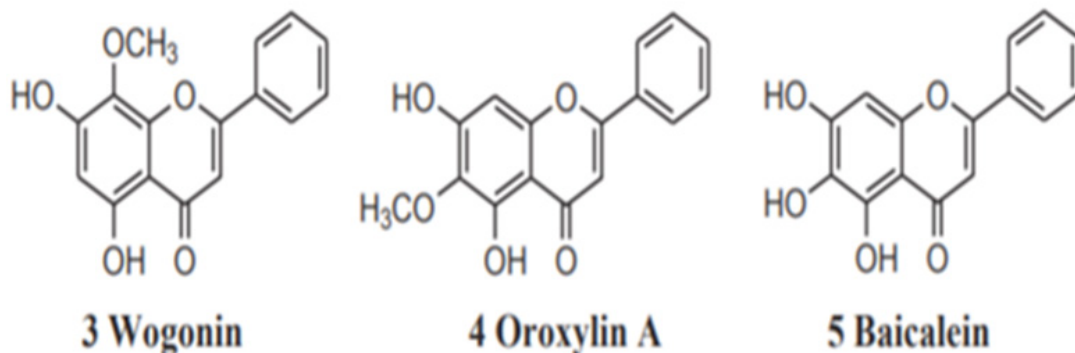


Figure 3. Chrysin derivatives (Nabavi et al., 2015).

Pharmacokinetics

Flavonoids are metabolized in the gastrointestinal lumen, intestinal wall cells and liver. A common feature of flavonoids is that they are found in the bloodstream as glucuronide and sulphate conjugates (Erlund, 2004). Conjugation process of flavonoids takes place in the small intestine and liver. The process involves sulfation, glucuronidation and methylation. This detoxification process limits their potential toxic effects and facilitates the elimination of chrysin via bile and urine by increasing their hydrophilicity (Crespy et al., 2003). Flavonoids are secreted via bile into the duodenum. It undergoes enzymatic degradation by glucuronidase in the distal parts of intestines, which can then be reabsorbed. The enterohepatic recycling may give rise to the presence of flavonoids in the body for a longer period of time (Manach et al., 2004).

The beneficial effects of chrysin depend on its bioavailability, their *in vivo* achievable concentrations and the solubility of these compounds. Walle et al., (1999) reported that chrysin has poor intestinal absorption. In a study, it was reported that plasma concentrations of unchanged chrysin were very low after administration of a single oral dose (Walle et al., 2001). Chrysin's maximum concentration in serum ranges from 12 to 64 nM due to its poor intestinal absorption (Kao et al., 1998). It was reported that plasma protein binding of chrysin is more than 99% (Boulton et al., 1998). Using these values, Walle et al. (2001) indicated that the oral bioavailability of chrysin was 0.003-0.02%. In general, chrysin treatment can be employed by micromolar range.

PHARMACOLOGICAL EFFECTS

Due to the lack of oxygenation in the B and C rings in the chemical structure of chrysin, it has been associated with various pharmacological activities ranging from antioxidant effects to anticancer effects with protective effects against some diseases (Habtariam, 1997).

Anticarcinogenic Effect

Chrysin has become an important flavonoid studied for its anti-carcinogenic effects. In many cancer cell types tested, chrysin was reported to inhibit cell proliferation. It also induces apoptosis in these cancer cell lines. Chrysin has been shown to be more effective than other flavonoids tested on leukemia cells, where chrysin was reported to

act through caspase activation and inactivation of Akt (activation via phosphorylation prevents apoptosis) signal in cells (Khoo et al., 2010).

Zhang et al. (2004) showed that chrysin exhibit potential anti-cancer effects in human cervical carcinoma. Chrysin and phosphorylated chrysin were shown to inhibit the growth of cervical cancer cells through induction of apoptosis and downregulation of proliferating cell nuclear antigen in the cells. Chrysin derivatives are more effective and may be a new potential anticancer drug.

Li et al. (2010) found that chrysin significantly sensitized cancer cells in the human liver cancer cell line (HepG2), human nasopharyngeal carcinoma cell line (CNE-1) and the human colorectal cancer cell line (HCT-116) to Tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced apoptosis.

In a study investigating the effect of 22 flavonoids on human leukemia cells (U937), galangin, apigenin, fisetin, alpha-naphtho-flavone, quercetin, chrysin, luteolin, genistein and 3,7-dihydroxyflavone reduced cellular viability of U937 cells. Nevertheless, only fisetin, luteolin, quercetin, apigenin, galangin and chrysin induced oligonucleosomal DNA fragmentation. Viability of U937 cells was shown to be effectively reduced by chrysin. Chrysin increased the effects of TNF- α in inducing apoptosis in cells (Monasterio et al., 2004).

Woo et al. (2004) reported that chrysin induces apoptosis via activation of caspase-3, leading to signaling and downregulation of apoptosis protein inhibitor (XIAP) in U937 cells. All these studies show that chrysin exhibits a potential anti-leukemic activity and can be used as a potential agent in leukemia. The inhibitory effects of chrysin, on proliferation of leukemia cells appear to be dose-dependent (Chang et al., 2007).

Although many studies indicated that chrysin results in apoptosis in different tumor cell lines, the mechanism of apoptosis is unknown. Previous studies are contradictory in this respect. Therefore, it has been reported that more studies are needed to determine the potential molecular target of chrysin, which plays a role in modulating apoptosis in human cancer (Khoo et al., 2010).

Anxiolytic Effect

Chrysin has a sedative and its anxiolytic effect which are associated with gamma aminobutyric acid (GABA)

-benzodiazepine (BZD) receptors. Chrysin's anxiolytic effect is reported to be due to BZD receptor activation (Zanoli et al., 2000).

Zanoli et al. (2000) investigated the behavioral impacts of acute administration of chrysin and apigenin found in *Passiflora incarnata* and *Matricaria chamomilla* in rats. The findings show that chrysin and apigenin can similarly reduce locomotor activity at 25 mg / kg. Nevertheless, chrysin has been reported to exhibit an anxiolytic effect at a dose of 1 mg / kg, while apigenin is unable to show the same effect.

Antidepressant Effect

Chrysin's therapeutic role as an antidepressant has been evaluated using animals previously exposed to chronic unpredictable mild stress (CUMS). It has been shown that CUMS applied to female mice for 28 days caused a significant decrease in nerve growth factor (NGF) levels and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Na, K-ATPase activity (Filho et al., 2015). CUMS additionally increased the development of depressive states with significant increases in corticosterone levels in the forced swimming test and sucrose preference test, while oral chrysin administration (20mg / kg) mitigated the reduced NGF and BDNF levels in CUMS treated mice compared to fluoxetine. Chrysin also decreased the increased catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and activities in mice exposed to CUMS. Chrysin showed an antidepressant effect equivalent to fluoxetine in mice by affecting behavioral, neurotrophic and biochemical parameters. It has also been noted that up-regulation of NGF and BDNF levels confers the antidepressant impacts of chrysin in mice (Jesse et al., 2015).

Antioxidant Effect

Oxidative stress indicates the imbalance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidant defense within the cell which could harm membrane lipids and causes oxidative damage in DNA and proteins (Karrari et al., 2013). Chrysin has been shown to scavenge ROS, reduce lipid peroxidation, stimulate antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase and protect cell components from oxidative damage (Farkhondeh et al., 2019).

Khan et al. (2012) studied the effect of chrysin against oxidative stress, apoptotic response and colon

damage caused by cisplatin (CDDP) in Wistar rats. Chrysin administration prevented oxidative stress in the liver and kidneys of Wistar rats by inhibiting xanthine oxidase, cytochrome P450 2E1 and alcohol dehydrogenase. Xanthine oxidase is an enzyme that contributes to the formation of reactive oxygen species (Koca and Karadeniz, 2003). Flavonoids have been reported to inhibit xanthine oxidase and scavenge the superoxide radical. The mechanism of action as antioxidants appears to be related to hydroxyl groups on the A-ring, but the effect of A-ring arrangement on antioxidant activity is not clear (Cos et al., 1998).

Oxidative damage is the primary mechanism of methylmercury (MeHg). It has been reported that MeHg causes a significant increase in DNA damage associated with oxidative stress. It has been reported that when animals are exposed to metal in the presence of chrysin, chrysin has a protective effect against DNA damage (Manzolini et al., 2015).

Oxidative stress is an important factor in varicocele-related infertility and therefore antioxidant therapy is recommended. Chrysin application significantly improved sperm parameters by protecting the reproductive system against varicocele damage. Therefore, it has been reported that chrysin may be an alternative treatment to enhance sperm quality in varicocele (Missassi et al., 2017).

Neuroprotective Effect

Microglia activation is a significant factor in neuroinflammation and all neurodegenerative diseases and especially in Parkinson and Alzheimer's disease. Therefore, suppression of microglial activation is important for the healthy neuronal cells. One study reported that chrysin treatment significantly prevented the release of pro-inflammatory cytokines including nitric oxide, TNF- α and interleukin-1 in lipopolysaccharide stimulated microglia. It has also been reported that inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) expressions are significantly inhibited by chrysin. In addition, chrysin inhibits c-Jun N-terminal kinase and Nuclear Factor kappa B (NF κ B) activations, which are the main mediators of neuroinflammation (Elmore et al., 2015).

Ha et al. (2010) reported that chrysin exerted neuroprotective effect by blocking LPS-induced inflammatory response, NF- κ B and c-Jun N-terminal

kinase (JNK) activation in BV2 microglia cells. Therefore, the authors reported that chrysin may have anti-inflammatory properties in the brain microglia.

Gresa-Arribas et al. (2010) examined the neuroprotective effect of chrysinin on the experimental neuroinflammation model in their study. Chrysin administration has been found to inhibit TNF- α and nitric oxide production, as well as iNOS expression in microglial cells stimulated by both LPS and interferon. Proinflammatory enzyme cyclooxygenase-2 was not changed. Chrysin pretreatment has also been reported to reduce neurotoxicity because of microglial activation in primary murine neurons.

Rashno et al. (2019) investigated the motor and cognitive dysfunctions induced by traumatic brain injury (TBI) and the possible mechanisms of chrysin. Findings have shown that treatment with chrysin improves memory and learning impairments and improves motor coordination impairment in rotarod testing after TBI. Both anti-oxidative and anti-apoptotic properties of chrysin could be a possible factors improving cognitive / motor deficits and preventing the neuronal cell death after TBI.

Jiang et al. (2014) investigated the effectiveness of chrysin in Wistar rats with spinal cord injury (SCI). In rats with SCI, an increase in NF- κ B p65 units, TNF- α , IL-1 β , IL-6, production and caspase-3, NO, iNOS was reported in the spinal fluid. However, chrysin administration has been found to significantly enhance healing of neuronal function and suppress the iNOS pathway along with inflammatory factors in rats with SCI. The results indicated that chrysin improves neural function and this may be associated with inhibition of inflammation and the iNOS pathway.

Vedagiri and Thangarajan (2016) investigated the therapeutic role of Chrysin-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs) in alleviating neuron damage on Alzheimer's disease (AD) induced by amyloid-25-35 '(A β 25-35), a neurotoxic agent, in rats. It has been stated that after 21 days of application of chrysin loaded solid lipid nanoparticles, antioxidant levels in the hippocampus significantly increased. Chrysin has been reported to reduce neuronal damage, acetylcholinesterase and lipid peroxidation as well as decreased memory loss.

Anti-inflammatory Effect

Chrysin's anti-inflammatory mechanism are based on its

agonistic activity on peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPARc) and ultimately downregulating iNOS and COX-2 production (Bae et al., 2011). The anti-inflammatory effect of chrysin may be linked to the selective elimination of macrophages (Hougee et al., 2005).

Rauf et al. (2015) investigated the effects of chrysin on classical inflammation models in male mice. It has been stated that in the pain induction caused by the release of cyclooxygenase products, chrysin acts by inhibiting the enzymes involved in the formation of these products. In addition, in the analysis of the receptor ligand complex, it was reported that chrysin interacted weakly with the COX-1 binding site, while exhibiting a notable interaction with COX-2. The results obtained indicate that *in vivo* chrysin exhibits anti-inflammatory activity, by interacting with the COX-2 binding site.

Yao et al. (2016) investigated the effects of chrysin on chronic asthma model and allergic airway inflammation. Chrysin reduces the increase in the number of inflammatory cells in bronchioalveolar lavage fluid. Histological studies have shown that chrysin can reduce the infiltration of inflammatory cells in the airway. Chrysin administration significantly reduced both respiratory tract inflammation and histopathological alterations in the lung tissue, demonstrating that chrysin could be a promising agent for the treatment of chronic asthma.

Yao et al. (2014) studied the neuroprotective effect of chrysin in the mouse with middle cerebral artery occlusion (MCAO). The results indicated that chrysin significantly reduced neurological disorder scores and volume of infarct compared to the control group. It has been noted that increases in glial cell count and proinflammatory cytokine secretion due to ischemia / reperfusion, are improved by chrysin treatment. Inhibition of IL-1A, IL-1-, IL-6, IL-12, IL-17A, TNF- α and IFN was observed after chrysin administration. In addition, chrysin was shown to inhibit the upregulation of MCAO-induced NF- κ B, COX-2, and iNOS. Due to the anti-oxidative and anti-inflammatory effects, chrysin is an good candidate for cerebral ischemia / reperfusion injury.

Protective Effect in Cardiovascular Diseases

In humans and animals, many flavonoids and other polyphenols have been shown to have beneficial effects on cardiovascular disease as well as cancer chemopreventive

properties (Middleton et al., 2000).

Chrysinin has been reported to have antiplatelet activity. Nevertheless, the mechanism resulting in the inhibition of platelet function is unknown. In a study conducted on 16 healthy volunteers, chrysin was reported to inhibit platelet aggregation and granule production induced by ADP and U46619. From biochemical tests, chrysin has been shown to inhibit collagen-induced activation of PLC γ 2, Akt, Syk, phosphorylation of ERK1 / 2 and PKK. Chrysin has been reported to reduce platelet adhesion and spreading of platelets to the fibrinogen-coated surface and also strongly suppresses platelet aggregation and secretion in vitro (Liu et al., 2016).

Mantawy et al. (2014) investigated the effect of chrysin against doxorubicin (DOX)-induced cardiotoxicity. Chrysin significantly ameliorated myocardial damage such as conduction abnormalities, increased lactate dehydrogenase and serum creatine kinase-MB isoenzyme. In addition, while DOX decreased Bcl-2 expression, it caused apoptotic tissue damage by increasing Bax and cytochrome c expressions and caspase-3 activity. Chrysin pretreatment significantly improved these apoptotic effects of DOX. Overall, the results show that chrysin has a strong protective effect on cardiotoxicity induced by doxorubicin via decreasing oxidative stress, inflammation and apoptotic tissue damage.

Anti-osteoporotic effect

In a recent study, chrysin at doses of 50 and 100 mg/kg has been shown to have a potential anti-osteoporotic effect by improving bone mineral content and reducing excessive changes in bone-remodeling markers in ovariectomized rats. Chrysin also improved sensitivity and function of estrogen receptors showing estrogen-like effect. In addition, chrysin at these doses prevented body weight gain, uterine weight loss, and it increased femur dry weight, femur ash weight, bone ash calcium, and phosphorous levels in a dose-dependent manner (İbrahim et al., 2021).

TOXICOLOGICAL EFFECTS

It was reported that flavonoids are highly effective at low doses, but when consumed in excess or in higher amounts, they can have toxic effects on the human body. In this context, effective doses to be taken daily are important in order to obtain useful effects and to prevent toxic situations. 0.5 to 3 g chrysin is recommended for daily

intake. On the other hand, as reported in the literature, it can induce liver cell toxicity even at daily concentrations (Tsuji and Walle, 2008).

The cytotoxicity caused by chrysin is related to its peroxidase-like activity in hepatocytes, resulting in the production of toxic byproducts of chrysin. Chrysin *de novo* affects DNA synthesis and reduces cell numbers. In neutrophils, myeloperoxidase is considered to be the main factor for chrysin toxicity (Brown et al., 2007).

CONCLUSION

Chrysin is an important phytochemical whose pharmacotherapeutic effects have been studied extensively in recent years. Chrysin is an abundant flavonoid found in honey, propolis, radix scutellariae, passiflora plant. Chrysin has favorable membrane transport features, yet intestinal absorption and bioavailability is low because of the effective glucuronidation and sulfation in these cells. Chrysin stands out with its anticarcinogenic, anxiolytic and antioxidant properties. It has a powerful antioxidant and radical scavenging effect with the OH group in the Chrysin A ring. The above-mentioned positive effects are due to this high antioxidant property as well as the fact that it affects many molecular and biological reactions in the cell. Chrysin has been shown to have no significant toxicity in toxicity studies. Due to the important pharmacological effects of chrysin and its beneficial effects against various diseases, it is considered that the studies on chrysin will continue to attract attention in the future.

REFERENCES

- Bae, Y., Lee, S., & Kim, S. H. (2011). Chrysin suppresses mast cell-mediated allergic inflammation: involvement of calcium, caspase-1 and nuclear factor- κ B. *Toxicol Appl Pharm*, 254(1), 56-64. Doi: 10.1016/j.taap.2011.04.008
- Boulton, D. W., Walle, U. K., & Walle, T. (1998). Extensive binding of the bioflavonoid quercetin to human plasma proteins. *J Pharm Pharmacol*, 50(2), 243-249. Doi: 10.1111/j.2042-7158.1998.tb06183.x.
- Brown, E., Hurd, N.S., McCall, S., & Ceremuga, T. E. (2007). Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA Journal*, 75(5), 333-7.
- Chang, H., Mi, M. T., Gu, Y. Y., Yuan, J. L., Ling, W. H., & Lin, H. (2007). Effects of flavonoids with different structures on proliferation of leukemia cell line HL-60. *Ai zheng*, 26(12), 1309-1314.

- Cos, P., Ying, L., Calomme, M., Hu, J. P., Cimanga, K., Van Poel, B., & Berghe D. V. (1998). Structure– activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J Nat Prod*, 61(1), 71-76.
- Crespy, V., Morand, C., Besson, C., Cotellet, N., Vézina, H., Demigne, C., & Remesy, C. (2003). The splanchnic metabolism of flavonoids highly differed according to the nature of the compound. *Am J Physiol Gastrointest Liver*, 284(6), G980-G988. Doi.org/10.1152/ajpgi.00223.2002.
- Drago, L., De Vecchi, E., Nicola, L., & Gismondo, M. R. (2007). In vitro antimicrobial activity of a novel propolis formulation (Actichelated propolis). *J Appl Microbiol*, 103(5), 1914-1921. Doi.10.1111/j.1365-2672.2007.03421.x.
- Elmore, M. R., Lee, R. J., West, B. L., & Green, K. N. (2015). Characterizing newly repopulated microglia in the adult mouse: impacts on animal behavior, cell morphology, and neuroinflammation. *PLOS One*, 10(4). Doi.org/10.1371/journal.pone.0122912.
- Erlund, I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr Res Rev*, 24(10), 851-874. DOI: 10.1016/j.nutres.2004.07.005.
- Farkhondeh, T., Samarghandian, S., & Roshanravan, B. (2019). Impact of chrysin on the molecular mechanisms underlying diabetic complications. *J Cell Physiol*, 234(10), 17144-17158. DOI: 10.1002/jcp.28488.
- Filho, C. B., Jesse, C. R., Donato, F., Giacomeli, R., Del Fabbro, L., da Silva Antunes, M., de Gomes, M. G., Goes, A. T., Boeira, S. P., Prigol, M., & Souza, L. C. (2015). Chronic unpredictable mild stress decreases BDNF and NGF levels and Na⁽⁺⁾, K⁽⁺⁾-ATPase activity in the hippocampus and prefrontal cortex of mice: antidepressant effect of chrysin. *Neurosci.*, 19(289), 367-380. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.048.
- Gresa-Arribas, N., Serratos, J., Saura, J., & Solà, C. (2010). Inhibition of CCAAT/enhancer binding protein δ expression by chrysin in microglial cells results in anti-inflammatory and neuroprotective effects. *J Neurochem*, 115(2), 526-536. Doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06952.x
- Guerrero, F. A., Medina, & G. M. (2017). Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on Sleep Science, 10(3), 96. Doi: 10.5935/1984-0063.20170018
- Ha, S. K., Moon, E., & Kim, S. Y. (2010). Chrysin suppresses LPS-stimulated proinflammatory responses by blocking NF- κ B and JNK activations in microglia cells. *Neurosci Lett*, 485(3), 143-147. Doi: 10.1016/j.neulet.2010.08.064.
- Habtemariam, S. (1997). Flavonoids as inhibitors or enhancers of the cytotoxicity of tumor necrosis factor- α in L-929 tumor cells. *J Nat Prod*, 60(8), 775-778. Doi.org/10.1021/np960581z.
- Hadjmohammadi, M. R., & Nazari, S. S. S. (2010). Separation optimization of quercetin, hesperetin and chrysin in honey by micellar liquid chromatography and experimental design. *J Sep Sci*, 33(20), 3144-3151. DOI 10.1002/jssc.201000326.
- Hickey, M., & King, C. (1988). 100 families of flowering plants. Cambridge: Cambridge University Press, p: 42.
- Hougee, S., Sanders, A., Faber, J., Graus, Y. M., van den Berg, W. B., Garssen, J., & Oijer, M. A. (2005). Decreased pro-inflammatory cytokine production by LPS-stimulated PBMC upon in vitro incubation with the flavonoids apigenin, luteolin or chrysin, due to selective elimination of monocytes/macrophages. *Biochem Pharmacol*, 69(2), 241-248. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.10.002.
- Ibrahim, S. O., Mada, S. B., Abarshi, M. M., Tanko, M. S., & Babangida, S. (2021). Chrysin alleviates alteration of bone-remodeling markers in ovariectomized rats and exhibits estrogen-like activity in silico. *Hum Exp Toxicol*, 40, 125-136. doi: 10.1177/096032712111033777.
- Jesse, C. R., Donato, F., Giacomeli, R., Del Fabbro, L., da Silva Antunes, M., de Gomes, M. G., & Souza, L. C. (2015). Chronic unpredictable mild stress decreases BDNF and NGF levels and Na⁽⁺⁾, K⁽⁺⁾-ATPase activity in the hippocampus and prefrontal cortex of mice: Antidepressant effect of chrysin. *Neuroscience*, 289, 367-380. Doi: 10.1016/j.pbb.2015.04.010.
- Jiang, Y., Gong, F. L., Zhao, G. B., & Li, J. (2014). Chrysin suppressed inflammatory responses and the inducible nitric oxide synthase pathway after spinal cord injury in rats. *Int J Mol Sci*, 15(7), 12270-12279. Doi:10.3390/ijms150712270
- Kalogeropoulou, N., Yanni, A. E., Koutrotsios, G., & Aloupi, M. (2013). Bioactive microconstituents and antioxidant properties of wild edible mushrooms from the island of Lesbos, Greece. *Food Chem Toxicol*, 55, 378-385.
- Kao, Y. C., Zhou, C., Sherman, M., Laughton, C. A., & Chen, S. (1998). Molecular basis of the inhibition of human aromatase (estrogen synthetase) by flavone and isoflavone phytoestrogens: A site-directed mutagenesis study. *Environ Health Perspect*, 106(2), 85-92.
- Karrari, P., Mehrpour, O., Afshari, R., & Keyler, D. (2013). Pattern of illicit drug use in patients referred to addiction treatment centres in Birjand, Eastern Iran.

- JPMA, 63(6), 711-6.
- Kepler, D. O., Rudigier, J. F., Bischoff, E., & Deckker, K. F. (1970). The trapping of uridine phosphates by d-galactosamine, d-glucosamine, and 2-deoxy-d-galactose: A study on the mechanism of galactosamine hepatitis. *Eur j biochem*, 17(2), 246-253.
- Khan, R., Khan, A. Q., Qamar, W., Lateef, A., Tahir, M., Rehman, M. U., & Sultana, S. (2012). Chrysin protects against cisplatin-induced colon toxicity via amelioration of oxidative stress and apoptosis: probable role of p38MAPK and p53. *Toxicol Appl Pharmacol*, 258(3), 315-329. Doi: 10.1016/j.taap.2011.11.013
- Khan, R., & Sultana, S. (2011). Farnesol attenuates 1, 2-dimethylhydrazine induced oxidative stress, inflammation and apoptotic responses in the colon of Wistar rats. *Chem Biol Interact*, 192(3), 193-200. DOI: 10.1016/j.cbi.2011.03.009.
- Khoo, B. Y., Chua, S. L., & Balaram, P. (2010). Apoptotic effects of chrysin in human cancer cell lines. *Int J Mol Sci*, 11(5), 2188-2199. Doi:10.3390/ijms11052188.
- Koca, N., & Karadeniz, F. (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16, 32-37.
- Kozłowska, A., & Szostak-Wegierek, D. (2014). Flavonoids-food sources and health benefits. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 65(2).
- Li, X., Huang, Q., Ong, C. N., Yang, X. F., & Shen, H. M. (2010). Chrysin sensitizes tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in human tumor cells via suppression of nuclear factor-kappaB. *Cancer Lett*, 293(1), 109-116.
- Liu, G., Xie, W., He, A. D., Da, X. W., Liang, M. L., Yao, G. O., & Ming, Z. Y. (2016). Antiplatelet activity of chrysin via inhibiting platelet α IIb β 3-mediated signaling pathway. *Mol Nutr Food Res*, 60(9), 1984-1993. DOI 10.1002/mnfr.201500801.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*, 79(5), 727-747. Doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727.
- Mani, R., & Natesan, V. (2018). Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. *Phytochem Lett*, 145, 187-196. Doi: 10.1016/j.phytochem.
- Mantawy, E. M., El-Bakly, W. M., Esmat, A., Badr, A. M., & El-Demerdash, E. (2014). Chrysin alleviates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Eur J Pharmacol*, 728, 107-118. Doi: 10.1016/j.ejphar.
- Manzoli, E. S., Serpeloni, J. M., Grotto, D., Bastos, J. K., Antunes, L. M. G., Barbosa, F., & Barcelos, G. M. R. (2015). Protective effects of the flavonoid chrysin against methylmercury-induced genotoxicity and alterations of antioxidant status, in vivo. *Oxid Med Cell Longev*, 2015. Doi.org/10.1155/2015/602360.
- Medina, J. H., Paladini, A. C., Wolfman, C., de Stein, M. L., Calvo, D., Diaz, L. E., & Pena, C. (1990). Chrysin (5, 7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem Pharmacol*, 40(10), 2227-2231.
- Metodiewa, D., Kochman, A., & Karolczak, S. (1997). Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active N, N-Diethylaminoethyl ethers of flavone oximes: A comparison with natural polyphenolic flavonoid rutin action. *IUBMB Life*, 41(5), 1067-1075.
- Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*, 52(4), 673-751.
- Miroddi, M., Calapai, G., Navarra, M., Minciullo, P. L., & Gangemi, S. (2013). *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol*, 150(3), 791-804. Doi: 10.1016/j.jep.2013.09.047.
- Missassi, G., dos Santos Borges, C., de Lima Rosa, J., Villela e Silva, P., da Cunha Miyasaka, L. S., Atallah, A. N., & Soares, B. (2007). *Passiflora* for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, (1). Doi: 10.1002/14651858.CD004518.
- Monasterio, A., Urdaci, M. C., Pinchuk, I. V., Lopez-Moratalla, N., & Martinez-Irujo, J.J. (2004). Flavonoids induce apoptosis in human leukemia U937 cells through caspase-and caspase-calpain-dependent pathways. *Nutr Cancer*, 50(1), 90-100. DOI: 10.1207/s15327914nc5001_12.
- Muñoz, V. A., Ferrari, G. V., Sancho, M. I., & Montaña, M.P. (2016). Spectroscopic and thermodynamic study of chrysin and quercetin complexes with Cu (II). *J Chem Eng Data*, 61(2), 987-995. doi.org/10.1111/php.13213.
- Nabavi, S. F., Braidly, N., Habtemariam, S., Orhan, I. E., Daglia, M., Manayi, A., & Nabavi, S. M. (2015). Neuroprotective effects of chrysin: From chemistry to medicine. *Neurochem Int*, 90, 224-231. Doi: 10.1016/j.neuint.2015.09.006.
- Naz, S., Imran, M., Rauf, A., Orhan, I. E., Shariati, M. A., Shahbaz, M., & Heydari, M. (2019). Chrysin: Pharmacological and therapeutic properties. *Life Sci*, 116797. Doi: 10.1016/j.lfs.
- Pusz, J., Nitka, B., Zielińska, A., & Wawer, I. (2000). Synthesis and physicochemical properties of the Al (III), Ga (III) and In (III) complexes with chrysin. *Microchem*

- J, 65(3), 245-253.
- Rashno, M., Sarkaki, A., Farbood, Y., Rashno, M., Khorsandi, L., Naseri, M. K. G., & Dianat, M. (2019). Therapeutic effects of chrysin in a rat model of traumatic brain injury: A behavioral, biochemical, and histological study. *Life Sci*, 228, 285-294. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.007.
- Rauf, A., Khan, R., Raza, M., Khan, H., Pervez, S., De Feo, V., & Mascolo, N. (2015). Suppression of inflammatory response by chrysin, a flavone isolated from *Potentilla evestita* Th. Wolf. In silico predictive study on its mechanistic effect. *Fitoterapia*, 103, 129-135. Doi: 10.1016/j.fitote.2015.03.019.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., & Azimi-Nezhad, M. (2017). Protective effects of chrysin against drugs and toxic agents. *Dose-Response*, 15(2). Doi.org/10.1177/1559325817711782.
- Siess, M. H., Le Bon, A. M., Canivenc-Lavier, M. C., Amiot, M. J., Sabatier, S., Aubert, S. Y., & Suschetet, M. (1996). Flavonoids of Honey and Propolis: Characterization and Effects on Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes and Benzo [a] pyrene- DNA Binding in Rats. *J Agric Food Chem*, 44(8). Doi.org/10.1021/jf9504733.
- Tsuji, P. A., & Walle, T. (2008). Cytotoxic effects of the dietary flavones chrysin and apigenin in a normal trout liver cell line. *Chem Biol Interact*, 171(1), 37-44. Doi: 10.1016/j.cbi.2007.08.007.
- Vedagiri, A., & Thangarajan, S. (2016). Mitigating effect of chrysin loaded solid lipid nanoparticles against Amyloid β_{25-35} induced oxidative stress in rat hippocampal region: An efficient formulation approach for Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, 58, 111-125. Doi: 10.1016/j.npep.2016.03.002.
- Walle, T., Otake, Y., Brubaker, J.A., Walle, U.K., & Halushka, P.V. (2001). Disposition and metabolism of the flavonoid chrysin in normal volunteers. *Br J Clin*, 51(2), 143-146.
- Walle, U. K., Galijatovic, A., & Walle, T. (1999). Transport of the flavonoid chrysin and its conjugated metabolites by the human intestinal cell line Caco-2. *Biochem Pharmacol*, 58(3), 431-438. DOI: 10.1016/s0006-2952(99)00133-1.
- Woo, K. J., Jeong, Y. J., Park, J. W., & Kwon, T. K. (2004). Chrysin-induced apoptosis is mediated through caspase activation and Akt inactivation in U937 leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 325(4), 1215-1222. DOI: 10.1016/j.bbrc.
- Yao, J., Jiang, M., Zhang, Y., Liu, X., Du, Q., & Feng, G. (2016). Chrysin alleviates allergic inflammation and airway remodeling in a murine model of chronic asthma. *Int Immunopharmacol*, 32, 24-31. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.005.
- Yao, Y., Chen, L., Xiao, J., Wang, C., Jiang, W., Zhang, R., & Hao, J. (2014). Chrysin protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice through attenuation of oxidative stress and inflammation. *Int J Mol Sci*, 15(11), 20913-20926. Doi: 10.3390/ijms151120913.
- Zanoli, P., Avallone, R., & Baraldi, M. (2000). Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*, 71, S117-S123. Doi: 10.1016/s0367-326x(00)00186-6.
- Zhang, T., Chen, X., Qu, L., Wu, J., Cui, R., & Zhao, Y. (2004). Chrysin and its phosphate ester inhibit cell proliferation and induce apoptosis in Hela cells. *Bioorg Med Chem*, 12(23), 6097-6105. Doi: 10.1016/j.bmc.2004.09.013.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Mustafa YİPEL^{1a}
Aysun İLHAN^{1b}

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve
Toksikoloji A.D., 31060 Antakya, Hatay

ORCID^a: 0000-0002-6390-9313
ORCID^b: 0000-0003-3491-5949

*Sorumlu Yazar: Aysun İLHAN
E-Posta: aysunilhan1@gmail.com

Geliş Tarihi: 09.10.2021
Kabul Tarihi: 10.12.2021

12 (3): 161-167, 2021
DOI: 10.38137/vftd.1007548

*Bu derleme 6th International Congress
on Veterinary and Animal Sciences
(ICVAS) 02-04 Eylül 2021 tarihinde
özet bildiri olarak sunulmuştur.

Makale atf

Yipel, M. & İlhan, A. (2021). Zebra balığı (*Danio rerio*):
Toksikolojik çalışmalar için uygun bir model organizma.
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 12 (3),
161-167. DOI: 10.38137/vftd.1007548

ZEBRA BALIĞI (*Danio rerio*): TOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALAR İÇİN UYGUN BİR MODEL ORGANİZMA

ÖZET. Zebra balığı önceleri sadece genotoksikoloji ve ekotoksikoloji araştırmaları için kullanılan bir omurgalı model organizmayken zamanla (1990-2020) birçok alanda kullanılmaya başlamıştır. Zebra balığı; farmakoloji ve toksikoloji (ekotoksikoloji, nörotoksikoloji ve toksikogenomik) yanında genetik, sinirbilim, gelişim, fizyoloji, biyotıp, ilaç geliştirme, hastalık modellemesi, ilaç taraması, hedef belirleme gibi alanlarda önemli omurgalı model organizmalardan biri haline gelmiştir. Diğer omurgalı deney hayvanlarıyla karşılaştırıldığında, hastalıklarda model organizma olarak birçok avantaja sahiptir. Zebra balıkları yüksek üreme yeteneği ve dışsal döllenme özelliğine sahip olması, emriyolarının; optik şeffaflık, hızlı gelişim özelliği ve küçük boyutları olması, ayrıca insanlara yüksek genetik benzerlik, düşük maliyet gibi üreme, bakım ve bilimsel çalışmalar açısından önemli avantajlara sahip model organizmalardır. Solunum ve üreme sistemi gibi bazı doku, organ ve sistem farklılıkları ise bu konularda model olarak kullanımlarını kısıtlamaktadır. Diğer omurgalı hayvan modelleri (tavşan, rat ve fare) ile kıyaslandığında dahil edildiği çalışmaların arttığı gözlemlenmiştir. Zebra balıkları üzerindeki manipülasyon teknik ve teknolojileri geliştikçe, modern tıbbi katkıların artışıyla gelecekte kilit model organizma olacağı düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı, zebra balıklarının toksikoloji çalışmaları açısından avantajlarının diğer omurgalı hayvan modellerinin dahil edildiği çalışma verileriyle (yıllık artış, artış yüzdeleri ve çalışma alanları vb.) karşılaştırılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Deney hayvanları, Hayvan modelleri, Toksikoloji, Zebra balığı.

ZEBRAFISH (*Danio rerio*): TOWARDLY MODEL ORGANISMS for TOXICOLOGICAL STUDIES

ABSTRACT. While zebrafish was a vertebrate model organism used only for genotoxicology and ecotoxicology research, it has started to be used in many fields over time (1990-2020). Zebrafish; It has become one of the important vertebrate model organisms in fields such as genetics, neuroscience, development, physiology, biomedicine, drug development, disease modeling, drug screening, target setting, as well as pharmacology and toxicology (ecotoxicology, neurotoxicology and toxicogenomics). Compared to other vertebrate experimental animals, zebrafish has many advantages as a model organism in diseases. Zebrafish are model organisms with important advantages such as low cost, high reproductive ability, external fertilization, optical transparency of embryos, rapid development, small size, high genetic similarity with humans in terms of reproduction, maintenance and scientific studies. Some tissue, organ and system differences, such as the respiratory and reproductive systems, limit their use as models for these issues. According to the experimental study data, it was observed that the percentage of increase in studies including zebrafish was higher compared to other vertebrate animal models (rabbit, rat and mouse). In addition with the development of manipulation techniques and technologies, it is thought that it will be a key model organism in the future and its contribution to modern medicine will increase. The aim of this review is to reveal the advantages of zebrafish in terms of toxicology studies and compare it with the data of studies (annual increase, percentages of increase and study areas, etc.) including other vertebrate animal models.

Keywords: Animal models, Experimental animals, Toxicology, Zebrafish.

GİRİŞ

Genetik ve çevresel toksikoloji araştırmaları için bir model olarak kullanılan zebra balığı, zamanla araştırmacılar tarafından biyolojinin her safhasında kullanılmaya başlamıştır (Gautam, 2017). Zebra balığının bilimsel çalışmalarda model organizma olarak kullanılması, George Streisinger ve Oregon Üniversitesi'ndeki meslektaşları tarafından önerilmiştir. Tropikal bir balık olan zebra balığı, yakın zaman içinde gelişim ve organogenez çalışmaları için model organizma haline gelmiştir. Fare ile karşılaştırıldığında insan hastalıklarını modellemek için zebra balığı birçok avantaja sahiptir. Ayrıca zebra balığını deneysel manipülasyona daha uygun hale getiren özellikleri de bulunmaktadır (López-Olmeda ve Sánchez-Vázquez, 2011). Küçük boyutu ve çevresel koşullara dayanıklı olmasıyla birlikte laboratuvar koşullarında yıl boyunca yüksek üreme yeteneğine sahiptir. Böylece ulaşılması kolay ve maliyeti düşüktür (Kimmel ve ark., 1995). Dişiler her 2-3 günde bir ve tek seferde birkaç yüz yumurta üretebilmektedir (Spence ve ark., 2008). Yüksek doğurganlık ve düşük bakım maliyeti, çoğu zebra balığı laboratuvarının büyük ölçekli genetik taramalar gerçekleştirebilmesine imkan sağlar. Küçük boyutu, hızlı gelişimi, kısa üreme süresi, gelişimi sırasındaki optik şeffaflığı, genetik taramalarda izlenebilirliği ve insanlarla genetik benzerliği gibi özellikleri, bu türün bilimsel önemini artırmaktadır. Döllenme dışsaldır ve canlı embriyoları tüm gelişim aşamaları boyunca manipülasyona açıktır (Kimmel ve ark., 1995; López-Olmeda ve Sánchez-Vázquez, 2011). Fare embriyoları rahimde gelişirken, zebra balığı embriyoları dış ortamda gelişir ve döllenmeden hemen sonra gözlem ve manipülasyona uygundur. Birçok hastalık modellemesinde farelerde hastalık ilerlemesini, ameliyat ve ölüm sonrası muayene olmadan incelemek zor olmaktadır. Şeffaf zebra balığı embriyosu, embriyogenezin erken aşamasından başlayarak farklı gelişim aşamalarının incelenmesine izin vermektedir. Ek olarak, zebra balığı embriyoları, döllenmeden sonraki 48 saat içinde kalp, bağırsak ve kan damarları dahil olmak üzere tam organ sistemleri oluşturmaktadır (Perry ve ark., 2010; Teame ve ark., 2019).

Farelerin, genomik homolojiden anatomi ve fizyolojiye kadar birçok alanda insanlarla benzer özellikleri bulunmaktadır. Araştırmacıların, fare embriyonik kök hücrelerinde homolog rekombinasyon ile tanımlanmış

olduğu bir gen, genetik mutasyonların neden olduğu insan hastalıklarını taklit edebilen fare modelleri oluşturmasına olanak tanımaktadır. Buna ek olarak, transgenik teknoloji, hastalığa neden olan alelleri ifade eden fare modellerinin üretilmesini sağlamaktadır. Transgenik fareler, insanlarda bulunan onkojenlerin dokuya özgü aktivasyonu olan kanser modelleri ve spesifik nöronlarda poliglutamin genişlemelerini ifade eden nöral dejeneratif modeller oluşturmak için kullanılabilir (Perry ve ark., 2010). Tavşan ve fareler gibi küçük memeli hayvanların yetiştirilmesi domuz ve insan olmayan primatlara göre daha ucuzdur ve fareler genetik olarak kolayca manipüle edilebilir (Tang ve ark., 2021). Fare modellerinin avantajlarına rağmen, zebra balıkları ile kıyaslandığında yüksek maliyetlerinin olması, büyük ölçekli genetik yaklaşımlı birçok deneyi sınırlayabilmektedir. Alternatif bir omurgalı organizma olan zebra balığı, büyük ölçekli genetiğe elverişlidir (Perry ve ark., 2010).

Kemirgenlerin aksine, zebra balığı larvaları fetal değildir. Zebra balığı larvaları olgunlaşmış sinir sistemi ve fonksiyonel organ sistemleri ile kemirgenlere kıyasla juvenile (gençlik) yaşam evresine daha yakındır. Zebra balığı, araştırmada kullanılan diğer *in vivo* modellere kıyasla ekonomik bir sistemdir. Bir çift yetişkin zebra balığı, her 2-3 günde bir yumurtlayabildiği ve tek bir yumurtlama birkaç yüz yumurta içerebildiği için zebra balığı kemirgenler gibi diğer modellerle karşılaştırıldığında yavruların fazla sayısı, çeşitli farmakolojik ve toksikolojik parametreler için değerlendirilen bileşiklerin hızlı taranmasını kolaylaştırır. Ayrıca, balıklar 50 µl kadar az sıvı ortamda yaşayabildiğinden, değerlendirme için küçük miktarlarda ilaç gereklidir, bu da tarama için kullanılan kimyasalların maliyetini düşürür. Zebra balığı embriyosunun optik berraklığı, mikroskop ile doğrudan gözlem yoluyla iç organların görüntülenmesini ve ayrıca hedef hücre popülasyonlarının yerlerini veya aktivitelerini vurgulayan floresan işaretleyicilerin kullanımını kolaylaştırır (Gautam, 2017).

Zebra balıkları, vahşi tip (wild-type), mutant ve transgenik olmak üzere 3 temel genetik kategoriye ayrılır (Yipel, 2020). Birden fazla zebra balığı türünün bulunması, bir başka önemli avantajdır. Zebra balığı kolay bir yönetim gerektirse de, balık sağlığını ve büyümesini optimize etmek için sağlıklı bir diyet ve yeterli su kalitesinin sağlanmasına dikkat gösterilmelidir. Dünya çapında 800'den fazla biyolojik laboratuvar zebra balığı

ile temel ve uygulamalı araştırmalar yürütmektedir. Bu laboratuvarların çoğu, sinirsel bozukluklar, kanser, bulaşıcı hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, diyabet, körlük, sağrlık, sindirim hastalıkları, hematopoez ve kas bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları incelemek için zebra balığını kullanmaktadır. Zebra balığı, hastalıkları tedavi etmek, önlemek, yeni tedaviler geliştirmek veya yeni ilaçları taramak için önemlidir (Teame ve ark., 2019).

Zebra balığı önemli bir biyomedikal model olsa da, solunum sistemi ve üreme sistemi gibi bazı organların farklılığı bazı sınırlamalara neden olmaktadır. Bu organlardaki farklılık zebra balığının insanlarda solunum veya üreme için bir model olarak kullanılmasını zorlaştırır. Ek olarak, zebra balığı su ortamında yaşadığından, zebra balıklarında suda çözünmeyen bazı ilaçların taranması bir başka sınırlamadır (Teame ve ark., 2019). Zebra balığı model sistemlerindeki bazı eksiklikler ilaç uygulaması, metabolizması ve verimliliği etkilemektedir. Bu eksiklikler; akciğer gibi kritik organların yokluğu, biyolojik mikro ortamdaki farklılıklar, zebra balıkları ve memeliler arasındaki organ ve beden ölçüsündeki farklılıklardır. Zebra balığı vücut ısısının düşük olması memelilerle kıyaslandığında enzim kinetiğinde veya metabolik olaylarda değişikliklere sebep olabilmektedir. Zebra balıklarındaki bu düşük vücut ısısı membran yağ bileşimine etki etmektedir. Bu etki zebra balıklarının soğuk ortam türlerindeki gibi membran akışkanlığının korunması için doymamış yağ asit miktarını arttırmaktadır. Zebra balıklarında oksidasyona daha duyarlı yağ asitlerinin membran içeriğinde artması ise lipid oksidasyonuna karşı koruma için antioksidan mekanizmaların olduğunu göstermektedir. Ayrıca zebra balığı vücut ısısının ortam sıcaklığına bağlı olması nedeni ile fareler ve insanların aksine bazı spesifik metabolik yolak çalışmalarında sınırlayıcı etken olmaktadır (Kayhan ve ark., 2018).

Zebra balığı; farmakoloji ve toksikoloji (özellikle ekotoksikoloji, nörotoksikoloji ve toksikogenomik) yanında genetik, sinirbilim, gelişim, fizyoloji, biyotıp, ilaç geliştirme, hastalık modellemesi, ilaç taraması, hedef belirleme dahil olmak üzere birçok araştırma alanında önemli omurgalı model organizmalardan biri haline gelmekle birlikte birçok hastalık modelinde sıklıkla kullanılmaktadır (López-Olmeda ve Sánchez-Vázquez, 2011). Çalışmalar arttıkça ve zebra balıkları üzerindeki

manipülasyon teknik ve teknolojileri geliştikçe, modern tıpa olan katkısının artışıyla gelecekte kilit model organizma olacağı düşünülmektedir (MacRae ve Peterson, 2015).

Bu derleme makalenin amacı zebra balığının deney hayvanlarına göre avantajları ve dezavantajlarının belirlenmesi, zebra balığı ile diğer deney hayvanlarının yıllara göre yapılan çalışma sayılarının toplam verilerinin sınıflandırılması ve yüzdeler artışlarının karşılaştırılmasıdır.

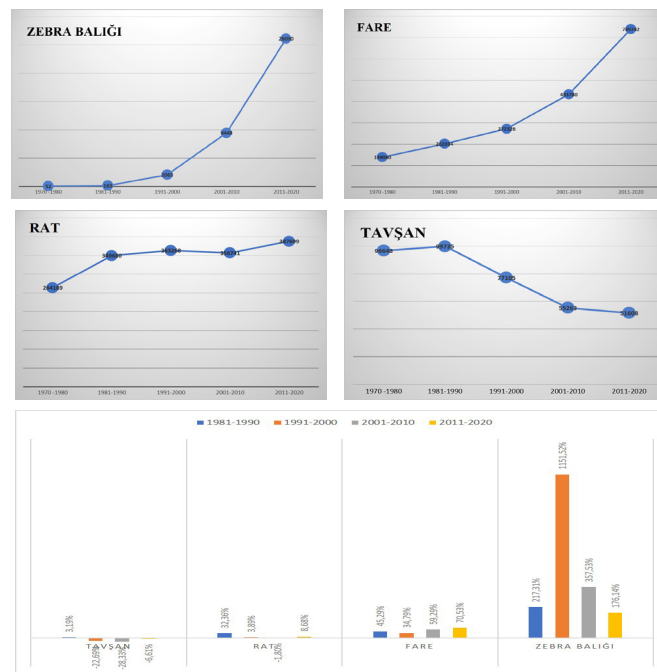
Scopus veri tabanında arama terimi 'zebrafish' seçilmiş ve arama alanları 'title-abstract-keywords', 'article' olarak seçilip '1970-2020' yılları arasındaki çalışmaların artış oranları incelenmiştir. Aynı işlemler Scopus veri tabanında 'zebrafish' yanında 'rat', 'rabbit', 'mouse' yazılarak tekrarlanmış ve sadece ratlara özel olarak doğru sonuç vermesi için arama alanı 'rat-animal' olarak daraltılmıştır. Pubmed'te ise arama butonlarına ayrı olarak 'zebrafish' yazılarak ve arama alanları 'journal article, other animals' seçilip yapılan tüm çalışma sayıları Scopus'la karşılaştırılmıştır. Scopus veri tabanında arama terimi 'zebrafish' seçilmiş ve arama alanları 'title-abstract-keywords', 'article', 'Pharmacology, Toxicology' olarak seçilip '1970-2020' yılları arasındaki artış miktarı ve yüzdeleri kontrol edilmiştir. Aynı işlemler Scopus'ta 'zebrafish' yerine 'rat', 'rabbit', 'mouse' yazılarak tekrarlanmış ve sadece ratlara özel olarak doğru sonuç vermesi için arama alanı 'rat-animal' olarak daraltılmıştır. Ayrıca, Scopus veri tabanı kullanılarak toksikoloji alanında yapılan çalışma verilerini değerlendirmek içinde arama yapılmıştır. Scopus veri tabanında arama terimi 'zebrafish, toxicology' seçilmiş ve arama alanları 'title-abstract-keywords', 'article' olarak seçilip '1970-2020' yılları arasındaki artış miktarı ve yüzdeleri kontrol edilmiştir. Aynı işlemler Scopus'ta 'zebrafish, toxicology' yerine 'rat, toxicology', 'rabbit, toxicology', 'mouse, toxicology' yazılarak tekrarlanmış ve sadece ratlara özel olarak doğru sonuç vermesi için arama alanı 'rat-animal' olarak daraltılmıştır.

Zebra balığı, rat, mouse ve tavşanlardan elde edilen çalışma verilerinin belirli kriterlerde yıllara göre (10'ar yıllık periyotlar halinde) karşılaştırması ile artış yüzdeleri belirlenmiştir.

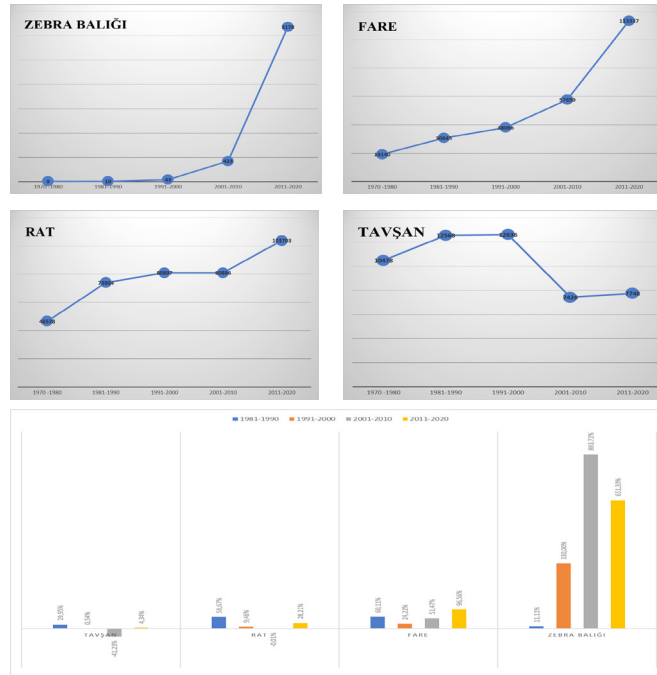
Zebra balıklarında yapılan çalışma veri yüzdelerinin diğer türlere göre daha çok arttığı görülmektedir. Zebra balıklarında yapılan ilk çalışma

Scopus veri tabanına göre 1947, Pubmed veri tabanına göre 1948 yılındadır. Zebra balıklarındaki toplam çalışma verisi Pubmed veri tabanında 45113, Scopus veri tabanında 48013 olarak bulunmuştur. Zebra balıklarındaki toplam çalışma verilerinin Scopus ve Pubmed veri tabanında yakın değerlerde olduğu görülmüştür. Zebra balığı, rat, mouse ve tavşanlarda yapılan (1970-2020 yılları arasındaki) çalışma verileri, diğer veri tabanlarına göre daha kapsamlı aramalara izin veren Scopus veri tabanında aranmış ve Scopus veri tabanında yapılan çalışmaların verileri ile artış yüzdeleri grafik haline getirilmiştir

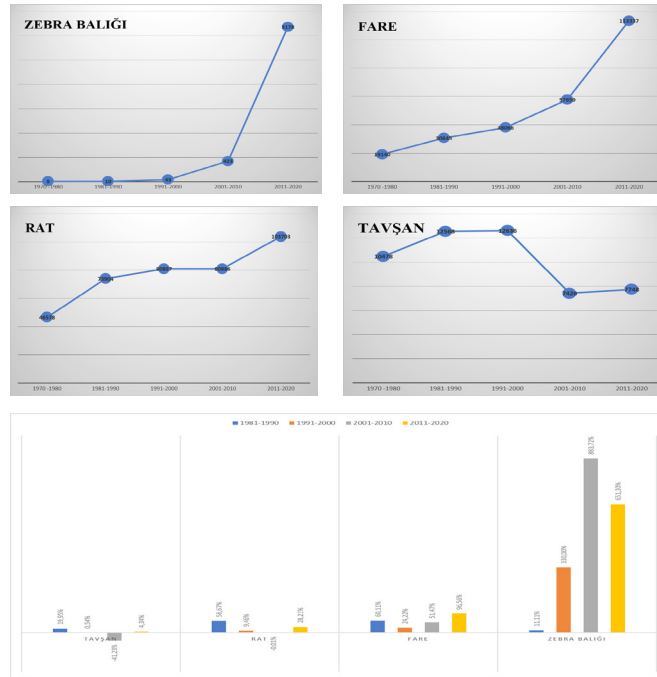
(Grafik 1). Zebra balığı, rat, mouse ve tavşanlarda Farmakoloji ve Toksikoloji alanında yapılan (1970-2020 yılları arasındaki) çalışma verileri Scopus veri tabanında aranmış ve Scopus veri tabanında yapılan çalışmaların verileri ile artış yüzdeleri grafik haline getirilmiştir (Grafik 2). Zebra balığı, rat, mouse ve tavşanlarda Toksikoloji alanında yapılan (1970-2020 yılları arasındaki) çalışma verileri Scopus veri tabanında aranmış ve Scopus veri tabanında yapılan çalışmaların sayısı ile artış yüzdeleri grafik haline getirilmiştir (Grafik 3).



Grafik 1. Scopus veri tabanı ‘Zebrafish’, ‘Mouse’, ‘Rat’ ve ‘Rabbit’ arama verileri



Grafik 2. Scopus veri tabanı Farmakoloji ve Toksikoloji alanı 'Zebrafish', 'Mouse', 'Rat' ve 'Rabbit' arama verileri



Grafik 3. Scopus veri tabanı 'Zebrafish-Toxicology', 'Rat-Toxicology', 'Rabbit-Toxicology' ve 'Mouse-Toxicology' arama verileri

Biyomedikal araştırma, yeni tedaviler geliştirmek, test etmek, insan ve hayvan hastalıklarının patogenezi anlamak için hayvan modellerinin kullanımına dayanmaktadır. Deneysel modellerin kullanımı için bir dizi faktör dikkate alınmalıdır; evrimsel yakınlık, atomik benzerlik ve hücresel süreçler (Lieschke ve Currie, 2007). Hayvanların bilimsel araştırmalarda kullanılması son yıllarda büyük tartışmalara neden olmaktadır. Biyoetik ve hayvan refahı ile ilgili artan endişeler vardır. Tartışmalarda, alternatif yöntemlerin, biyomedikal araştırmalarda hayvanların kullanımının yerini alabileceği öne sürülmekte ve alternatif yöntemlere bilimsel anlamda bir eğilim görülmektedir (Aventis, 2007; Simonetti ve ark., 2015).

Biyomedikal araştırmalarda kullanılan fare modelindeki stres sorunları (kolayca strese girmeleri), insan hastalıklarını modellemede sıkıntılara sebep olmaktadır (Kalueff ve ark., 2007). Memeli hayvanları model olarak kullanmanın zorlukları; geniş bir alana ihtiyaç duyulması, yüksek maliyeti, zahmetli olması ve karmaşık kullanımlarıdır. Örneğin fare embriyosu toplamak için dişi farelerin etik kurallar içinde öldürmesi gerekmekte ve ayrıca farmakolojik çalışmalarda uygulanacak maddenin her hayvana ayrı ayrı veya inhalasyon yolu ile uygulanması gerekmektedir. Akuatik canlılarda (zebra balığı) ise sudaki çözünme ile uygulanan maddenin tüm bireylere ulaşması kolaylık sağlamaktadır (Simonetti ve ark., 2015). Zebra balığı, bilimsel araştırmalarda kemirgen/memeli modellerinin yerine kullanılmakta ve memeli olmayan omurgalı zebra balığının kullanımı 3R'ler (Replacement, refinement and reduction) katkıda bulunabilmektedir. Zebra balığı modellerinin (memeliler üzerinde yapılan deneylerle karşılaştırıldığında) düşük maliyeti ve modern teknolojinin gelişmesi ile önümüzdeki birkaç yıl içinde zebra balığının kemirgen test sistemlerine göre ucuz bir alternatif olarak kullanılmasına olanak tanıyacağı düşünülmektedir (Sarvaiya ve ark., 2014). Dolayısıyla bu gereçler omurgalıların dahil edildiği deneysel çalışma kurgularına ve model organizma seçimlerine yansımıştır. Omurgalıların dahil edildiği deneysel çalışma kurgularına bakıldığında; yürütülen çalışmalarda tavşan ve rat tercihinin giderek azalarak yerini ilk sırada fare, ikinci sırada zebra balığının aldığı görülmektedir. Deneysel çalışma kurgularındaki fare ve zebra balığı kullanımındaki artış yüzdelere bakıldığında ise son 30 yılda zebra balığı tercihindeki artış trendi fareye göre onlarca kat fazladır.

SONUÇ

Zebra balıklarının; küçük boyutu, çevresel koşullara dayanıklı olması, hızlı gelişimi kısa üreme süresi, laboratuvar koşullarında yıl boyunca yüksek üreme yeteneğine sahip olması, kolay ulaşımı, maliyetinin düşük olması, döllenmenin dışsal olması, dişilerin her 2-3 günde bir ve tek seferde birkaç yüz yumurta üretebilmesi, yüksek doğurganlığı, gelişimi sırasındaki optik şeffaflığı ve canlı emriyelerinin tüm gelişim aşamaları boyunca manipülasyona açık olması, genetik taramalarda izlenebilirliği ve insanlarla genetik benzerliği gibi özellikleri, bu türün bilimsel önemini artırmaktadır. Zebra balığı bu avantajları sayesinde, bilimsel araştırmalarda kemirgen/memeli modellerinin yerine kullanılmakta ve memeli olmayan omurgalı zebra balığının kullanımı 3R'lere katkıda bulunabilmektedir.

Scopus ve Pubmed veri tabanlarından elde edilen veriler ve yüzdelere (Zebra balıkları, Farmakoloji ve toksikoloji alanında, Toksikoloji alanında) doğrultusunda dahil edildiği çalışmaların artması, teknik ve teknolojilerin gelişmesi ve modern tıpa katkılarıyla birlikte zebra balıklarının gelecekte kilit bir model organizma olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Aventis, S. (2007). Medical Advances and Animal Research The Contribution of Animal Science to The Medical Revolution: Some Case Histories.
- Gautam, J. (2017) Development Toxicity of Some Veterinary Drugs in Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos (Doctoral dissertation, MAFSU, Nagpur).
- Kalueff, A. V., Wheaton, M., & Murphy, D. L. (2007). What's wrong with my mouse model?: Advances and strategies in animal modeling of anxiety and depression. *Behavioural brain research*, 179(1), 1-18.
- Kayhan, F., Kaymak, G., Duruel, H. E. E., & Kızılkaya, Ş. T. (2018). Biyolojik Araştırmalarda Zebra Balığının (*Danio rerio* Hamilton, 1822) Kullanılması ve Önemi. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 7(2), 38-45.
- Kimmel, C. B., Ballard, W. W., Kimmel, S. R., Ullmann, B., & Schilling, T. F. (1995). Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental dynamics*, 203(3), 253-310.
- Lieschke, G. J., & Currie, P. D. (2007). Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nature Reviews Genetics*, 8(5), 353-367.
- López-Olmeda, J. F., & Sánchez-Vázquez, F. J. (2011). Thermal

- biology of zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Thermal Biology*, 36(2), 91-104.
- MacRae, C. A., & Peterson, R. T. (2015). Zebrafish as tools for drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*, 14(10), 721-731
- Perry, S. F., Ekker, M., Farrell, A. P., & Brauner, C. J. (2010). *Fish Physiology: Zebrafish*. Academic Press.
- Sarvaiya, V. N., Sadariya, K. A., Rana, M. P., & Thaker, A. M. (2014). Zebrafish as model organism for drug discovery and toxicity testing: a review. *Veterinary Clinical Science*, 2(3), 31-38.
- Simonetti, R. B., Marques, L. S., Streit Jr, D. P., & Oberst, E. R. (2015). Zebrafish (*Danio rerio*): The future of animal model in biomedical research. *Journal of FisheriesSciences.com*, 9(3), 39.
- Spence, R., Gerlach, G., Lawrence, C., & Smith, C. (2008). The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio*. *Biological reviews*, 83(1), 13-34.
- Tang, D., Geng, F., Yu, C., & Zhang, R. (2021). Recent Application of Zebrafish Models in Atherosclerosis Research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 352.
- Teame, T., Zhang, Z., Ran, C., Zhang, H., Yang, Y., Ding, Q., Xie, M., Gao, C., Ye, Y., Duan, M., & Zhou, Z. (2019). The use of zebrafish (*Danio rerio*) as biomedical models. *Animal Frontiers*, 9(3), 68-77.
- Yipel, M., (2020). *Balık Hekimliği, Zebra Balığı*. Ed: Yarsan, E., Ankara, Güneş tıp kitapçevleri, 507-523.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Mehmet CENGİZ^{1a}
Vefa TOHUMCU^{1b}

¹Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı,
Erzurum

ORCID^a: 0000-0001-9913-3468
ORCID^b: 0000-0003-4062-7513

***Sorumlu Yazar:** Mehmet CENGİZ
E-Posta: mehmet.cengiz@atauni.edu.tr

Geliş Tarihi: 07.11.2021
Kabul Tarihi: 13.12.2021

12 (3): 168-180, 2021
DOI: 10.38137/vftd.1020222

Makale atfı

Cengiz, M. & Tohumcu, V. (2021). Sütçü ineklerde östrus siklusunun, foliküler gelişimin ve ovulasyonun hormonal kontrolü. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 12 (3), 168-180. DOI: 10.38137/vftd.1020222

**SÜTÇÜ İNEKLERDE ÖSTRUS SIKLUSUNUN,
FOLİKÜLER GELİŞİMİN ve OVULASYONUN
HORMONAL KONTROLÜ**

ÖZET. Süt sığırcılığı işletmelerinde sürdürülebilir üretim ve verimlilik için en önemli faktörlerden biri döl verimidir. İşletme ölçeğine bağlı olarak, verimliliği artırabilmek için çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bunlar, seksüel aktivitenin gözlenmesi, sensör teknolojilerinin kullanımı, endokrin ölçümler ve hormon müdahaleleridir. Son elli yıl içinde, işletmelerdeki hayvan sayısının artışı, insan faktöründen kaynaklı kayıpları artırmıştır. Bu nedenle, sürülerde üremenin denetlenmesinde diğer teknolojik yaklaşımlara göre daha ucuz olan hormon uygulamaları yaygın hale gelmiştir. Bu amaçla prostaglandin F2-alfa (PGF2 α) analogları, gonadotropin salıcı hormon (GnRH) analogları, progesteron, östradiol (E2), gebe kısarak serum gonadotropini (PMSG), insan koriyonik gonadotropini (hCG) gibi hormonlar veteriner hekimlikte geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Üreme hormonlarının analog formlarının kullanımıyla çeşitli östrusun, foliküler gelişimin ve ovulasyonun senkronize edildiği programlar geliştirilmiştir. Bunların en yaygın kullanılanları, hedeflenmiş tohumlama programı, modifiye edilmiş hedef tohumlama programı, ov-synch, presenkronizasyon uygulanan ov-synch, progesteronla desteklenmiş ov-synch, double (çift) ov-synch programlarıdır.

Anahtar Kelimeler: İnek, Döl verimi, Hormonal kontrol, Seksüel sekronizasyon, Üreme hormonları.

**HORMONAL CONTROL of THE ESTROUS CYCLE,
FOLLICULAR DEVELOPMENT and OVULATION IN
DAIRY COWS**

ABSTRACT. Reproduction is one of the most important factor for sustainability and productivity in dairy farm management. Depending on the capacity of the herds, various approaches are used in management. These are the visual observation of the sexual activities, adaptation of sensory technologies, endocrine measurements, and hormone interventions. In the last fifty years, managery of the herds had an effort to minimize the losses due to human-caused. Thus, the hormone applications, which are cheaper than the other technological approaches, are preferred by the farm managements. Reproductive hormones, such as prostaglandin-F2-alpha (PGF2 α) analogues, gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogues, progesterone, estradiol (E2), pregnant mare serum gonadotropin (PMSG), and human chorionic gonadotropin (hCG) have been widely used in veterinary medicine. By use of these reproductive hormones, the estrous cycle, follicular development, and ovulation can be synchronized in a schedule. The most commonly used programs are targeted insemination program, modified targeted insemination program, ov-synch, ov-synch with presynchronization, ov-synch supplemented with progesterone, and double (double) ov-synch program.

Keywords: Cow, Reproduction, Hormonal control, Sexual synchronization, Reproductive hormones.

GİRİŞ

Dünyada süt sığırcılığında verimliliğe yönelik yönetim stratejileri son 20 yıl içinde belirgin değişikliğe uğramıştır. Gelecek 10 yıl içerisinde bu değişimlerin daha da hız kazanacağı ön görülmektedir. Yapılan öngörü çalışmalarının, değişimin öncelikle 1) ölçülebilir yeni ve özgün fenotiplerin geliştirilmesi 2) spesifik genomik biyo-belirteçlerin belirlenmesi 3) erken gebelik tespitine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesi 4) östrus tespiti için yeni aktivite göstergelerinin kullanımı 5) geliştirilmiş seksüel senkronizasyon protokollerinin kullanılması 6) otomatik sensör teknolojilerinin rutin kullanıma girmesi 7) üreticiler tarafından “büyük veri” kullanımı konularında yoğunlaşacağı bildirilmiştir (Crowe ve ark., 2018).

Bahsedilen gelişmelere rağmen, süt sığırcılığı işletmelerinde verimliliği belirleyen temel faktör üretilmektedir. Bu nedenle, tüm akıllı teknolojilerin doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkilendirildiği konu döl verimidir. Döl veriminde artışın sağlanabilmesi için, doğum öncesi ve doğum sonrası dönemin doğru yönetilebilmesi ve üreme performansının artırılmasına yönelik yaklaşımların zamanında ve deneyimli personel tarafından gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Bisinotto ve ark., 2014; Fricke ve ark., 2014a; McDougall ve ark., 2014).

Üreme performansının artırılması için sürü içinde bazı takip ve yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar, sürü özelliğine göre (kapalı yetiştirme veya mera modeli) değişimle birlikte, genelde 4 ana başlık altında uygulanmaktadır. Bunlar; seksüel aktivitenin gözlenmesi, sensör teknolojilerinin kullanımı, endokrin ölçümler ve hormonal müdahalelerdir (Crowe ve ark., 2018).

Birçok işletmede, kendiliğinden ve doğal östrus gösteren inekler tohumlandıktan sonra, sıklık ve asıklık inekler tohumlama sürecine alınır. Bu amaçla, bir dizi hormon ve bunların birlikte veya ayrı ayrı kullanıldığı protokoller geliştirilmiştir (Lucy ve ark., 2004). Veteriner jinekolojide üremenin kontrolünde sıklıkla kullanılan hormonlar; prostaglandin F₂-alfa (PGF_{2α}) analogları, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları, progesteron, östradiol (E₂), gebe kısrak serum gonadotropini (PMSG) ve insan koriyonik gonadotropini (hCG) dir (Keskin ve ark., 2010; Lamb ve ark., 2010).

Bu derleme makalede, süt sığırcılığında üreme hormonları kullanarak tohumlama başarısının ve döl veriminin artırılabilmesi başlıca östrus ve ovulasyon

senkronizasyonu yaklaşımlarına değinilmektedir.

HORMONAL SENKRONİZASYON

Hormonal senkronizasyon amacıyla kullanılan hormonlar, hormonların kullanım prensipleri ve tarihçesi Lucy ve ark. (2004) tarafından detaylı bir şekilde özetlenmiştir. Lucy ve ark. (2004) na göre östrus siklusunun kontrolü, farmakolojik ajanlarla hipotalamus, hipofiz, ovaryum ve uterus aksisinin kontrol edilmesi prensibine dayanır. Ekzojen olarak kullanılan hormonlarla, sağlıklı ineklerdeki endojen hormonların neden olduğu biyolojik aktivite taklit edilir veya uyarılır. Östrus siklusuna ilk müdahale 1960'lı yıllarda yapılmış ve bu uygulamada progesteron kullanılarak ovulasyon engellenmiştir. Bu yöntemde, inekler arasında östrus siklusu yönünden belirgin bir eş düzeylik sağlanmış olsa da gebelik oranı düşük bulunmuştur. Keşfi 1970'li yıllara dayanan PGF_{2α}'nın veteriner jinekolojide kullanılmaya başlaması, yeni senkronizasyon yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Progesteron ve PGF_{2α} kombinasyonu senkronizasyon sonuçlarında belirgin ilerleme sağlanmış olsa da uzun süreli progesteron maruziyetine bağlı gebelik oranlarının düşük olduğu görülmüştür. İlerleyen yıllarda (1990'lı yıllarda) ovaryumdaki foliküler dinamik hakkında bilinenlerin artmasıyla, progesteron ve PGF_{2α} kombinasyonunda gebelik oranlarını düşüren ana unsurun, senkronizasyon sürecinde varlığını koruyan ve içerdiği oositte kromozom hasarı nedeniyle oluşan kalıcı (*persiste*) folikül olduğu görülmüştür (Mihm ve ark., 1994; Lucy ve ark., 2004). Bunun üzerine ovular ve anovular ineklerde folikül gelişimin, luteal dönem uzunluğunun ve ovulasyon zamanının kontrol edildiği programlar geliştirilmiştir (Gümen ve ark., 2003; Denicol ve ark., 2012; Herlihy ve ark., 2012).

Östrus senkronizasyonunun uygulandığı tüm programlarda, foliküler gelişimin kontrolü (Souza ve ark., 2008), korpus luteumun desteklenmesi (Ambrose ve ark., 2004; Stevenson ve ark., 2012), korpus luteumun geriletilmesi (regresyonu), ovulasyonun uyarılması (Ambrose ve ark., 2004; Ahlawat ve ark., 2015) ve uygulama sonunda östrus ve/veya ovulasyonun senkronize edilmesi amaçlanır (Fricke ve ark., 1998; Crowe ve ark., 2018).

Foliküler gelişimin kontrolü

Ovaryumda foliküler dalga; toplanma, seçim, dominantlık

ve atrezi olmak üzere 4 aşamada gerçekleşir (Mihm ve ark., 2002; Ginther ve ark., 2003). Foliküler havuz içerisinde 8 – 10 günde bir foliküller toplanır ve gelişim sürecine girerler. Araştırmacılar, foliküler gelişim sırasında *intra-ovaryan* faktörlerin, foliküler mikro çevrenin ve gonadotropinlerin etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Fortune ve ark., 2004). Havuzdan çıkan foliküller 4 mm çapa kadar gonadotropinlerden bağımsız olarak gelişmekte, 5 mm çapa ulaştıktan sonra gonadotropinlerin denetiminde büyümekte ve gelişmeye devam etmektedir (Webb ve ark., 2003). Gonadotropinlerin denetiminde büyüyen foliküller, deviasyon noktasını (yaklaşık 9 mm) aşarak dominant hale geçmektedir. Havuzdan birlikte çıkan ve sayısı ortalama 15 olan folikül topluluğundan (Gordon, 2003) sadece bir tanesi deviasyon noktasını geçerek dominant hale gelir (10 – 20 mm çap) ve 5 – 7 gün süreyle bu büyüklüğünü korur (Wiltbank ve ark., 2002). Diğer foliküller ise subordinat folikül haline dönüşürler. Dominant folikül, korpus luteum varlığına bağlı olarak ya regresyona uğrar ya da ovulasyona gider. Bununla birlikte östradiol ve inhibin seviyesi düşer (Lucy, 2007; Forde ve ark., 2011). Luteal gerileme veya progesteron desteğinin kesilmesi, hipotalamus ve hipofiz üzerindeki baskılayıcı etkinin kalkmasına, FSH sekresyonunun artmasına, yeni bir foliküler dalganın başlamasına, östradiol sentezinin artmasına ve dominant folikülü ovulasyona götüren LH salınımının başlamasına neden olur (Lucy, 2007; Forde ve ark., 2011).

Bahsedilen fizyolojik sürecin hormon kullanımının taklit edilmesiyle, foliküler dalga gelişimi programlanabilmektedir (Wiltbank ve ark., 2011). Bu amaçla iki ana yöntem kullanılmaktadır. Birincisi; GnRH'nin ovulasyona neden olan dozda uygulanmasıdır. GnRH enjeksiyonuyla uyarılan endojen LH salgısı, ovaryum üzerinde var olan dominant folikülün lüteinizasyonunu veya ovulasyonunu sağlar. Dominant folikülün ortadan kalkmasıyla yeni bir foliküler dalga başlar (Lucy ve ark., 2004). Bu amaçla gonadorelin asetat (50 – 200 µg) ve buserelin asetat (10 µg) sıklıkla tercih edilen etken maddelerdir (Ryan ve ark., 1995; Fricke ve ark., 1998; Denicol ve ark., 2012; Giordano ve ark., 2012a). Araştırmacılar uygulanan GnRH analog dozunun neden olacağı LH pik konsantrasyonunun, kan progesteron düzeyine göre değiştiğini, uygulama esnasında kan progesteron konsantrasyonu düşük olan ineklerde (<1 ng/ml), LH pik konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu

belirlemiştir (Giordano ve ark., 2012a). İkincisi; östradiol türevlerinin (östradiol sipiyonat, östradiol benzoat vb.) uygulanmasıdır (Bartolome ve ark., 2005; Pfeifer ve ark., 2009). Progesteron varlığında östradiol uygulaması mevcut dominant folikülün atreziye uğramasına neden olmakta ve tetiklenen FSH artışı ile yeni bir foliküler dalganın başlamasını sağlamaktadır. Aksine düşük progesteron varlığında (östrus siklusunun erken döneminde) östradiol uygulaması, dominant folikülün yetersiz veya geçici baskılanmasına neden olurken, yeni foliküler dalganın başlamasında gecikmelere yol açmaktadır (Bo ve ark., 1994).

Hormonal senkronizasyonla foliküler gelişime müdahale öncesi 5 mm'den büyük foliküllerin tamamının ultrason rehberliğinde ablasyonu (uzaklaştırılması) da ayrı bir seçenek olarak araştırmacılar tarafından sunulmaktadır (Pfeifer ve ark., 2009).

Korpus luteumun desteklenmesi

Östrus siklusunun sekronizasyonunda progesteron kullanımının bazı temel etkilerinden faydalanılmaktadır. Kan progesteron konsantrasyonunun 1 ng/ml üzerinde olması, endojen LH salınımını ve östrus belirtilerinin ortaya çıkmasını engellemekte ve korpus luteumu desteklemektedir (MacMillan ve Peterson, 1993; Bergfeld ve ark., 1996). Progesteronun maruziyet süresi ve kanda değişen progesteron konsantrasyonu foliküler gelişim ve kandaki östradiol konsantrasyonu üzerine doğrudan etki etmektedir. Luteolizis sonrası düşük veya zamanla düşen konsantrasyonda progesteron maruziyeti, LH salınım sıklığını arttırmakta, büyük, yaşlı ve yüksek konsantrasyonda östradiol üretimi yapan kalıcı (persiste) folikül oluşumuna neden olmaktadır. Yüksek östradiol konsantrasyonu uterus ortamına, uzun süreli LH salınımı ise oositin mayoz bölünme sürecine olumsuz etki etmekte ve fertilitite oranını düşürmektedir (Bergfeld ve ark., 1996; Lamb ve ark., 2010). Düşük progesteron düzeyinin fertilitite üzerine etkileri Denicol ve ark. (2012) tarafından da ifade edilmiştir. Araştırmacılara göre normal bir östrus siklusunun ilk foliküler dalgasında yapılan tohumlamadaki gebelik oranının, ikinci foliküler dalgasına yönelik yapılan tohumlanmaya göre daha düşük olmasının sebebi, dominant folikülün gelişim sürecinde maruz kaldığı daha kısa süreli ve daha düşük dozdaki progesteron maruziyetidir (Denicol ve ark., 2012).

Bununla birlikte, uzun süreli (>10 gün)

progesteron maruziyeti, folikülün dominantlık süresinin uzamasına (>4 gün) ve persiste hale geçmesine neden olduğundan, kısa süreli (<10 gün) progesteron uygulamaları önerilmektedir (MacMillan ve Peterson, 1993; Mihm ve ark., 1994). Mihm ve ark. (1994), ovulatör folikülün dominantlık süresi uzadıkça gebelik oranının belirgin olarak düştüğünü, kontrol grubunda dominantlık süresi ortalama 4 gün iken gebelik oranının yüksek (%87), dominant folikülün bekleme süresi uzadıkça (sırasıyla 8 ve 12 gün) gebelik oranının sıfıra yaklaştığını (sırasıyla %57 ve 0) bildirmişlerdir. Giordano ve ark. (2012a) da kan progesteron düzeyinden bağımsız olarak yapılan GnRH enjeksiyonuyla LH salınımının belirgin şekilde artırılabilirdiğini ve persiste dominant folikülün engellenebileceğini ortaya koymuşlardır.

Hormonal senkronizasyon süresince yeterli progesteron desteği sağlamak için oral olarak uygulanan (Patterson ve ark., 1997) progestagenlerden ziyade, vajina içi kullanıma uygun kontrollü progesteron salan gereçlerin kullanımı öne çıkmıştır (Lucy ve ark., 2004). Tek başına progesteron salan gereçlerin kullanımı yerine, GnRH ve östradiol ve analogları ile birlikte kullanımları önerilmiştir. Bu gereçlerin 10 günü aşmayan kullanımlarında (7 – 9 gün) persiste folikül oluşumunun engellendiği, özellikle uygulama başlangıcında kullanılan östradiol (Bo ve ark., 1994) ve GnRH (MacMillan ve Thatcher, 1991) ile yeni bir foliküler dalganın başlatılabileceği ve olası bir dominant folikül kalıcılığının engellenebileceği bildirilmiştir.

Progesteron kullanımının bir diğer etkisi kistik ovaryumun tedavisi üzerinedir. Kistik ovaryum olgularında, uygulanan progesteron desteği ile LH salınımı geçici olarak baskılanmaktadır. Progesteron desteğinin kalkmasıyla birlikte LH salınım sıklığı artmaktadır. Bu artış ile gelişen yeni dominant folikülün sağlıklı olduğu ve ovulasyonun sağlanabildiği görülmektedir (Lucy ve ark., 2004). Progesteron desteğine ilave olarak uygulama başlangıcında GnRH analogu ve uygulama sonunda PGF_{2α} analogu kullanılan olgularda (Ambrose ve ark., 2004), kullanılmayan olgulara göre (Douthwaite ve Dobson, 2000), tedavi edilen kist oranının ve ilk tohumlamada gebelik başarısının yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sütçü ineklerde, doğum sonrası anovulasyon ve anöstrus olguları yaygın görülen problemlerdendir. Sürülerde, ineklerin yaklaşık %20 sinde anöstrus ve anovulasyon gözleendiği bildirilmiştir (Rhodes ve ark., 2003; Walsh ve ark., 2007). Gümen ve ark. (2003),

doğum sonrası ilk 60 gün içinde bu oranın multipar ve primipar ineklerde sırasıyla %15 ve %28 olduğunu rapor etmiştir. Anöstrus ve anovulasyon gözlenen ineklerde uygulanan hormonal indüksiyonlara (GnRH ve PGF_{2α} kullanılarak) ilave olarak progesteron uygulanmasıyla doğum gebe kalma aralığının kısaltılıp, gebelik oranının artırılabilirdiği görülmüştür. Yapılan çalışmada (McDougall, 2010) progesteron desteği kullanılmasıyla, herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubuna göre açık gün süresinin ortalama 16 gün kısaltılabildiği, gebe kalma oranının ise artırılabilirdiği (%36'ya karşın %57) bildirilmiştir. Anovulasyon ve anöstrus olgularında progesteron uygulamasına ilave olarak, vagina içi gereç çıkartıldığında 400 – 600 IU PMSG uygulaması önerilir. Bu uygulama ile kandaki östradiol ve LH pik konsantrasyonunun yükseltilerek, ovulasyon ve gebelik başarısının artırılabilirdiği öne sürülmüştür (MacMillan ve Peterson, 1993).

Korpus luteumun geriletilmesi

Luteolitik bir ajan olan PGF_{2α} analoglarının kullanımıyla, korpus luteumun fonksiyonel ve yapısal regresyonu sağlanmaktadır. Korpus luteumun regresyonuyla birlikte plazma progesteron konsantrasyonu düşürülmekte, bu düşüşün ardından progesteronun hipotalamus üzerindeki negatif geri besleme etkisi ortadan kalkmakta ve LH'nin salınım sıklığının artmasıyla birlikte dominant folikül ovulatör hale gelmektedir (Bihon ve Assefa, 2021).

PGF_{2α} analogları sadece seksüel siklusun luteal safhasında etkisini gösterir ve luteolitik dozları östrus siklusunun 7 – 17. günleri arasında etkili olmaktadır. Uygulama sırasında başarılı sonuç alınabilmesi için olgun bir korpus luteuma ihtiyaç duyulduğundan, seksüel siklus içindeki uygulama zamanı önem taşımaktadır (Murugavel ve ark., 2003). Östrus siklusunun 7 – 9. günleri veya 14 – 16. günleri arasında yapılan uygulamalarda sırasıyla 1. ve 2. foliküler dalgadaki dominant folikül gelişimi yakalanmış olacağından, uygulama sonrası birkaç gün (2-7 gün) içinde östrus görülmekte ve tohumlama yapılabilmektedir (Stevenson ve ark., 1987; Lucy ve ark., 2004).

Östrus siklusunun 10 – 12. günlerinde yapılan PGF_{2α} enjeksiyonu ardından östrus görülme süresi değişkenlik göstermekte, enjeksiyon sonrası 3 – 7 gün aralığında östrus görülebilmektedir. Uygulama zamanında (siklusun 10 – 12. günleri) ilk foliküler dalgada gelişen

dominant folikül atreziye uğramış, ikinci foliküler dalgada gelişecek olan dominant folikül ise immatür olup, ovulatör büyüklüğe ulaşmak için zamana ihtiyaç duyacaktır. Bu fizyolojik süreç siklusun 10 – 12. günleri arasında yapılan PGF_{2α} enjeksiyonuna cevabın değişkenlik göstermesine neden olmaktadır (Lucy ve ark., 2004). Bu değişkenliği azaltmak için 11 – 14 gün arayla iki doz PGF_{2α} enjeksiyonu uygulanmakta ve 2. doz uygulamasında ineklerin geç luteal dönem içinde olması sağlanmaktadır. Araştırmacılar, 14 gün arayla yapılan uygulamalarda, 11 gün arayla yapılan uygulamalara göre daha fazla sayıda ineğin geç luteal döneme denk getirilebileceğini bildirmiştir (Murugavel ve ark., 2003).

PGF_{2α} analogları, sığırlarda östrus senkronizasyonu için ekonomik bir yöntem olarak görülmektedir. Tek, çift veya üç enjeksiyon şeklinde ve tek başına veya diğer hormonlarla birlikte kombine olarak uygulanmaktadır (Drillich ve ark., 2000; Ahlawat ve ark., 2015; Bion ve Assefa, 2021). Tek doz PGF_{2α} uygulamasıyla %13 - %61 arasında gebelik oranı elde edilebildiği, çift doz uygulamada gebelik oranının %48 - %68 oranına yükseltilebildiği bildirilmiştir (Ahlawat ve ark., 2015). Ovaryum üzerinde aktif bir korpus luteumun varlığı ve etkili bir östrus tespiti, PGF_{2α} uygulamasıyla elde edilen gebelik oranını etkileyen önemli faktörlerdir. Korpus luteumun saptanmasının ardından uygulanan tek doz PGF_{2α} ile %39 civarında gebelik elde edilmiş (Baranski ve ark., 2021), bu oran maliyetli diğer hormonal senkronizasyon yöntemleri kadar başarılı bulunmuştur. Drillich ve ark. (2000), 14 gün arayla PGF_{2α} enjeksiyonu uygulamış ve gözlemlerle belirlenen östrus sonrası yapılan ilk tohumlamada gebelik oranını %34 olarak bildirmiştir. Stevenson ve ark. (1987) ise çift doz PGF_{2α} uygulamasıyla senkronize edilen ve sabit zamanlı tohumlama sırasında östrus belirtileri görülen ineklerde gebelik oranının, belirti görülmeyenlere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir (%55 vs. %30).

PGF_{2α} analoglarının kullanıldığı östrus senkronizasyon uygulamalarında başarısızlık nedenleri a) korpus luteum regresyonunun sağlanamaması b) tohumlama sırasında kan progesteron konsantrasyonunun 1 ng/ml altına indirilememesi c) tohumlama zamanının doğru seçilememesi d) uzayan postpartum anöstrus olguları e) ovulasyon başarısızlıklarıdır (Stevenson ve ark., 1987).

Östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu sırasında, ovaryum üzerindeki korpus luteumun başarılı bir şekilde regresyonunun sağlanabilmesi, kan progesteron düzeyinin 1 ng/ml altına indirilebilmesi, suni tohumlamanın doğru zamanda yapılabilmesi ve ovulasyon başarısının artırılabilmesi amacıyla, PGF_{2α} analogları progesteron bazlı senkronizasyonların ve *ovsynch* programlarının (*ovsynch*, *co-synch*, *heatsynch*, *presynch-ovsynch*) içinde başarıyla kullanılmaktadır (Murugavel ve ark., 2003).

Ovulasyonun uyarılması

Dominant folikülün ovulasyona gidebilmesi için kan progesteron düzeyinin 1 ng/ml altına inmesi ve hipotalamusun progesteron baskısından kurtulması, buna karşın kandaki östradiol konsantrasyonunun ve hipofizden LH salınım sıklığının artması gerekmektedir (Bergfeld ve ak., 1996; Lucy ve ark., 2004). İneklerde ovulasyonun uyarılmasına, fertilité düşüklüğüne neden olan anovulasyon olgularında ve tohumlama etkinliğini ve gebelik oranını artırmak için başvurulan östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu girişimlerinde ihtiyaç duyulmaktadır. Ovulasyonun uyarılması amacıyla östrojen analoglarından, GnRH ten, hCG den ve destekleyici olarak PMSG den yararlanılmaktadır (MacMillan ve Peterson, 1993; Ambrose ve ark., 2004; Keskin ve ark., 2010). Yukarıda verilen anovulasyon olgularında ovulasyon başarısını artırıcı uygulamalara ek olarak ilerleyen bölümlerde değinilecek östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu uygulamalarında da temel hedef ovulasyonun garanti altına alınmasıdır.

Östrus siklusunun ve ovulasyonun senkronizasyonu

Östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu farklı iki yaklaşım olsa da temel olarak aynı hormonlar kullanılmaktadır. Östrus senkronizasyonunda, sürü içindeki östruslar belli bir zaman aralığına toplanırken, ovulasyonun senkronizasyonunda sabit bir zamana ayarlanmaktadır. Bu amaçla hedef tohumlama, modifiye edilmiş hedef tohumlama, *ov-synch* (ovulasyonun senkronizasyonu), progesteron ilaveli *ov-synch*, presenkronizasyonlu *ovsynch* ve double (çift) *ov-synch* programları tercih edilmektedir (Stevenson, 2001; Ribeiro ve ark., 2012).

Hedeflenmiş tohumlama programı

Bu tohumlama programı $PGF_{2\alpha}$ analoglarının kullanımı üzerine kurulmuş olup 11 – 14 gün aralıklarla yapılan bir dizi enjeksiyonla oluşturulmaktadır. Bu enjeksiyon dizisinde amaç, ikinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu sırasında ineğin luteal dönemde bulunmasını (Seksüel siklusun 7 – 17. günleri) sağlamaktır. On dört gün arayla yapılan enjeksiyonlarda, 11 günlük araya göre, seksüel siklusların geç luteal döneme toplanma olasılığı daha yüksektir. Bu fark özellikle bir doğum yapmış (Primipar) ineklerde, çok doğum yapmış (multipar) ineklere göre daha belirgindir (Folman ve ark., 1990). Bu uygulamanın östrus görülme şansını ve gebe kalma oranını artıracakları ileri sürülmüştür (Nebel ve Jobst, 1998; Murugavel ve ark., 2003). Doğum sonrası gönüllü bekleme süresi hedef alındığında, enjeksiyon dizisine bu sürenin bitiminden 11-14 gün önce başlanabilir (Nebel ve Jobst, 1998).

Gönüllü bekleme süresinin sonuna takvimlendirilen ikinci enjeksiyondan sonra östrus takibi yapılır ve östrus gösterenler tohumlanır. İkinci enjeksiyondan sonra östrus göstermeyen ineklere, 2. enjeksiyondan 14 gün sonra 3. enjeksiyon yapılır ve östrus göstermesini beklemeksizin 72 – 80 saat sonra tohumlama yapılır. İlk $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan sonra ineklerin yaklaşık %50 sinde östrus görülmesine rağmen, uterus

ortamı henüz gebelik için hazır olmadığı için tohumlama yapılmamalıdır (Nebel ve Jobst, 1998; Stevenson, 2001).

Modifiye edilmiş hedef tohumlama programı

Modifiye edilmiş hedef tohumlama programında, $PGF_{2\alpha}$ ve GnRH analoglarının birlikte kullanımıyla ovaryum üzerinde bir ovulatör folikülün geliştirilmesi amaçlanır. Bu fizyolojik süreci sağlamak için GnRH enjeksiyonu öncesi ineklerin erken luteal döneme denk getirilmesi gerekmektedir. Modifiye edilmiş hedef tohumlama programında, $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan 14 gün sonra GnRH, GnRH enjeksiyonunda bir hafta sonra $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonları uygulanır. İlk GnRH enjeksiyonu, ovulasyonu ve eklenti korpus luteumların oluşumunu sağlarken, yeni bir foliküler dalganın başlamasını da uyarılmaktadır. İkinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan sonra östrus gösteren inekler tohumlanırken, göstermeyen inekler ise uygulama sonraki 72 – 80 saat aralığında tohumlanır (Pursley ve ark., 1995; Stevenson, 2001) (Tablo 1). Bu senkronizasyon yönteminde ovulasyon başarısı artırılmakta, $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonuna duyarlı primer ve eklenti korpus luteumların oluşu sağlanmakta ve yeni bir foliküler dalganın başlaması uyarılmaktadır. Bu yöntemde ayrıca östrus belirtilerinin takibine de gerek duyulmamaktadır (Pursley ve ark., 1995).

Tablo 1. Modifiye edilmiş hedef tohumlama programına ilişkin örnek program (Stevenson, 2001'den uyarlanmıştır).

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1	$PGF_{2\alpha}$						
2							
3	GnRH						
4	$PGF_{2\alpha}$	Östrus takibi ve suni tohumlama					
		veya					
		sabit zamanlı suni tohumlama					
		----- 80 saat -----					

Ov-synch

Ov-synch programı, ovulasyonun senkronize edilmesi prensibine dayanmaktadır. *Ov-synch*, modifiye edilmiş

hedef tohumlama programına benzer bir program olmasına rağmen, östrus tespitinin yapılmaması ve başlangıçta bir $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonunun uygulanmaması ile

klasik yöntemlerden farklılık gösterir. Ek olarak *ov-synch*, modifiye edilmiş hedef tohumlama programına göre daha kısa sürede tamamlanır (Stevenson, 2001).

Ov-synch uygulamasına, yeni bir foliküler dalgayı başlatmak ve PGF_{2α} enjeksiyonuna duyarlı bir korpus luteum oluşumunu sağlamak için GnRH enjeksiyonu ile başlanır. GnRH enjeksiyonu sonrası büyük fonksiyonel foliküllerin (>10 mm) neredeyse tamamının (%90-100) ovulasyonu sağlanır (Pursley ve ark., 1995). GnRH enjeksiyonundan 7 gün sonra, oluşan korpus luteumu geriletmek ve dominant folikülün ovulasyona doğru ilerlemesini sağlamak amacıyla PGF_{2α} enjeksiyonu yapılır. Son olarak, ovulasyonun senkronizasyonu için PGF_{2α} enjeksiyonundan 48 saat sonra ikinci doz GnRH uygulanır. İkinci GnRH enjeksiyonundan 0 – 24 saat sonra (önerilen 16 saat) suni tohumlama yapılır (Pursley ve ark., 1995; Fricke ve ark., 1998; Stevenson, 2012) (Tablo 2).

Bu programda, ineklerin ovulasyon gösterip göstermemesi, senkronizasyon başarısı için belirleyicidir. Bu nedenle ovulasyon görülen ve ovaryumları üzerinde PGF_{2α} enjeksiyonuna duyarlı bir korpus luteum bulunan ineklerde gebelik oranı daha yüksektir. Dahası *ov-synch* uygulanmış bu ineklerde gebelik oranının, doğal östrus sonrası tohumlanan ineklerle benzer olduğu (sırasıyla %32 ve %35) bildirilmiştir (Gümen ve ark., 2003). Ek olarak, aynı çalışmada (Gümen ve ark., 2003) anovulasyon görülen ineklerde *ov-synch* uygulaması sonrası gebelik oranının düşük olduğu (%9) bildirilmiştir. Bu yöntem

inekler için başarılı bir senkronizasyon yöntemi olarak görülse de düvelerde başarısız olduğu rapor edilmiştir (Pursley ve ark., 1995). Nitekim Pursley ve ark. (1997) *ov-synch* ile senkronize edilmiş ve sabit zamanlı tohumlama yapılmış ineklerle, tek doz PGF_{2α} enjeksiyonu ardından östrus takibi yapılan ve tohumlanan inekler arasında gebelik oranları bakımından istatistiksel bir fark olmadığını (sırasıyla %37,8 ve %38,9) bildirmiştir. Buna karşın aynı çalışmada *ov-synch* sonrası sabit zamanlı tohumlama yapılan düvelerle tek doz PGF_{2α} enjeksiyonu ardından östrus gözlemine göre yapılan tohumlamalar arasında belirgin bir fark (sırasıyla %35,1 ve %74,4) rapor edilmiştir.

Ov-synch protokolünün avantajları; tüm ineklere uygulanabilmesi, östrus tespiti için gözlem ve jinekolojik muayene gereksiniminin olmaması, programın kullanılmasıyla iki doğum arası sürenin ve gönüllü bekleme süresinin kısaltılabilmesi, sürü içinde iş yükü kalemlerinin birbiriyle eş zamanlı bir şekilde planlanabilmesidir. Buna karşın, reproduktif bozukluğu olan ineklerin farkında olunmadan tohumlanması, doğru zaman aralığında (seksüel siklusun 5 – 9. günleri) protokole başlanmanın başarı üzerinde belirleyici olması, embriyonik kayıp oranının fazla olması, hormon maliyetlerinin yüksek olması, bireysel yanıt farklılıkları görülmesi ve düvelerde fertilitate başarısının düşük olması *ov-synch* programının olumsuz yanlarıdır (Pursley ve ark., 1995; Nowicki ve ark., 2017).

Tablo 2. *Ov-synch* programına ilişkin örnek takvimlendirme (Stevenson, 2001'den uyarlanmıştır).

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1	GnRH						
2	PGF _{2α}		GnRH	Suni tohumlama			
	----- 48 saat -----						
-----24 saat-----							

Progesteronla desteklenmiş *ov-synch*

Ov-synch uygulamasına progesteron salan gereçlerin de ilave edilmesiyle uygulanan ovulasyonun senkronizasyonu yöntemidir. Bu yöntemde, progesteron salan gereç *ov-synch* programı başlangıcında (GnRH enjeksiyonu

birlikte) vajina içine yerleştirilir ve 5 gün süreyle yerinde tutulur. Beşinci günde çıkartılmasıyla birlikte tek doz PGF_{2α} enjeksiyonu yapılır. PGF_{2α} enjeksiyonu 6. günde tekrar edilir. İkinci PGF_{2α} enjeksiyonundan 32 – 48 saat sonra GnRH enjeksiyonu, bundan 16 saat sonrada sabit

zamanlı suni tohumlama yapılıdır (Bisinotto ve ark., 2010; Riberio ve ark., 2012).

Benzer şekilde, 7 günlük *ov-synch* protokolü de progesteron salın gereçe desteklendiğinde, özellikle anöstruslu ineklerde başarılı sonuçlar sağladığı, anöstruslu ineklerde neredeyse siklik ineklerde kadar gebelik oranlarına ulaşıldığı bildirilmiştir (Lamb ve ark., 2001; Lucy ve ark., 2004). Progesteron ilavesinin gebelik oranında artışa neden olması, progesteron desteğinin senkronizasyon süresince LH salınım sıklığını azaltması, bu durumun uygulama süresince folikül gelişimini ve artan oosit kalitesini desteklemesi, GnRH enjeksiyonundan sonra sık aralıklı salınan LH ile ovulasyonun sağlanması ile açıklanmıştır (Nowicki ve ark., 2017). Ek olarak, *ov-synch* programına eklenen progesteron desteği ile sağlanan yüksek progesteronun zamanından önce östrus ve ovulasyon görülmesini engellediğini bildirmişlerdir (Lucy ve ark., 2004).

Tüm *ov-synch* temelli programlarda uygulanabilen bazı modifikasyonlar da yapılmaktadır. Bazı olgularda, ovaryum üzerindeki korpus luteum, tek doz PGF_{2α} enjeksiyonuna yanıt vermeyecek kadar genç olabilmekte ve enjeksiyon sonrasında kan progesteron seviyesi istenilen düzeye (<1 ng/ml) kadar düşürülemez. Bu durum ovulasyonu ve gebelik oranını olumsuz etkilemektedir. Bunu önlemek için, *Ov-synch* programında uygulanan PGF_{2α} enjeksiyonundan bir gün sonra ikinci doz PGF_{2α} enjeksiyonları önerilmektedir (Carvalho ve ark., 2015; Nowicki ve ark., 2017). Araştırmacılar, *Ov-synch* programında 24 saat arayla uygulanan çift doz PGF_{2α} enjeksiyonları sonucu gebelik

oranının artırılabilceğini ortaya koymuşlardır (Carvalho ve ark., 2015).

Ov-synch protokollerinde yapılan bir diğer uygulama, ikinci doz GnRH enjeksiyonunun, suni tohumlama ile aynı zamanda yapılmasıdır. Co-synch olarak isimlendirilen bu uygulamada, PGF_{2α} enjeksiyonundan 60 – 72 saat sonra GnRH enjeksiyonu ile birlikte suni tohumlama yapılmaktadır (Alkar ve ark., 2011). Bazı araştırmacılar (DeJarnette ve Marshall, 2003; Alkar ve ark., 2011) Co-synch ve *ov-synch* uygulamaları arasında gebelik oranları yönünden bir fark olmadığını bildirirken, diğerleri Co-synch uygulamasında elde edilen gebelik oranının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Bisinotto ve ark., 2010).

Stevenson ve ark. (2008) ise *ov-synch* protokolünden 10 gün önce uygulanan bir doz PGF_{2α} ve 7 gün önce uygulanan bir doz GnRH enjeksiyonuyla gebe kalma potansiyelinin belirgin şekilde artırılabilceğini bildirmiştir. Bu modifikasyonla *co-synch* programı sonunda ovulasyon oranının ve *ov-synch* programının başarısı için gerekli luteal fonksiyonun artırılabilceği bildirilmiştir.

Presenkronizasyon ve *ov-synch*

Bu programda, *ov-synch* başlangıcında ineklerin, seksüel siklusun 5 – 12. günler arasında olması hedeflenir. *Ov-synch* programına alınacak ineklerin, seksüel siklusun 5 – 12. günler arasında olmasını sağlamak amacıyla *ov-synch* başlangıcından önce bir dizi PGF_{2α} enjeksiyonları yapılır. On dört gün arayla yapılan 2 doz PGF_{2α} enjeksiyonundan 12 gün sonra *ov-synch* protokolüne başlanır. *Ov-*

Tablo 3. Presenkronizasyon ve *ov-synch* programının birlikte uygulandığı örnek takvimlendirme (Stevenson, 2001'den uyarlanmıştır).

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1			PGF _{2α}				
2							
3			PGF _{2α}				
4							
5	GnRH						
6	PGF _{2α}		GnRH	Suni tohumlama			
	----- 48 saat -----						
----- 24 saat -----							

synch programı sonrasında gözlem yapmaksızın sabit zamanlı tohumlama yapılır. Suni tohumlama *ov-synch* programında uygulanan GnRH enjeksiyonundan (2. Doz GnRH) 16 – 24 saat sonra yapılır (Stevenson, 2001; Lucy ve ark., 2004; Fricke ve ark., 2014b) (Tablo 3).

Sabit zamanlı suni tohumlama uygulamasında %40 – 47 arasında gebelik oranına ulaşılabileceği, sabit tohumlama sırasında östrus gösteren ineklerde gebelik oranının, östrus göstermeyenlere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Fricke ve ark., 1998; Fricke ve ark., 2014a; Fricke ve ark., 2014b). Diğer taraftan araştırmacılar, tek başına yapılan *ov-synch* uygulamalarına göre, PGF_{2α} ile çift doz presenkronizasyon işlemi uygulanan *ov-synch* programında gebelik oranları bakımından daha başarılı sonuçların alındığı bildirilmiştir (Navanukraw ve ark., 2004). Diğer taraftan ovaryum üzerinde aktif bir korpus luteumun bulunmadığı durumlarda presenkronizasyon uygulaması başarısız olmaktadır (Nowicki ve ark., 2017).

Double (çift) ov-synch

Ovaryum üzerinde aktif bir korpus luteumun olmaması ve/veya progesteron düzeyinin düşük olması *ov-synch* programlarının en önemli başarısızlık nedenleri olarak gösterilmektedir (Pursley ve ark., 1995; Pursley ve ark., 1997; Fricke ve ark., 2014b). Bu olası başarısızlık nedenlerini azaltabilmek ve inekleri seksüel siklusun uygun zaman aralığına (seksüel siklusun 5 – 12. günleri) toplayabilmek için ardışık olarak iki *ov-synch* programı düzenlenmiştir. Double *ov-synch* olarak isimlendirilen bu programda, birinci *ov-synch* programı suni tohumlama yapmaksızın, GnRH enjeksiyonu (PGF_{2α} enjeksiyonundan 3 gün sonra) sonlandırılmaktadır. İlk *ov-synch* uygulamasının tamamlanmasından 7 gün sonra ikinci *ov-synch* programı başlatılmaktadır. Program sonunda *ov-synch* yönteminde bahsedilen sabit zamanlı suni tohumlama yapılmaktadır (Giordano ve ark., 2012b) (Tablo 4). Bu senkronizasyon yöntemi, presenkronizasyon uygulanmış *ov-synch* programına göre düvelerde ve ilk doğumunu yapmış ineklerde daha yüksek gebelik oranları sağlamıştır (Souza ve ark., 2008).

Tablo 4. Çift *ov-synch* programına ilişkin örnek takvimlendirme (Giordano ve ark., 2012b'den uyarlanmıştır).

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1					GnRH		
2					PGF _{2α}		
3	GnRH						
4	GnRH						
5	PGF _{2α}		GnRH	Suni tohumlama			
6	----- 48 saat -----						
	----- 24 saat -----						

SONUÇ

Süt sığırcılığı endüstrisinin devamlılığı ve verimliliği için döl verimi gittikçe önem kazanmaktadır. Son 50 yıl içinde yapılan ıslah çalışmalarıyla birlikte inek başına gittikçe artan süt veriminin beraberinde getirdiği döl verimi problemleri, işletmelerin devamlılığı ve verimliliği için belirleyici rol oynamaktadır. Döl veriminin en üst

düze çıkarılması için hayvan refahının artırılmasından başlayarak birtakım yaklaşımlar uygulanmakta ve güncellenmektedir. Sürüdeki ineklerin, östrus ve ovulasyon senkronizasyon programlarına alınması, iş yükünün ve gelecek üretim planlamalarının bir takvime bağlanmasını sağlar. Bunun yanında jinekolojik kontrollerin ve reproduktif süreçlerin takibini kolaylaştırır

(Crowe ve ark., 2018).

Son yıllarda döl verimiyle ilişkili sürü yönetimi programlarının ölçüm ve sensör teknolojileri ile desteklenmesi insan faktörüne bağlı gözlem, karar verme ve işlem hatalarını azaltmaktadır. Bu amaçla süt verimi, hormonal değişim, hareket ve ruminasyon sayılarının ölçülmesine dayalı gibi bir dizi duyuşal teknolojinin son yıllarda sürü yönetim programlarına uyumlandırılması hız kazanmıştır (Crowe ve ark., 2018; Schweinzer ve ark., 2019; Göçen ve ark., 2021).

Teknolojik ilerlemelere rağmen, hayvanların fizyolojik düzeni içindeki bireysel farklılıkları döl verimine yönelik girişimleri zorlaştırmakta, sürü içinde iş gücüne ve verimliliğe etkileri belirgin hale gelebilmektedir. Bu nedenle bahsedilen teknolojilerin etkin kullanımını desteklemek ve verimliliği arttırmak için sürülerin bir örnek fizyolojiye yaklaştırılmaları (toplulaştırılmaları) önem taşımaktadır (Stevenson ve ark., 2008). Sürü içinde, doğum sonrası dönemden başlayarak yapılacak bir dizi kontroller ve seksüel siklus senkronizasyonlarının tohumlama başarısını, gebelik oranlarını ve verimliliği arttırdığı görülmüştür (Lucy ve ark., 2004). Tarihsel gelişimi içinde, 1960'lı yıllarda progesteronun, 1970'li yıllarda PGF_{2α} analoglarının, 1990'lı yıllarda ineklerde foliküler gelişimin keşfedilmesi ve veteriner jinekolojide kullanılmasıyla hormonal senkronizasyon uygulamaları 2000'li yıllardan sonra sürü yönetiminin değişmez bir parçası haline gelmiştir (Ginther, 2000; Lucy ve ark., 2004; Bihon ve Assefa, 2021).

Günümüzde foliküler gelişim (Alvarez ve ark., 2021), foliküler dinamik (Adams ve Singh, 2021), hormon benzeri maddeler ve hormon türevleri konusunda bilinenlerin artmasına karşın (Romereim ve ark., 2018), inekleri sıcaklık stresi, süt verim artışı ve kısa verim ömrü gibi sınırlandırıcı faktörler (Schüller ve ark., 2017) reproduktif hormonlar ve hormonal kontrol programlarının sürekli güncellenmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu nedenle, döl verimi konusunda sürü yönetim stratejilerinin değişmez bir parçası olan hormonal yöntemlerle östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu çalışmaları son 50 yıldır güncelliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

Adams, G. P., & Singh, J. (2021). Ovarian follicular and luteal dynamics in cattle. In, Richard M. Hopper DVM, Diplomat ACT. Editors. Bovine reproduction. 2nd ed.

New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc.; pp. 292-323.

- Ahlawat, A. R., Ghodasara, S. N., Dongre, V. B., Gajbhiye, P. U., Murthy, K. S., Savaliya, K. B., & Vataliya, P. H. (2015). Estrus induction and conception rate with single and double dose of PGF_{2α} in Jaffrabadi buffaloes. *Asian J Anim Sci*, 10(1), 54-57.
- Alkar, A., Tibary, A., Wenz, J. R., Nebel, R. L., & Kasimanickam, R. (2011). Presynchronization with GnRH 7 days prior to resynchronization with CO-Synch did not improve pregnancy rate in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 76(6), 1036-1041.
- Alvarez, R. H., Bayeux, B. M., Joaquim, D. A., Watanabe, Y. F., & Humblot, P. (2021). Antral follicle count, oocyte production and embryonic developmental competence of senescent Nelore (*Bos indicus*) cows. *Theriogenology*, 174, 27-35.
- Ambrose, D. J., Schmitt, E. J., Lopes, F. L., Mattos, R. C., & Thatcher, W. W. (2004). Ovarian and endocrine responses associated with the treatment of cystic ovarian follicles in dairy cows with gonadotropin releasing hormone and prostaglandin F_{2α}, with or without exogenous progesterone. *Can Vet J*, 45(11), 931.
- Baranski, W., Nowicki, A., & Zduńczyk, S. (2021). Comparison of efficacy of Ovsynch protocol to single PGF_{2α} administration in treatment of individual dairy cows with post-service subestrus. *Pol J Vet Sci*, 351-354.
- Bartolome, J. A., Sozzi, A., McHale J., Mendelez, P., Artech A. C. M., Silvestre F. T., Kelbert, D., Swift, K., Archbald, L. F., & Thatcher, W. W. (2005). Resynchronization of ovulation and timed insemination in lactating dairy cows, II: assigning protocols according to stages of the estrous cycle, or presence of ovarian cysts or anestrus. *Theriogenology* 63 (2005) 1628 - 1642.
- Bergfeld, E. G. M., Kojima, F. N., Cupp, A. S., Wehrman, M. E., Peters, K. E., Mariscal, V., Sanchez, T., & Kinder, J. E. (1996). Changing dose of progesterone results in sudden changes in frequency of luteinizing hormone pulses and secretion of 17β-estradiol in bovine females. *Biology Reprod*, 54(3), 546-553.
- Bihon, A., & Assefa, A. (2021). Prostaglandin based estrus synchronization in cattle: A review. *Cogent Food Agric*, 7(1), 1-9.
- Bisinotto, R. S., Ribeiro, E. S., Martins, L. T., Marsola, R. S., Greco, L. F., Favoreto, M. G., Risco, C. A., Thatcher, W. W., & Santos, J. E. P. (2010). Effect of interval between induction of ovulation and artificial insemination (AI) and supplemental progesterone for resynchronization on fertility of dairy cows subjected to a 5-d timed AI program. *J Dairy Sci*, 93(12), 5798-

- 5808.
- Bisinotto, R. S., Ribeiro, E. S., & Santos, J. E. P. (2014). Synchronisation of ovulation for management of reproduction in dairy cows. *Animal*, 8(s1), 151-159.
- Bo, G. A., Adams, G. P., Pierson, R. A., Tribulo, H. E., Caccia, M., & Mapletoft, R. J. (1994). Follicular wave dynamics after estradiol-17 β treatment of heifers with or without a progestogen implant. *Theriogenology*, 41(8), 1555-1569.
- Carvalho, P. D., Fuenzalida, M. J., Ricci, A., Souza, A. H., Barletta, R. V., Wiltbank, M. C., & Fricke, P. M. (2015). Modifications to Ovsynch improve fertility during resynchronization: Evaluation of presynchronization with gonadotropin-releasing hormone 6 d before initiation of Ovsynch and addition of a second prostaglandin F2 α treatment. *J Dairy Sci*, 98(12), 8741-8752.
- Crowe, M. A., Hostens, M., & Opsomer, G. (2018). Reproductive management in dairy cows-the future. *Ir Vet J*, 71(1), 1-13.
- DeJarnette, J. M., & Marshall, C. E. (2003). Effects of pre-synchronization using combinations PGF2 α and (or) GnRH on pregnancy rates of Ovsynch-and Cosynch-treated lactating Holstein cows. *Anim Reprod Sci*, 77(1-2), 51-60.
- Denicol, A. C., Lopes Jr, G., Mendonça, L. G. D., Rivera, F. A., Guagnini, F., Perez, R. V., Lima, J. R., Bruno, R. G. S., Santos, J. E. P., & Chebel, R. C. (2012). Low progesterone concentration during the development of the first follicular wave reduces pregnancy per insemination of lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 95(4), 1794-1806.
- Douthwaite, R., & Dobson, H. (2000). Comparison of different methods of diagnosis of cystic ovarian disease in cattle and an assessment of its treatment with a progesterone-releasing intravaginal device. *Vet Rec*, 147(13), 355-359.
- Drillich, M., Tenhagen, B. A., & Heuwieser, W. (2000). Effect of one spontaneous estrus cycle (after synchronization with PGF2 α) on reproductive performance in dairy cows. *Theriogenology*, 54(9), 1389-1394.
- Folman, Y., Kaim, M., Herz, Z., & Rosenberg, M. (1990). Comparison of methods for the synchronization of estrous cycles in dairy cows. 2. Effects of progesterone and parity on conception. *J Dairy Sci*, 73(10), 2817-2825.
- Forde, N., Beltman, M. E., Lonergan, P., Diskin, M., Roche, J. F., & Crowe, M. A. (2011). Oestrous cycles in bos taurus cattle. *Anim Reprod Sci*, 124, 163-169.
- Fortune, J. E., Rivera, G. M., & Yang, M. Y. (2004). Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Anim Reprod Sci*, 82, 109-126.
- Fricke, P. M., Guenther, J. N., & Wiltbank, M. C. (1998). Efficacy of decreasing the dose of GnRH used in a protocol for synchronization of ovulation and timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 50(8), 1275-1284.
- Fricke, P. M., Carvalho, P. D., Giordano, J. O., Valenza, A., Lopes, G., & Amundson, M. C. (2014a). Expression and detection of estrus in dairy cows: the role of new technologies. *Animal*, 8(s1), 134-143.
- Fricke, P. M., Giordano, J. O., Valenza, A., Lopes Jr, G., Amundson, M. C., & Carvalho, P. D. (2014b). Reproductive performance of lactating dairy cows managed for first service using timed artificial insemination with or without detection of estrus using an activity-monitoring system. *J Dairy Sci*, 97(5), 2771-2781.
- Ginther, O. (2000). Selection of the dominant follicle in cattle and horses. *Anim Reprod Sci*, 60, 61-79.
- Ginther, O. J., Beg, M. A., Donadeu, F. X., & Bergfelt, D. R. (2003). Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Anim Reprod Sci*, 78(3-4), 239-257.
- Giordano, J. O., Fricke, P. M., Guenther, J. N., Lopes Jr, G., Herlihy, M. M., Nascimento, A. B., & Wiltbank, M. C. (2012a). Effect of progesterone on magnitude of the luteinizing hormone surge induced by two different doses of gonadotropin-releasing hormone in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 95(7), 3781-3793.
- Giordano, J. O., Wiltbank, M. C., Guenther, J. N., Pawlisch, R., Bas, S., Cunha, A. P., & Fricke, P. M. (2012b). Increased fertility in lactating dairy cows resynchronized with Double-Ovsynch compared with Ovsynch initiated 32 d after timed artificial insemination. *J Dairy Sci*, 95(2), 639-653.
- Gordon, I. (2003). *Laboratory Production of Cattle Embryos*. 2nd ed. Wallingford, UK: CABI Publishing International
- Göçen, M., Kanca, H., Kafkas, Ö., & Güleç, F. M. (2021). Identification of ruminating behavior in cattle using 3 axis accelerometers sensor based ear tag. 6th National and 2nd International Herd Health and Management E-Congress (HHM-2021), Turkey, 2021, 151-152.
- Gümen, A., Guenther, J. N., & Wiltbank, M. C. (2003). Follicular size and response to Ovsynch versus detection of estrus in anovular and ovular lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 86(10), 3184-3194.
- Herlihy, M. M., Giordano, J. O., Souza, A. H., Ayres, H., Ferreirai R. M., Keskin, A., & Nascimento, A. B. (2012). Presynchronization with Double-Ovsynch improves fertility at first postpartum artificial insemination in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 95(12), 7003-7014.
- Keskin, A., Yilmazbas-Mecitoglu, G., Gumen, A., Karakaya,

- E., Darici, R., & Okut, H. (2010). Effect of hCG vs. GnRH at the beginning of the Ovsynch on first ovulation and conception rates in cyclic lactating dairy cows. *Theriogenology*, 74(4), 602-607.
- Lamb, G. C., Stevenson, J.S., Kesler, D. J., Garverick, H. A., Brown, D. R., & Salfen, B. E. (2001). Inclusion of an intravaginal progesterone insert plus GnRH and prostaglandin F_{2α} for ovulation control in postpartum suckled beef cows. *J Anim Sci*, 79(9), 2253-2259.
- Lamb, G. C., Smith, M. F., Perry, G. A., Atkins, J. A., Risley, M. E., Busch, D. C., & Patterson, D. J. (2010). Reproductive endocrinology and hormonal control of the estrous cycle. *The Bovine Practitioner*, 18-26.
- Lucy, M. C., McDougall, S., & Nation, D. P. (2004). The use of hormonal treatments to improve the reproductive performance of lactating dairy cows in feedlot or pasture-based management systems. *Anim Reprod Sci*, 82, 495-512.
- Lucy, M. C. (2007). The bovine dominant ovarian follicle. *J Anim Sci*, 85(suppl_13), E89-E99.
- Macmillan, K. L., & Peterson, A. J. (1993). A new intravaginal progesterone releasing device for cattle (CIDR-B) for oestrous synchronisation, increasing pregnancy rates and the treatment of post-partum anoestrus. *Anim Reprod Sci*, 33(1-4), 1-25.
- Macmillan, K. L., & Thatcher, W. W. (1991). Effects of an agonist of gonadotropin-releasing hormone on ovarian follicles in cattle. *Biol Reprod*, 45(6), 883-889.
- McDougall, S. (2010). Effects of treatment of anestrus dairy cows with gonadotropin-releasing hormone, prostaglandin, and progesterone. *J Dairy Sci*, 93(5), 1944-1959.
- McDougall, S., Heuer, C., Morton, J., & Brownlie, T. (2014). Use of herd management programmes to improve the reproductive performance of dairy cattle. *Animal*, 8(s1), 199-210.
- Mihm, M., Baguisi, A., Boland, M. P., & Roche, J. F. (1994). Association between the duration of dominance of the ovulatory follicle and pregnancy rate in beef heifers. *J Reprod Infertil*, 102(1), 123-130.
- Mihm, M., Crowe, M. A., Knight, P. G., & Austin, E. J. (2002). Follicle wave growth in cattle. *Reprod Domest Anim*, 37(4), 191-200.
- Murugavel, K., Yániz, J. L., Santolaria, P., López-Béjar, M., & López-Gatius, F. (2003). Prostaglandin based estrus synchronization in postpartum dairy cows: An Update. *J Appl Res Vet Med*, 1(1), 51-65.
- Navanukraw, C., Redmer, D. A., Reynolds, L. P., Kirsch, J. D., Grazul-Bilska, A. T., & Fricke, P. M. (2004). A modified presynchronization protocol improves fertility to timed artificial insemination in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 87(5), 1551-1557.
- Nebel, R. L., & Jobst, S. M. (1998). Evaluation of systematic breeding programs for lactating dairy cows: a review. *J Dairy Sci*, 81(4), 1169-1174.
- Nowicki, A., Baranski, W., Baryczka, A., & Janowski, T. (2017). OvSynch protocol and its modifications in the reproduction management of dairy cattle herds—an update. *J Vet Res*, 61(3), 329.
- Patterson, D. J., Nieman, N. M., Nelson, L. D., Nelson, C. F., Schillo, K. K., Bullock, K. D., Brophy, D. T., & Woods, B. L. (1997). Estrus synchronization with an oral progestogen prior to superovulation of postpartum beef cows. *Theriogenology*, 48(6), 1025-1033.
- Pfeifer, L. F. M., Siqueira, L. G., Mapletoft, R. J., Kastelic, J. P., Adams, G. P., Colazo, M. G., & Singh, J. (2009). Effects of exogenous progesterone and cloprostenol on ovarian follicular development and first ovulation in prepubertal heifers. *Theriogenology*, 72(8), 1054-1064.
- Pursley, J. R., Mee, M. O., & Wiltbank, M. C. (1995). Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF_{2α} and GnRH. *Theriogenology*, 44(7), 915-923.
- Pursley, J. R., Wiltbank, M. C., Stevenson, J. S., Ottobre, J. S., Garverick, H. A., & Anderson, L. L. (1997). Pregnancy rates per artificial insemination for cows and heifers inseminated at a synchronized ovulation or synchronized estrus. *J Dairy Sci*, 80(2), 295-300.
- Rhodes, F. M., McDougall, S., Burke, C. R., Verkerk, G. A., & Macmillan, K. L. (2003). Invited review: treatment of cows with an extended postpartum anestrus interval. *J Dairy Sci*, 86(6), 1876-1894.
- Ribeiro, E. S., Bisinotto, R. S., Favoreto, M. G., Martins, L. T., Cerri, R. L. A., Silvestre, F. T., Grecoa, L. F., Thatcher, W. W., & Santos, J. E. P. (2012). Fertility in dairy cows following presynchronization and administering twice the luteolytic dose of prostaglandin F_{2α} as one or two injections in the 5-day timed artificial insemination protocol. *Theriogenology*, 78(2), 273-284.
- Romereim, S. M., Tenley, S. C., Abedal-Majed Majed, M. A., Bergman, J. W., Kurz, S. G., Davis, J. S., Wood, J. R., & Cupp, A. S. (2018). Letrozole: A Steroid-Free Estrus Synchronization Method. *Nebraska Beef Cattle Reports*. 960.
- Ryan, D. P., Snijders, S., Yaakub, H., & O'Farrell, K. J. (1995). An evaluation of estrus synchronization programs in reproductive management of dairy herds. *J Anim Sci*, 73(12), 3687-3695.
- Schüller, L. K., Michaelis, I., & Heuwieser, W. (2017). Impact of heat stress on estrus expression and follicle size in estrus under field conditions in dairy cows. *Theriogenology*, 102, 48-53.

- Schweinzer, V., Gusterer, E., Kanz, P., Krieger, S., Süß, D., Lidauer, L., Berger, A., Kickinger, F., Ohlschuster, M., Auer, W., Drillich, M., & Iwersen, M. (2019). Evaluation of an ear-attached accelerometer for detecting estrus events in indoor housed dairy cows. *Theriogenology*, 130, 19-25.
- Souza, A. H., Ayres, H., Ferreira, R. M., & Wiltbank, M. C. (2008). A new presynchronization system (Double-Ovsynch) increases fertility at first postpartum timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 70(2), 208-215.
- Stevenson, J. S., Lucy, M. C., & Call, E. P. (1987). Failure of timed inseminations and associated luteal function in dairy cattle after two injections of prostaglandin F₂-alpha. *Theriogenology*, 28(6), 937-946.
- Stevenson, J. S. (2001). Reproductive management of dairy cows in high milk-producing herds. *J Dairy Sci*, 84, E128-E143.
- Stevenson, J. L., Rodrigues, J. A., Braga, F. A., Bitente, S., Dalton, J. C., Santos, J. E. P., & Chebel, R. C. (2008). Effect of breeding protocols and reproductive tract score on reproductive performance of dairy heifers and economic outcome of breeding programs. *J Dairy Sci*, 91(9), 3424-3438.
- Stevenson, J. S., Pulley, S. L., & Mellicon Jr, H. I. (2012). Prostaglandin F₂α and gonadotropin-releasing hormone administration improve progesterone status, luteal number, and proportion of ovular and anovular dairy cows with corpora lutea before a timed artificial insemination program. *J Dairy Sci*, 95(4), 1831-1844.
- Walsh, R. B., Kelton, D. F., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Walton, J. S., & LeBlanc, S. J. (2007). Prevalence and risk factors for postpartum anovulatory condition in dairy cows. *J Dairy Sci*, 90(1), 315-324.
- Webb, R., Nicholas, B., Gong, J. G., Campbell, B. K., Gutierrez, C. G., Garverick, H. A., & Armstrong, D. G. (2003). Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reprod Suppl*, 61, 71-90.
- Wiltbank, M. C., Gümen, A., & Sartori, R. (2002). Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology*, 57(1), 21-52.
- Wiltbank, M. C., Sartori, R., Herlihy, M. M., Vasconcelos, J. L. M., Nascimento, A. B., Souza, A. H., Ayres, H., Cunha, A. P., Keskin, A., Guenther, J. N., & Gumen, A. (2011). Managing the dominant follicle in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 76(9), 1568-1582.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Nuri ALTUĞ^{1a}
Osman Safa TERZİ^{2b}

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Tekirdağ

²Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ORCID^a: 0000-0001-5805-0340

ORCID^b: 0000-0002-7877-8897

***Sorumlu Yazar:** Osman Safa TERZİ

E-Posta: osmansafaterzi@gmail.com

Geliş Tarihi: 12.08.2021

Kabul Tarihi: 16.12.2021

12 (3): 181-190, 2021

DOI: 10.38137/vftd.981908

KÖPEK ve KEDİLERDE KARDİYAK OSKULTASYON

ÖZET. Oskültasyon, kardiyovasküler muayenenin en önemli kısmıdır. Genellikle fiziksel muayeneden sonra sistematik bir şekilde yapılmalı, toraksın tamamı dikkatlice dinlenmeli ve tüm kardiyak bölgelere odaklanılmalıdır. Kalp sesleri, türbülanslı kan akışı ve kalp ve damarların titreşimleriyle oluşur. Bu derlemede köpek ve kedilerde kardiyak oskültasyonun yapılışının yanısıra, oskültasyondaki normal ve anormal kalp sesleri, oskültasyonda duyulan aritmiler ve kardiyak üfürümler hakkında detaylı bilgiler paylaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak oskültasyon, Kalp Sesleri, Kedi, Köpek, Üfürüm.

CARDIAC OSCULTATION IN DOGS and CATS

ABSTRACT. Auscultation is the most important part of the cardiovascular examination. It should be done systematically, usually after a physical examination, with a careful rest of the entire thorax and a focus on all cardiac regions. Heart sounds are produced by turbulent blood flow and vibrations of the heart and vessels. In this review, besides performing cardiac auscultation in dogs and cats, detailed information about normal and abnormal heart sounds on auscultation, arrhythmias and cardiac murmurs heard on auscultation were shared.

Keywords: Cardiac auscultation, Cat, Dog, Heart Sounds, Murmur.

Makale atf

Altuğ, N. & Terzi, O.S. (2021). Köpek ve Kedilerde Kardiyak Oskültasyon. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 12 (3), 181-190. DOI: 10.38137/vftd.981908

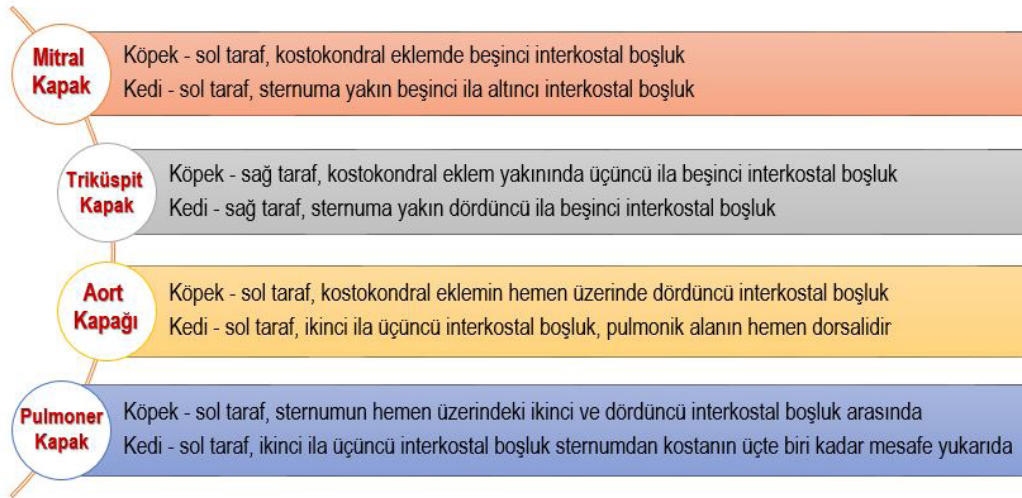
GİRİŞ

Oskültasyon, kardiyovasküler muayenesinin en önemli kısmıdır, kalp ve solunum sesleri hakkında temel bilgiler sağlar. Normal ve anormal kalp seslerinin tanımlanması, kalp ritminin/hızının belirlenmesi ve anormal akciğer seslerinden ayrımsal değerlendirmesi için yararlıdır (Başoğlu, 1998; Sisson ve ark., 1999). Kardiyak oskültasyon en iyi hasta kalbi normal pozisyonunda olacak şekilde ayakta ve sessiz bir odada gerçekleştirilir (Gompf, 2008; Mandese ve ark., 2017; Pace, 2017). Bu pozisyon, hayvanın yatarken kalbin göğüs duvarına sürtünmesinin neden olduğu pozisyonel üfürüm problemini de ortadan kaldırır (Gompf, 2008). Hastalarda oskültasyonu engelleyebilecek yaygın artefaktlar; titreme, hareket, nefes nefese mırılda ve artan solunum gürültüsü olabilir. Bu nedenle optimal dinleme koşullarını oluşturmak için hasta mümkün olduğunca sakinleştirilmelidir (Pace, 2017). Özellikle endişeli köpeklerde kısa ve sık solunum, kedilerde mırlamalar

üfürümle karıştırılabilir (Mandese ve ark., 2017). Bu durumlar köpeklerin elle ağzının kapatılması, kedilerin burnunun karşısında parmağın tutulması, dikkatinin dağıtılması (örn; oyuncak verme, musluk açma) veya yerinin değiştirilmesi ile giderilmelidir (Mandese ve ark., 2017; Pace, 2017).

Oskültasyon Alanları

Kardiyak oskültasyon genellikle genel fizik muayeneden sonra sistematik bir şekilde yapılmalı, tüm göğüs kafesi dikkatlice dinlenmeli ve tüm kardiyak bölgelere odaklanılmalıdır (Sisson ve ark., 1999; Martin ve Corcogan, 2006; Hogan, 2008). Geleneksel kalp oskültasyonu göğüs duvarı boyunca özellikle kalp kapakçıklarının (mitral, triküspit, aort ve pulmonik kapak) konumlarına karşılık gelen anatomik alanları içerir (Sisson ve ark., 1999; Hogan 2008; Pace, 2017). Kalp kapaklarının oskültasyon alanları Şekil 1’de listelenmektedir.



Şekil 1. Kalp kapaklarının oskültasyon alanları.

Stetoskop sol kardiyak apeks (ventriküllerin konumu) ve taban (pulmoner ve aortik çıkış yollarının konumu), sağ kalp apeksi ve tabanı, sternum uzunluğu ve torasik girişin üzerine yerleştirilmelidir (Mandese ve ark., 2017). Oskültasyon genellikle sol tarafta stetoskopun kostokondral eklem yakınındaki 5. interkostal boşlukta kardiyak apekte apikal kalp atımının palpe edildiği alanın üzerinde bulunan mitral kapak alanı üzerine yerleştirilmesiyle başlar (Sisson ve ark., 1999; Hogan, 2008; Mandese ve ark., 2017). Burası, normal hayvanlardaki kalp seslerinin maksimum duyulabildiği

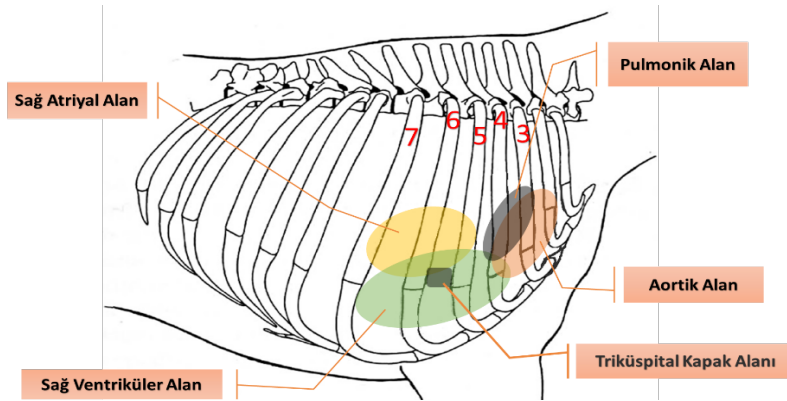
noktadır (Sisson ve ark., 1999; Bilal, 2011). Bu konumdan pulmonik ve aort alanları belirlenebilir (Hogan, 2008). Oskültasyonun anatomik konumu ve oskültasyon alanları Şekil 2 ve Şekil 3’de verilmiştir.

Stetoskop sol sternal sınır boyunca kraniyal olarak 2. ila 4. interkostal boşluklara iletilerek, pulmonik kapak bölgesi oskültasyona tabi tutulur. Aort kapak alanı, dorsal ve pulmonik kapak alanına hafifçe kaudal olarak 4.-5. interkostal boşlukta sol toraksın orta üçte birlik kısmında (kostokondral bileşkenin hemen üzerindeki sol interkostal boşluk 4-5 içinde) yer alır (Sisson ve ark., 1999;

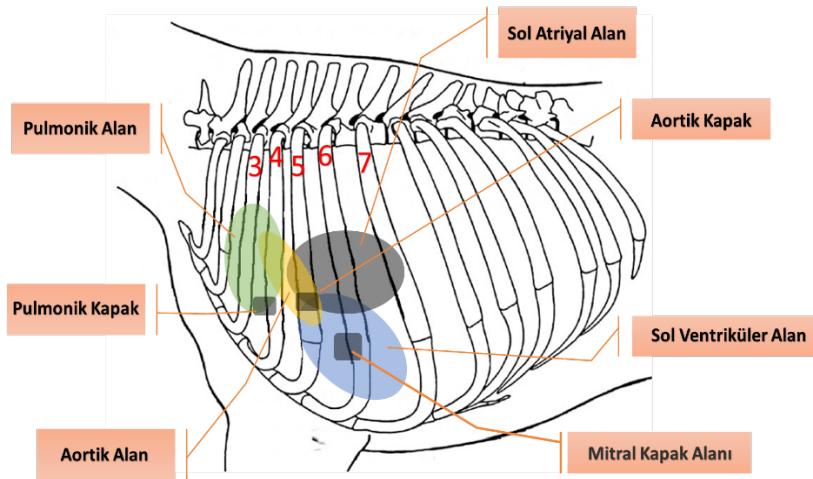
Bilal, 2011; Mandese ve ark., 2017; Pace, 2017). Daha küçük köpekte ve çoğu kedide, pulmonik ve aort bölgeleri örtüşerek ayrılmalarını zorlaştırır (Sisson ve ark., 1999; Bilal, 2011). Triküspit kapak alanından iletilen sesler en iyi sağ hemitoraksın alt ve orta üçte birlik kısımlarının birleşim yerindeki apikal atımın palpe edildiği yerde 3. ila 5. interkostal boşluklarda (Sağ interkostal boşluklar arasında 3-5, kostokondral bileşkenin hemen yukarısında) duyulur (Sisson ve ark., 1999; Hogan, 2008; Bilal, 2011; Mandese ve ark., 2017; Pace, 2017). Basit bir yaklaşımla tüm üfürümler ise, sol kalp tabanında (aortik ve pulmonik bölgeler dahil), sol apekte (mitral bölge) veya sağ apekte

(triküspit bölge) meydana geldiği şeklinde tanımlanabilir. Ancak bozukluk ve üfürüm tipine göre alan tanımlaması daha doğru bir yaklaşımdır (Sisson ve ark., 1999; Bilal, 2011).

Kalbin duyulabildiği bölgeye dikkat edilmelidir. Bu bölgenin normalden daha büyük olması kardiyomegali varlığını düşündürür. Kalp sesleri boğuk geliyor ise kaynağının perikardiyal efüzyon mu yoksa plevral efüzyon mu olduğu araştırılmalıdır (Martin ve Corcogan., 2006). Akciğer ödemi ve plevral efüzyon gibi durumlar söz konusu ise her zaman toraks oskültasyonundan net ses alınamayabilir (Bilal, 2011).



Şekil 2. Oskültasyonun anatomik konumu ve oskültasyon alanları (sağ).



Şekil 3. Oskültasyonun anatomik konumu ve oskültasyon alanları (sol).

Kalp Sesleri

Kalp sesleri, türbülanslı kan akışı (ör., Yüksek hızlı akış, kapakçık yetersizlikleri, şantlar) ve kalp ve damarların titreşimleriyle (ör. Normal sesler, gallop) oluşur. Kalp

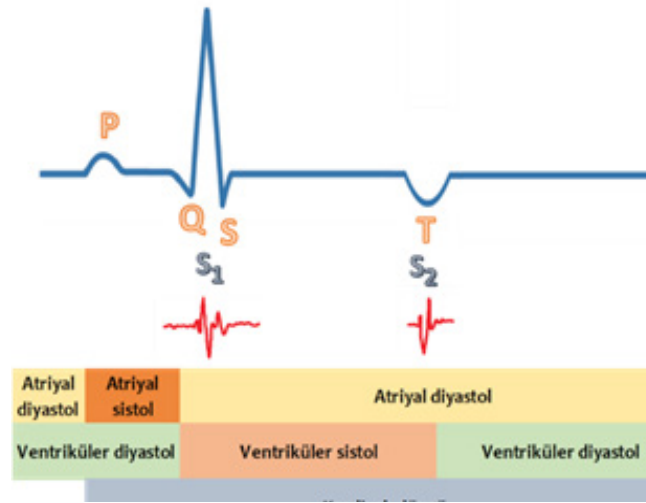
sesleri, geçici sesler (kısa süreli) veya üfürümler (normalde sessiz dönemlerde ortaya çıkan daha uzun süreli sesler) olarak tanımlanabilir (Nelson ve ark., 2003). Geçici kalp sesleri normal kalp sesleri (S1 ve S2), sistolik

ejeksiyon sesleri, orta ila geç sistolik tıklamalar, erken diyastolik sesler (perikardiyal vuruşlar, tümör çarpmaları ve açılma sesleri) ve vurgulanmış S3 ve S4 kalp sesleri yer alır (Sisson ve ark., 1999).

Normal Kalp Sesleri

Normal kalp seslerinin oluşumu kardiyak döngünün

aşamaları ile ilişkilidir (Bilal, 2011; Martin ve Corcogan, 2006) ve kalp hastalıklarının tanımlanmalarına rehberlik eder (Şekil 4). Normalde küçük hayvanlarda sadece iki kalp sesi duyulabilir (Martin ve Corcogan, 2006). Normal kalp sesleri (S1 ve S2), çoğu patolojik üfürümle birlikte, yüksek frekanslı kalp sesleridir ve en iyi stetoskopun diyaframıyla duyulur (Hogan, 2008; Pace, 2017).



Şekil 4. Kardiyak Döngünün Aşamaları.

İlk kalp sesi (S1): ventriküler sistolün başlangıcında meydana gelir ve arteriyel basınçtaki artıştan hemen önce palpe edilebilen apeks atımı ile ilişkilidir (Sisson ve ark., 1999). Sistolün başlangıcı ve AV kapakçıklarının kapanması ile ilişkili olan S1 (Nelson ve ark., 2003; Martin ve Corcogan, 2006; Mandese ve ark., 2017), sözel olarak “lab” olarak ifade edilir (Pace, 2017), en iyi mitral ve triküspit kapak alanlarında duyulur (Sisson ve ark., 1999). S1 ikinci kalp sesinden daha uzun, daha yüksek, daha sönük ve daha düşük bir sestir (Nelson ve ark., 2003; Gompf, 2008; Pace, 2017). S1 kalp sesinin yoğunluğu genç ve zayıf hayvanlarda ile sempatik tonusu yüksek, taşikardisi, mitral yetersizliği, sistemik hipertansiyonu veya anemisi olanlarda en yüksektir ve en iyi duyulur (Sisson ve ark., 1999; Pace, 2017). S1 kalp sesinin dansitesi; obezite, plevral veya perikardiyal efüzyon, torasik kitleler, diyafragmatik herni, bradikardi, amfizem, şok, azalmış miyokardiyal kontraktilite (dilate kardiyomyopati), uzamış P-R ralıkları olan hayvanlarda ve ventriküllerin yetersiz dolması nedeniyle azalabilir (Gompf, 2008).

İkinci kalp sesi (S2): S2, ventriküler sistolün

sonu (diyastolün başlangıcı) (Martin ve Corcogan, 2006; Campbell, 2013) ve semilunar kapakçıkların (aort ve pulmonik kapakçıklar) kapanması ile ilişkilidir (Nelson ve ark., 2003; Martin ve Corcogan, 2006; Pace, 2017). İlk sestten daha yüksek frekansta ve daha kısa sürelidir (köpeklerde 60 milisaniye), en iyi aort ve pulmonik kapak alanlarında duyulur (Sisson ve ark., 1999; Mandese ve ark., 2017; Pace, 2017). Sözel olarak “dab” olarak ifade edilir (Pace, 2017). Hipertiroidizm, anemi veya ateş gibi hiperdinamik durumlar da S1 ve S2 yoğunluğunu artırabilir (Sisson ve ark., 1999). S1 ve S2 dışındaki diğer tüm sesler, ek kalp sesleri olarak tanımlanır. Bu ekstra sesler konum (PMI), kardiyak döngüdeki zamanlama ve sesin yoğunluğu (ses yüksekliği) ile tanımlanır (Pace, 2017).

Anormal Kalp Sesleri

Anormal kalp sesleri, palpe edilen periferik nabızla ilişkili olarak “lab-dab” olarak iştirilen belirgin ilk iki normal kalp sesine (S1 ve S2) referansla tanınır (Sisson ve ark., 1999). Bölünmüş S1 sesi: Bazen, atriyoventriküler kapakların senkronize kapanmaması nedeniyle ilk ses ikiye bölünür

(Sisson ve ark., 1999). Bölünmüş S1 sesi; normalde büyük köpek ırklarında, sağ dal bloğu, atriyal veya ventriküler erken atımlar, kalp pili, mitral veya triküspit kapak stenozu olan hastalarda görülebilir (Gompf, 2008).

Bölünmüş S2 sesi; en yaygın olarak aort kapağından sonra pulmonik kapağın gecikmiş kapanmasından kaynaklanır (Gompf, 2008). Fizyolojik S2 bazen inspirasyon sırasında sağlıklı, büyük ırk köpeklerde tespit edilir. En iyi, pulmonik kapak bölgesini dinleyerek tanınır. En yaygın nedeni, kalp kurdu hastalığı ve bazı doğuştan kalp kusurları (sağdan sola Patent Ductus Arteriosus) olan köpeklerde pulmoner hipertansiyona bağlı olarak pulmonik kapağın gecikmiş kapanmasıdır (Sisson ve ark., 1999). Ayrıca hemodinamik anormallikler, sol ve sağ dal bloğu, sol ventrikülden kaynaklanan ventriküler erken atımlar, sol ventriküler yetmezlik, ekstrasistoller veya ventriküler pacing gibi elektriksel bozuklukların yanı sıra, aort veya pulmonik kapağın asenkronik kapanması, atriyal ve ventriküler septal defekt, pulmonik stenoz ve mitral stenozda da bu ses duyulabilir (Gompf, 2008).

Sistolik tıklamalar (klikler); S1 ve S2 arasındaki orta-geç sistolde ortaya çıkan kısa, orta ila yüksek frekanslı tek bir tıklama sesidir (Nelson ve Messonnier, 2003; Martin ve Corcogan, 2006; Gompf, 2008). Genellikle, mitral kapağın bir kısmının gecikmiş kapanması veya gerilmesinin sonucudur (Nelson ve ark., 2003). Genellikle mitral ve bazen triküspit bölgelerde en kolay duyulur (Sisson ve ark., 1999; Nelson ve ark., 2003). Sistolik tıklamalar tipik olarak mitral kapak hastalık ve anormallikleriyle (örn, endokardiyoz) ilgilidir (Nelson ve ark., 2003; Martin ve Corcogan, 2006) ve sıklıkla mitral yetersizliğin sistolik üfürümüne eşlik eder (Sisson ve ark., 1999). Özellikle hayvanın nabızı hızlıysa, sistolik tıklama ile gallop arasındaki farkı ayırt etmek zor olabilir (Gompf, 2008). Stetoskobun diyaframı kullanılarak S1 ve S2 arasında en iyi duyulan yüksek frekanslı sesler olduklarına dikkat edilerek (Pace, 2017), sistolik tıklamalar gallop seslerinden kolayca ayırt edilebilir (Sisson ve ark., 1999). Tıklamalar, düşük frekanslı, donuk ve daha uzun süreli olan gallop seslerine kıyasla keskin, yüksek frekanslı ve kısa seslerdir (Hogan, 2008).

Ejeksiyon sesleri: bazen hipertansiyon, büyük damarların genişlemesi veya valvüler pulmonik stenoz gibi anormal semilunar kapakların açılması nedeniyle erken sistolde üretilen yüksek frekanslı seslerdir (Gompf,

2008). Bu sesler en iyi aort veya pulmonik bölgelerde sol kalp tabanında saptanır. Fallot tetralojisi, aort stenozu ve pulmonik stenoz gibi konjenital kalp hastalıkları ve kalp kurdu hastalığı gibi kazanılmış hastalıkları olan hayvanlarda ara sıra bildirilir (Sisson ve ark., 1999).

Üçüncü kalp sesi (S3): hızlı ventriküler dolma nedeniyle kalp duvarlarının titreşimine bağlı duyulan sestir ve S3 gallop olarak da adlandırılır (Nelson ve ark., 2003). S3 sesi, ventriküler genişleme ile ilişkili ventriküler dolmanın hızla kesilmesinden kaynaklanır ve erken diyastolde ortaya çıkar (Sisson ve ark., 1999; Hogan, 2008). S3 sağlıklı köpeklerde veya kedilerde duyulmaz (Nelson ve ark., 2003; Gompf, 2008; Campbell, 2013). S3 sesi S2'den 10 ila 15 milisaniye sonra diyastol sırasında ortaya çıkar ve S2'den daha düşük perdeli bir sestir (Sisson ve ark., 1999). En iyi mitral kapak bölgesinde (sol ventriküler alanda sol sternal sınır boyunca, kardiyak apeks yakınında) duyulur (Sisson ve ark., 1999; Gompf, 2008). S3 sesi, sözlü olarak "labdab-thad" olarak karakterize edilebilir (Sisson ve ark., 1999). Köpeklerde S3, en yaygın olarak dilate kardiyomiyopati, dekompanse mitral veya triküspit yetersizliği, büyük ventriküler veya atriyal septal defektler ve büyük patent ductus arteriosus ile ortaya çıkan dilate ventrikülleri gösterir. Kedilerde dilate kardiyomiyopati, şiddetli anemi ve şiddetli hipertiroidizm ile ilişkilidir (Gompf, 2008).

Dördüncü kalp sesi (S4): atriyal sistol tarafından üretilir (Kittleson ve ark., 1998). S4 sesi, anormal ventriküler gevşeme ve sertliğe sahip kedi ve köpeklerde atriyal kasılma ile ilişkilidir (Pace, 2017). Atriyal kasılmanın kanı zaten sert olan ventriküle ittiğinde (ve geç diyastol sırasında ortaya çıktığında) ortaya çıkar (Sisson ve ark., 1999; Hogan, 2008). Normal kedi ve köpeklerde her zaman duyulamaz (Kittleson ve ark., 1998; Hogan, 2008; Campbell, 2013). Dev ırk köpeklerde normal bir bulgu olabilir (Mandese ve ark., 2017). Düşük perdeli ve düşük frekanslı bir ses olan S4, sözlü olarak "bab-lab-dab" olarak karakterize edilebilir ve en kolay şekilde sol kardiyak apeks yakınından tespit edilir (Sisson ve ark., 1999). Köpeklerde ve kedilerde duyulabilir bir S4 genellikle anormal ventriküler gevşeme ve artmış ventriküler sertlikle oluşur. Kedilerde hipertrofik kardiyomiyopati veya ileri derecede hipertiroidizmde olduğu gibi sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal iskemi tipik altta yatan nedenlerdir (Kittleson ve ark., 1998). Bazen yaşlı, stresli veya anemik kedilerde geçici

bir bulgu olabilir (Pace, 2017).

Gallop sesleri / ritimleri: Bir gallop ritmi, birinci ve ikinci kalp seslerine üçüncü bir kalp sesinin (S3, S4 veya her ikisi) eklenmesiyle oluşturulan bir ses dizisidir (Sisson ve ark., 1999; Martin ve Corcogan, 2006). Dört nala giden bir atın yarattığı ses olarak adlandırılır (Gompf, 2008). Gallop sesi, sözlü olarak “lab-dab-dab” olarak karakterize edilebilir (Campbell, 2013) ve diyastolde işitilir (Pace, 2017). Düşük frekanslı seslerdir, hızlı kalp atış hızları nedeniyle kedilerde duymak muhtemelen daha zordur ve en iyi stetoskopun çanıyla tanımlanır. Köpeklerde genellikle S3 gallop sesi, kedilerde ise S4 gallop sesi gelişir (Hogan, 2008; Mandese ve ark., 2017). Gallop sesi, sol veya sağ ventrikülden kaynaklanabilir, anormal ventriküler dolma ile duyulabilir, kedi ve köpeklerde genellikle ilerlemiş miyokardiyal hastalık veya kalp yetmezliğinin göstergesidir (Sisson ve ark., 1999; Martin ve Corcogan, 2006; Hogan, 2008; Campbell, 2013).

Oskültasyonda Duyulan Aritmiler

Kalp atış hızını artıran aritmiler (taşiaritmiler) hem atriyal hem de ventriküler aritmileri içerir. Atriyal fibrilasyonlu hayvanlar, yoğunlukları değişen kalp sesleri ile hızlı, düzensiz bir ritme sahiptir (Atkins, 2014). Köpeklerde en çok duyulan ritim sinüs aritmidir (Martin ve Corcogan, 2006). Sinüs aritmi, nabız açığı olmaksızın “düzenli olarak düzensizdir” ve hızdaki değişiklikler genellikle solunumla ilişkilidir (Atkins, 2014). Bu, oldukça düzenli bir ritimde, genellikle solunumla artan ve azalan bir kalp atış hızı olarak duyulur. Bu, erken atımlar veya atriyal fibrilasyon ile ortaya çıkabilir (Martin ve Corcogan, 2006). Atriyal fibrilasyon, S1’in yoğunluğunda belirgin değişkenlik, değişken nabız kuvveti ve sık nabız

açıkları ile “düzensiz olarak düzensiz” görülür (Atkins, 2014). Atriyal fibrilasyonu olan köpeklerde tipik olarak yaklaşık % 50 nabız açığı vardır; örneğin, yalnızca 100 / dk nabız hızıyla 180 / dk’lık bir kalp hızı (ve kaotik bir ritim) olabilir (Martin ve Corcogan, 2006). Supraventriküler taşikardi çok hızlı olma eğilimindedir, ancak elektrokardiyografik değerlendirme olmaksızın sinüs ve ventriküler taşikardiden ayırt etmek zordur. Sinüs bradikardisi veya ikinci ve üçüncü derece kalp bloğunda hız yavaştır ve nabız açığı yoktur. Birinci ve ikinci derece atriyoventriküler blok durumunda, bazen S4 (atriyal sistol) duyulabilir (Atkins, 2014; Bakirel ve Ayvaz, 2019). Tam kalp bloğunda genellikle ritimde bazı değişiklikler olan kısmi kalp bloğu ve sinüs bradikardisinin aksine sabit olan ve değişmeyen yavaş bir kalp hızı vardır. Bazen tam kalp bloğu olan bir köpekte, atriyal kasılma sesleri (S4) daha hızlı bir ‘uzak’ ses olarak duyulabilir; bu ses genellikle patognomiktir (Martin ve Corcogan, 2006).

Kardiyak Üfürümler

Üfürümler, kalpten veya büyük damarlardan kaynaklanan geçici kalp seslerinden daha uzun süreli kalp sesleri olarak tanımlanır (Sisson ve ark., 1999; Keene ve ark., 2014; Pace, 2017). Üfürümler, normal, sessiz, laminar akış bozulduğunda oluşan anormal yüksek hızlı kan akışı ve türbülans tarafından harekete geçirilen kalpteki yapıların titreşimi nedeniyle oluşur (Martin ve Corcogan, 2006; Keene ve ark., 2014; Mandese ve ark., 2017; Pace, 2017). Çoğu üfürüm, oskültasyonda karakteristik seslere sahiptir (Mandese ve ark., 2017). Oskültasyonda duyulan üfürüm seslerinin tanımlaması ve görüldüğü hastalıklar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Oskültasyonda Karakteristik Üfürüm Sesleri, Tanımlaması ve Yaygın Görüldüğü Hastalıklar (Mandese ve ark., 2017’den Uyarlanmıştır).

Ses	Tanımlama	Hastalık
<i>Sert veya yetersiz/çöküş sesi</i>	Dilin arkasını ağzın çatısına yakın yerleştirerek ve kuvvetli bir şekilde üfleyerek taklit edilir.	Ventriküler septal defekti ve Atriyoventriküler kapak yetmezliği
<i>Üfleme sesi</i>	Hafif aralıklı dudaklardan orta kuvvetle hava üflenerek taklit edilir.	Aort veya akciğer yetmezliği
<i>Makine sesi</i>	Tünelden esen rüzgar gibi ses çıkarır.	Patent duktus arteriyozus
<i>Sistolik tklamalar</i>	Sol apeks üzerinden duyulan yüksek frekanslı sesler	Mitral kapak hastalığı
<i>Crescendo-decrescendo</i>	En sık görülen artan azalan ses tonuna sahip ejeksiyon üfürümü	Atriyal septal defektler, Aortik veya Pulmonik stenoza

Oskültasyon sırasında duyulan üfürümler; fizyolojik, masum (fonksiyonel) ve patolojik üfürümler olarak sınıflandırılabilir. Masum üfürümlerin bilinen bir nedeni yoktur, herhangi bir kalp problemiyle ilişkilendirilmez ve yapısal kalp anormalliği olmaksızın meydana gelir. Fizyolojik üfürümler genellikle artmış kalp debisi veya azalmış kan viskozitesine bağlı oluşur. Fizyolojik üfürümler yumuşak sistolik üfürümlerdir ve genellikle sadece genç hayvanlarda görülür. Bu üfürümler; anemi, hipoproteinemi, ateş, yüksek kan basıncı, aşırı bradikardi, gebelik, periferik arteriyovenöz

fistül ve hipertiroidizm (kedi) ile ilişkilendirilmiştir (Keene ve ark., 2014). Kedilerde dinamik sağ ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu da genellikle fizyolojik üfürüme yol çar (Campbell, 2013). Patolojik üfürümler (Tablo 2), kapakçıkların, çıkış yolunun veya büyük damarların darlığı, kapak yetersizliği, anormal intrakardiyak veya ekstrakardiyak şantlar gibi altta yatan kalp veya damar hastalıklarından kaynaklanır (Keene ve ark., 2014). Kalp hastalığının neden olduğu üfürümlü kedilerde hipertrofik kardiyomiyopati ve mitral kapağın sistolik anterior hareketi en yaygın tanılardır (Mandese ve ark., 2017).

Tablo 2. Patolojik üfürüm duyulan olgular (Gompf, 2008' den Uyarlanmıştır).

Aortikpulmoner septal defekt	Mitral stenoz
Atriyal septal defekt	Pulmonik stenoz
Ventriküler septal defekt	Subaortik stenoz
Arteriyovenöz fistüller	Triküspit stenozu
Patent duktus arteriozus	Mitral displazi
Falot tetralojisi	Pulmonik regürjitasyon
Aortik regürjitasyon	Triküspit regürjitasyon
Mitral regürjitasyon	Triküspit displazi

Kalp üfürümleri rutin olarak yoğunluk (ses yüksekliği), kardiyak döngüde zamanlama ve konum olarak tanımlanır. Bir kalp üfürümünün doğru tanımlanması, fizyolojik veya kalp hastalığına atfedilebilecek olası oluşumunun belirlenmesini kolaylaştırır (Campbell, 2013).

Üfürüm yoğunluğu; bir üfürümün şiddetini ifade eder (Campbell, 2013). Üfürümün yoğunluğu genellikle 6 kademeyle derecelendirilir (Nelson ve ark., 2003; Martin ve Corcogan, 2006; Ware, 2011) (Tablo 3). Bu derecelendirme üfürümü karakterize etmek için kullanılır (Nelson ve ark., 2003). Ancak subjektiftir ve kişiye göre farklılık gösterir (Mandese ve ark., 2017). Bu nedenle hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için kullanılmaz (Nelson ve ark., 2003; Pace, 2017).

Üfürümler ayrıca yüksek, orta veya düşük perdeli veya karışık frekanslı olarak da tanımlanabilir. Yüksek tiz üfürümler en iyi stetoskop diyaframıyla duyulurken, düşük frekanslı üfürümler en iyi çan ile duyulur (Sisson ve ark., 1999). Çoğu zaman, yüksek sesli üfürümler daha şiddetli hastalıklarla ilişkilidir. Ancak genel bir kural değildir,

çünkü üfürüm yoğunluğunu birkaç faktör etkilemektedir. Yüksek sesli üfürümler göğüs duvarı üzerinden diğer bölgelere yayılır. Bu nedenle tüm toraks, torasik giriş ve karotis arter alanları oskültasyona tabi tutulmalıdır (Ware, 2011).

Masum üfürümler yumuşak, sistoliktir, en iyi mitral veya aort kapaklarında duyulur ve genellikle düşük derecedir (derece 1) ve yayılmaz (Mandese ve ark., 2017). Genellikle yavru köpek ve kedilerde duyulurlar ve genellikle 3-6 aylıkken kaybolurlar (Mandese ve ark., 2017; Pace, 2017). Fizyolojik üfürümler oldukça sessiz olma eğilimindedir ve yoğunlukları (1-2 derece) düşüktür (Martin ve Corcogan, 2006; Mandese ve ark., 2017). Bunlar anemi veya ateşle ortaya çıkabilir (Martin ve Corcogan, 2006), tipik olarak altta yatan hastalığın çözülmesiyle düzelir (Mandese ve ark., 2017). Ayrıca, derin göğüslü ve / veya atletik olan sağlıklı köpeklerde de duyulabilirler (Martin ve Corcogan, 2006; Mandese ve ark., 2017). Altta yatan kalp rahatsızlığını göstermezler (Mandese ve ark., 2017).

Tablo 3. Üfürümlerin Ses Kuvvetine Göre Dereceleri (Sisson ve ark., 1999; Nelson ve ark., 2003; Martin ve Corcogan, 2006; Ware, 2011; Mandese ve ark., 2017; Pace, 2017'den modifiye edilmiştir).

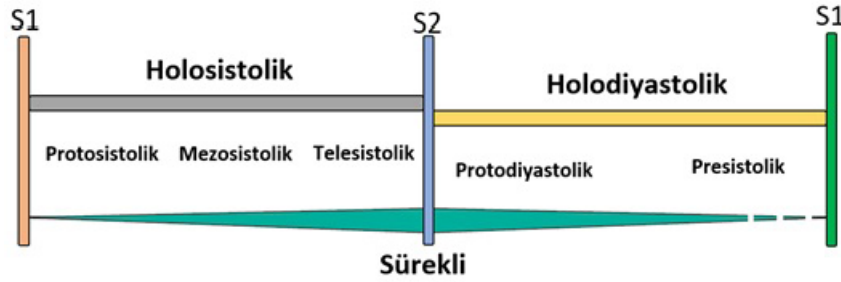
Yoğunluk	Derece	Üfürüm
Düşük	1	Sessiz bir odada birkaç dakika dinledikten sonra ancak algılanabilen ve duyulabilen, herkes tarafından işitilemeyebilen, lokalize kalp alanında ve geçici olabilen, çok yumuşak, çok hafif/en zayıf üfürüm.
	2	Deneyimli hekim tarafından birkaç saniye PMI üzerinde oskültasyonla kolayca/açıkça duyulabilen, sadece bir kapak üzerinde lokalize, yumuşak, hafif bir üfürüm.
Orta	3	Belirgin ve kolayca duyulabilen, diğer alanlara yayılabilen orta şiddette bir üfürüm.
	4	Göğüs duvarına çok iyi yayılan, birkaç bölgede dinlenebilen, palpe edilebilir bir prekordiyal titreşim olmayan, yüksek sesli bir üfürüm.
Yüksek	5	Palpe edilebilir prekordiyal titreşimli, ancak stetoskop göğüs duvarından çıkarıldığında duyulamayan yüksek sesli bir üfürüm.
	6	Prekordiyal titreşim eşliğinde stetoskop göğüs duvarına zar zor dokundurulduğunda veya hafif kaldırıldığında dahi duyulabilen çok yüksek sesli bir üfürüm.

Kedilerde fizyolojik kalp üfürümleri çok yaygındır (sağlıklı yetişkin kedilerin yaklaşık 1/3'ü veya %30-34) (Campbell, 2013; Pace, 2017). Ancak üfürümlerin derecesi sıklıkla sempatik tona göre değişkendir, bu nedenle "dinamik" terimi kullanılır ve derece bir aralık olarak verilir (Campbell, 2013). Yani tipik olarak, üfürüm, kalp atış hızı ne kadar yüksekse, üfürüm o kadar yükselir, sempatik uyarı zayıfladığında ve kalp atış hızı yavaşladığında üfürüm tamamen ortadan kalkabilir, ancak provokasyonla daha da yükselir. Örneğin, dinamik derece I – III / VI üfürüm, oskültasyon periyodu boyunca duyması güçten (derece I) hemen tanımlanabilene (derece III) kadar değişen bir yoğunluğa sahip bir üfürümü tanımlar. Bu nedenle, klinisyen hastayı ilk kez dinlediğinde bir üfürüm duyulabilir, ancak muayene sırasında kedi gevşerken üfürüm yumuşayabilir veya kaybolabilir (Campbell, 2013; Mandese ve ark., 2017). Ayrıca, kalp hastalığına bağlı klinik belirtiler gösteren kedilerin % 30-40'ında (Campbell, 2013) veya ekokardiyografi ile kalp hastalığı belirlenen kedilerin %16'sında kalp üfürümü yoktur (Pace, 2017). Üfürüm gözlenen kedilerin sadece yarısında ekokardiyografi ile kalp hastalığı tanısı konulmuştur (Pace, 2017). Bu nedenle kedilerde normal kalp oskültasyonu, kalp hastalığı olasılığını ortadan kaldırmaz (Campbell, 2013).

Üfürüm zamanlaması; Üfürümler, kalp döngüsü sırasındaki zamanlamalarına göre sistolik, diyastolik

veya sürekli tiplere ayrılabilir (Sisson ve ark., 1999). Üfürümün zamanlaması türbülansın üretildiği fonksiyonel mekanizmayı gösterir (Campbell, 2013). Sistolik üfürümler en yaygın olanıdır ve ventriküler sistol sırasında ortaya çıkar (Martin ve Corcogan, 2006; Hogan, 2008; Campbell, 2013). İlk kalp sesiyle veya sonrasında başlar ve ikinci kalp sesiyle veya daha önce biter (Sisson ve ark., 1999). Yani sistol sırasında S1 ve S2 arasında duyulan kalp üfürümüdür (Pace, 2017). Sistolik üfürümlerin nedenleri; atriyoventriküler kapak yetersizliği, soldan sağa şant, artmış akım (hipertiroidizm), aortik veya pulmonik stenoz, ventriküler septal defekt / atriyal septal defekt (genellikle duyulmaz) olarak sıralanabilir (Mandese ve ark., 2017).

Sistolik üfürümler erken (protosistolik), orta (mezosistolik) veya geç (telesistolik) sistolde veya sistol boyunca (holosistolik) ortaya çıkabilir (Häggström ve ark., 1995; Nelson ve ark., 2003; Ware, 2011). Üfürüm kalp seslerini gizlediğinde ise pansistolik olarak sınıflandırılabilir (Martin ve Corcogan, 2006). Diyastolik üfürümler genellikle erken diyastolde (protodiyastolik) veya diyastol boyunca (holodiyastolik) ortaya çıkar (Nelson ve ark., 2003). Bazen, diyastolün en sonunda bir üfürüm duyulur; bu zamanlama presistolik olarak adlandırılır (Häggström ve ark., 1995; Ware, 2011) (Şekil 5). Üfürümün zamanlaması üfürümün en yüksek olduğu anatomik konumla birleştirildiğinde üfürümün nedeni doğru bir şekilde teşhis edilebilir (Hogan, 2008).



Şekil 5. Üfürümlerin sınıflandırılması (Häggsström ve ark.,1995; Ware, 2011).

Sistolik üfürümler genellikle holosistoliktir veya orta sistoliktir. Bu üfürümleri ayırt etmek, özellikle deneyimsiz bir dinleyici için zor olabilir (Pedersen ve ark., 1999). Holosistolik üfürümler, semilunar kapaklardan anormal akışla ve atriyoventriküler kapak yetersizliği ve ventriküler septal defektli pansistolik üfürümlerle ilişkilidir (Martin ve Corcogan, 2006). Kedilerde genellikle parasternal bölgede yumuşak sistolik üfürümlerle duyulur. Bu üfürümler çok odaklı ve oldukça dinamik olabilir; üfürümün yoğunluğu (veya yüksekliği) önemli ölçüde değişebilir, hatta bazen bulunmayabilir (aralıklı üfürüm) (Hogan, 2008). Aort genişlemesi olan bazı kedilerde (Örn; hipertansiyonlu) duyulabilir bir üfürüm vardır. Dinamik sağ ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı, kedilerde ejeksiyon üfürümünün bir nedeni olarak sayılabilir (Rishniw ve ark., 2002). Kediler için, sistolik üfürümlerin çoğu hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) ve mitral kapağın sistolik anterior hareketine (SAM) bağlı oluşur (Campbell, 2013). Patolojik sistolik üfürümlerden olan mitral regürgitasyon üfürümü en iyi mitral kapak alanında ve sol apekte duyulur (Häggsström ve ark., 1995).

Diyastolik üfürümler, ventriküler diyastol sırasında duyulur (Campbell, 2013). Köpek ve kedilerde nadir görülür (Hogan, 2008; Campbell, 2013; Pace, 2017). Bu genellikle duyması çok zor bir üfürüm olmasına rağmen, zamanlaması nedeniyle ikinci kalp sesinden sonra başlar ve ilk kalp sesinden önce biter, yani S2 ve S1 arasında duyulur ve kendine özgü azalan bir sesi vardır (Sisson ve ark., 1999; Martin ve Corcogan., 2006; Campbell, 2013; Pace, 2017). Bakteriyel endokarditten kaynaklanan aort yetersizliği en yaygın nedenidir. Bazen konjenital malformasyon, pulmoner regurgitasyon, mitral stenoz, ventriküler septal defekt ile ilişkili prolaps veya dejeneratif aort kapak hastalığı da sebepler arasındadır (Naylor ve ark., 2001, Ware, 2011).

Sürekli üfürümler, sistol ve diyastol boyunca duyulan üfürümlerdir (Naylor ve ark., 2001, Ware, 2011). Yani, kalp döngüsü boyunca sürekli bir üfürüm vardır (Campbell, 2013; Pace, 2017). Sistolde başlar ve S2 boyunca diyastole devam eder. Patent duktus arteriosus, sürekli üfürümün en yaygın nedenidir (Naylor ve ark., 2001; Ware, 2011). Aort ile pulmoner arter arasındaki sürekli mevcut basınç farkı, patent ductus arteriosus'dan anormal derecede hızlı akış yarattığı için sürekliktir. Bununla birlikte, üfürüm sistol sırasında en yüksek seviyededir (basınç farkı en yüksek olduğunda) ve diyastolde daha sessiz hale gelir - yani kalp döngüsü sırasında artar ve azalır. Bu genellikle bir 'makine üfürümü' olarak adlandırılır (Martin ve Corcogan, 2006). Ses tünelden esen rüzgarı andırır (Mandese ve ark., 2017). Sol ventrikülün dilate olduğu mitral regürgitasyon olgularında, aortik pulmonik pencere ve merkezi arteriyovenöz şantlarda da duyulur (Naylor ve ark., 2001; Ware, 2011). Devam eden üfürüm, bir diyastolik üfürüm kombinasyonu ile taklit edilebilir, örn. aort yetersizliği olan subaortik stenoz (SAS) veya ikincil aort yetersizliği olan ventriküler septal defekt (Martin ve Corcogan, 2006).

Üfürüm konumu: Üfürümün yeri, türbülanslı kan akışının anatomik kökenini gösterir (Campbell, 2013). Üfürümün yeri veya noktası en yüksek sesle duyulduğu kalp kapakçık alanını ifade eder ve spesifik kapak lezyonunun tanımlanmasına yardımcı olur (Sisson ve ark., 1999; Mandese ve ark., 2017). Yayıldığı diğer alanlarda da duyulabilir. Üfürümler, üfürümden sorumlu olan kan akışı yönünde yayılır (Sisson ve ark., 1999). Üfürümün maksimum yoğunluk noktası sol veya sağ, apikal veya baziler olarak tanımlanır. Sol apeks doğrudan mitral kapak bölgesinin üzerindedir. Sol taban, pulmonik ve aort kapaklarının bölgesidir. Sağ tepe, triküspit kapağın

bölgesidir. Muayene sırasında stetoskopun kraniyodorsal hareketi ile üfürüm yoğunluğunun yumuşaması, üfürümün yerinin apeks olduğunu; üfürüm yoğunluğunun yükselmesi ise konumun tabanda olduğunu gösterir (Campbell, 2013). Kedilerde kalp üfürümleri genellikle sol veya sağ parasternum veya sternumda yer alır (Sisson ve ark., 1999; Hogan, 2008; Campbell, 2013).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde veteriner hekimlik alanında klinik pratikte teknolojik gelişmeler çok hızlı ilerlemektedir. Kalp hastalıklarının tanısı için de her gün sayısız yenilikler ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar bu gelişmeler doğru tanı ve tedavi seçeneklerine ışık tutuyor olsa da, kardiyak oskültasyon hala kalp damar hastalıklarının tanısındaki önemli yerini korumaktadır. Bununla birlikte kardiyak oskültasyon hekimin teşhis yetenekleriyle doğru orantılı bir yöntemdir. Ancak yeni nesil stetoskoplar, hastanın kalp atım sayısını bile ölçebilmekte ve kalp seslerini kayıt altına alabilmektedir. Bu nedenle teknolojik gelişmelere paralel olarak kardiyak oskültasyonun kalp hastalıklarının tanı ve tedavi takibinde hekimlerin temel muayene yöntemleri arasında yer almaya devam edeceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

Atkins, C. (2014). Cardiovascular Physical Examination. World Small Animal Veterinary Association World Congress, Cape Town, 2014.

Bakirel, U., & Ayvaz, Ö. (2019). Kalp Damar Bozuklukları. Altuğ, N. (Çeviri editörü). Köpek ve Kedilerin Klinik Hekimliği. 3. Baskı. Ankara, Türkiye: Güneş Kitabevleri; 2019. p.195-199.

Başoğlu, A. (1998). Veteriner İç Hastalıklarında Klinik Muayene. Konya, Türkiye: Bahçivanlar Basım

Bilal, T. (2011). Köpek ve Kedilerde Kardiyoloji, İstanbul, Turkey: Nobel Tıp Kitabevleri.

Campbell, F. E. (2013). Cardiac disease and examination. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings (WSAVA), New Zealand, 2013, 1-6

Gompf, R. E. (2008). The History and Physical Examination. In, Tilley LP, Smith FWK, Oyama MA, Sleeper MM, Editors. Manual of Canine and Feline Cardiology. 4 th ed. Saint Louis, USA: Saunders Elsevier; 2008. p.2-23.

Häggröm J., Kvart, C., & Hansson, K. (1995). Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. J Vet Intern Med, 9(2), 75-85.

Hogan, D.F. (2008). Cardiac examination and history. NAVC Clinician's Brief, 7, 49-53.

Keene, B. W., Smith, F. W. K., Tilley, L. P., & Hansen, B., (2014). Rapid Interpretation of Heart and Lung Sounds - E-Book: A Guide to Cardiac and Respiratory Auscultation in Dogs and Cats, 3 rd ed. Elsevier Health Sciences.

Kittleson, M. D, & Kienle, R. D. (1998). Small Animal Cardiovascular Medicine, 1 st ed. St. Louis: Mosby.

Mandese, W. W., & Estrada, A. H. (2017). The basic cardiology examination. Clinician Brief, 5, 91-98.

Martin, M., & Corcoran, B. (2006). Notes on Cardiorespiratory Diseases of the Dog and Cat, 2 nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing.

Naylor, J. M. L. M., Yadernuk, J., W. Pharr., & J. S. Ashburner. (2001). "An assessment of the ability of diplomates, practitioners, and students to describe and interpret recordings of heart murmurs and arrhythmia." J Vet Intern Med, 15(6), 507-515.

Nelson, O. L. (2003). Small Animal Cardiology. Saint Louis, USA: Butterworth-Heinemann.

Pace, C. (2017). How to maximise your auscultation technique. The Veterinary Nurse, 8(9), 512-515.

Pedersen, H. D., J. Häggström, T., Falk, T., Mow, L.H., Olsen, L., Iversen., & A. L. Jensen. (1999). Auscultation in mild mitral regurgitation in dogs: observer variation, effects of physical maneuvers, and agreement with color Doppler echocardiography and phonocardiography. J Vet Intern Med, 13(1), 56-64.

Rishniw, M., & Thomas, W. P. (2002). "Dynamic right ventricular outflow obstruction: a new cause of systolic murmurs in cats." J Vet Intern Med, 16(5), 547-552.

Sisson D. D., & Ettinger S.J. (1999). Examination of the Patient with Cardiovascular Disease-The Physical Examination. In, Fox PR, Sisson D, Moise NS, Editors. Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Co. 1999.pp. 46-64.

Ware, W. (2011). Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine. London, UK: Manson Publishing.