



Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Veteriner Fakültesi Dergisi

**Veterinary Journal of
Mehmet Akif Ersoy University**

Cilt/Volume 01 Sayı/Number 01 Yıl/Year 2016

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi

Cilt / Volume: 01 . Sayı / Number: 01 . 2016

Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University

Altı ayda bir yayımlanır / Published six monthly

ISSN 2458-9268

Sahibi

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Adına

Prof. Dr. Hakan ÖNER

Dekan

Editörler Kurulu / Editorial Kurulu

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Editör / Editor

Prof. Dr. Hakan ÖNER

Editör Yardımcıları / Co-Editors

Doç. Dr. Zafer ÖZYILDIZ (Editör Yardımcısı / Yazı İşleri Sorumlusu)

Doç. Dr. Asım KART (Editör Yardımcısı /Yabancı Dil Editörü)

Doç. Dr. Çağrı KARAKURUM (Editör Yardımcısı / Elektronik Dergi Koordinatörü)

Doç. Dr. Mehmet SARI (Editör Yardımcısı /İstatistik Editörü)

Yrd. Doç. Dr. Ömer Gürkan DİLEK (Editör Yardımcısı / Sekreteryası)

Uzm. Gürkan GÖÇER (Elektronik Dergi Teknik Sorumlusu)

Web dizayn, Sayfa Tasarımı ve Dizgi

Uzm. Yasemin KAYABAŞI

Yönetim Yeri

Adres / Address

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı

İstiklal Yerleşkesi 15030 BURDUR

Tel: 0248 213 2000/2010

Tüm hakları saklıdır. Bu Derginin tamamı ya da Dergide yer alan bilimsel çalışmaların bir kısmı ya da tamamı Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının yazılı izni olmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz.

E-posta: veterinerdergi@mehmetakif.edu.tr

Web Adresi: <https://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/vfd>

Baskı

Danışma Kurulu / Advisory Board

- Prof. Dr. Bayram Ali YUKARI, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. İbrahim TAŞAL, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Mahiye ÖZÇELİK METİN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootehni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Hülya TÜRÜTOĞLU, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKÇE, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Şule DEMİRCİ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Mustafa SAATCI, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootehni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Özlem ÖZMEN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Sırrı AVKİ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Hakan ÖNER, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. M. Doğa TEMİZSOYLU, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Özcan ÖZGEL, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Fatma KARAKAŞ OĞUZ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Jale ÖNER, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Mehmet KARACA, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Örsan GÜNGÖR, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. M. Numan OĞUZ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Ayhan ATA, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Orhan KANKAVİ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Mehmet KALE, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Ahmet GÖKCEN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Yakup YILDIRIM, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Prof. Dr. Yunus ÇETİN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Tülay BÜYÜKOĞLU, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Asım KART, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Çağrı KARAKURUM, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Firdes MOR, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Özen YURDAKUL, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Dilek ÖZTÜRK, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Özkan ELMAZ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootehni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Mehmet ÇOLAK, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootehni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Ramazan ADANIR, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Zafer ÖZYILDIZ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Ali Reha AĞAOĞLU, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Nuri MAMAK, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Ahmet AYDOĞAN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Mehmet SARI, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootehni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Kenan SEZER, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. M. Koray ALBAY, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Fatma KOCASARI, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Doç. Dr. Özgecan KORKMAZ AĞAOĞLU, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootehni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

Danışma Kurulu / Advisory Board

- Yrd. Doç. Dr. Afşin KÖKER, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Fulya TAŞCI, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Mesih KOCAMÜFTÜOĞLU, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Yusuf Sinan ŞİRİN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Sibel HASIRCIOĞLU, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Kürşad YİĞİTARSLAN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Emine KARAKURUM, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Cevat SİPAHİ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Özlem YILDIZ GÜLAY, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Özlem ŞENGÖZ ŞİRİN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Faruk PEHLİVANOĞLU, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Kadir Emre BUĞDAYCI, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Burcu Menekşe BALKAN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Halil YALÇIN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Yasin DEMİRASLAN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Savaş Volkan GENÇ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Gül ÇETİN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Aykut Asım AKBAŞ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Ahu DEMİRTAŞ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Erhan KEYVAN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Hıdır GÜMÜŞ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Ramazan YILDIZ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Duygu MUTLUAY, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Ömer Gürkan DİLEK, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Hale ERGİN, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. Şükrü GÜNGÖR, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*
- Yrd. Doç. Dr. İftar GÜRBÜZ, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Araştırma Makalesi / Research Articles

Kuzu ve Oğlaklarda Kriptosporidioziste Patolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgular ÖZMEN Ö, SERPİN N, JAMSHIDI K	7
Antalya Belediye Mezbahası'nda (An-Et) Kesilen Koyunlarda Karaciğer Trematodlarının Yaygınlığı ADANIR R, ÇETİN H	15

Sörvey Çalışma / Survey

Koyun ve Keçilerde Enzootik Nazal Adenokarsinom'da (ENA) Patolojik İncelemeler SERPİN N, ÖZMEN Ö	21
--	----

Derleme / Review

Hayvanlarda Defensinler ve Özellikleri ŞABABOĞLU E, TÜRÜTOĞLU H	29
Rift Vadisi Humması BİLGİLİ İ, MAMAK N	41
İnsan ve Hayvanlarda Diabetes Mellitus TOPSAKAL Ş, ÖZMEN Ö	47
Leptin Hormonu KAHRAMAN D, ŞAHİNDURAN Ş	59
Antioksidanlar KARABULUT H, GÜLAY MŞ	65

Olgu Sunumu / Case Report

A Case of Splenic Histiocytic Sarcoma in a Dog SAHİNDURAN S, ÖZMEN Ö, KUCUKER S	77
Bir Kedide Ekstramedüller Plazmasitom (EMP) Olgusu SERPİN N, ÖZMEN Ö, EREN BC	83
First Case of Enzootic Nasal Adenocarcinoma (ENA) in a Sheep in Turkey ÖZMEN Ö, SERPİN N	87

Yazım Kuralları	93
------------------------------	----

Kuzu ve Oğlaklarda Kriptosporidioziste Patolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgular

Özlem ÖZMEN¹, Nilay SERPİN¹, Keivan JAMSHIDI²

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Burdur

²Islamic Azad University, Gamsar, Branch, Tehran, Iran

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 01-04-2016

Makale Kodu: 5000183453

ÖZET

Kriptosporidiozis *Cryptosporidium spp.* tarafından oluşturulan zoonotik bir protozoon hastalığıdır. Neonatal dönemdeki ruminantlarda ishal ve yüksek morbidite ile seyreder. Bu çalışmanın materyalini ishal, iştahsızlık, depresyon, gelişim geriliği ve ölüm şikayetiyle getirilen ve yaşları 1-14 gün arasında değişim gösteren 10 kuzu ile 17 oğlak, toplam 27 hayvan oluşturdu. Bu çalışmada kriptosporidiozis saptanan kuzu ve oğlaklardaki makro ve mikro patolojik lezyonlar ile immunohistokimyasal bulgular değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Kuzu, Kriptosporidiozis, oğlak, patoloji.

PATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FINDINGS IN LAMBS AND KIDS WITH CRYPTOSPORIDIOSIS

ABSTRACT

Cryptosporidiosis is a zoonotic disease caused by the protozoan parasite *Cryptosporidium spp.* In newborn ruminants, cryptosporidiosis is characterized by diarrhea and high morbidity. Materials of this study consisted of 17 kids and 10 lambs totally 27 animals with diarrhea, anorexia, depression, growth retardation and death in 1-14 days old. In this study macroscopical and microscopical pathological lesions and immunohistochemical findings in lambs and kids with Cryptosporidiosis were evaluated.

Keywords: Cryptosporidiosis, kid, lamb, pathology.



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, TR 15030
Burdur TÜRKİYE



0248 213 21 70



ozlemozmen@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Neonatal dönemdeki küçük ruminantların ölüm sebeplerinin başında ishal ve buna bağlı hastalıklar gelir ve bu dönemdeki hastalık tablosu 'Neonatal Diyare Sendromu' olarak isimlendirilir. Kriptosporidiozisin kuzu ve oğlakların neonatal diyare sendromu etiolojisinde önemli bir ajan olarak rol aldığı bilinmektedir (1-3). *Cryptosporidium spp.*, insan ve hayvan hekimliğinde önemli olan ve omurgalı türlerde gastroenteritise sebebiyet veren apikompleks protozoon bir parazittir ve küçük ruminantlarda yüksek prevalansa sahiptir (4-6). Kriptosporidiosis; birçok evcil ve yabani hayvanın yanı sıra insan, balık, kuş ve sürüngenlerde enfeksiyona sebep olur (7,8). Bu hastalık özellikle AIDS hastalarında ve immün sistemi deprese kişilerde ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilir (9-11). Memelilerde mide-bağırsak kanalının yanı sıra solunum sistemi yüzey epitelinde de yerleşim gösterebilir (12,13). Hücre içi bir protozoon olan *Cryptosporidium* ilk kez 1907 yılında tanımlanmıştır (14). *Cryptosporidium*'un en az 22 türü olduğu bilinmesine rağmen, konak predileksiyonu, parazit morfolojisi veya enfeksiyon yerine göre isimlendirilmiş sadece 13 türü kabul edilmektedir (15). *Cryptosporidium parvum* insanlar da dahil tüm memeli hayvanlarda en çok bildirilen türdür (16,17). Etkenler konakçıda 2-6 μm ve çapında hücre membranıyla çevrili vakuoller içinde gözlenir (12).

Zoonoz bir enfeksiyon olan kriptosporidiosis, hayvanlarla teması olan insanlara doğrudan bulaşabildiği gibi kontamine yiyecek, içecek ve su tüketimiyle de bulaşabilir (9). Kriptosporidiosis dünya çapında yaygın bir hastalıktır (18-20).

Bu çalışmada 1-14 günlük kuzu ve oğlaklarda saptanan kriptosporidiosis olgularında patolojik ve immünistokimyasal bulguların incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın materyalini ishal, iştahsızlık, depresyon, gelişim geriliği ve ölüm şikayetiyle Anabilim Dalımıza getirilen ve yaşları 1-14 gün arasında değişen 10 adet kuzu ile 17 adet oğlak toplam 27 hayvan oluşturdu. Hastalıkların kesin tanısının konulabilmesi için hayvanların tümünün nekropsi ve histopatolojik yoklamaları yapıldı.

Nekropsi sırasında tüm hayvanların bağırsak içerikleri alınarak *Cryptosporidium spp.* etkenlerinin varlığı için Karbol fuksin ile boyanarak 100x objektif altında immersiyon yağı damlatılarak incelendi. Tüm organlardan ve özellikle bağırsaklardan alınan doku örnekleri %10'luk formaldehid içerisinde tespit edildi. Rutin Patoloji prosedüründen geçirilen dokular parafine bloklandı. Bloklardan rotary mikrotom ile 5 μm kalınlığında alınan kesitler, hematoksilin-eozinle (HE) boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

İmmunohistokimyasal incelemeler için parafin bloklardan 5 μm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara çekilerek 1 gece kurumaya bırakıldı. Deparafinize ve rehidrete edilen kesitler nonspesifik zemin boyamasını önlemek için % 0,5'lik hidrojen peroksit-metilen solüsyonunda 10 dakika inkübe edildi. Ardından 0.01M (pH 6.0) sitrat tampon solüsyonunda 5'er dakikadan iki kez toplam 10 dakika mikrodalga fırında kaynatıldı. Daha sonra normal serum ile 10 dakika inkübe edildi. Fazla serum uzaklaştırıldıktan sonra kesitler kriptosporidium etkenleri için *Cryptosporidium* [Novo Castra (NCL-Crypto), Newcastle- UK] primer serumu ile 25°C'de 60 dakika inkübe edildi. PBS ile iki kez yıkandıktan sonra biotinli sekonder antikor ile 10 dakika inkübe edildikten sonra PBS ile iki kez yıkandı ve streptoavidin biotin peroksidaz ile 10 dakika inkübe edildi. Ardından kromojen olarak DAB (3,3' diaminobenzidine) ile ve sonrasında Mayer's

hematoksilen ile boyandı. Dehidrate edilen kesitler lamel ile kapatılarak mikroskop altında incelendi.

BULGULAR

Mortalite oranı % 30-50 arasında değişiyordu ve birden fazla etkenin bulunduğu olaylarda oran yüksek olarak saptandı. Hijyen ve yönetim morbidite ve mortalite oranları üzerinde oldukça önemli faktörlerdi. Kriptosporidiumlar en erken üç günlük yavrularda saptandı. Hasta sahipleri ishalleri kuzu

gözlendi. Abdominal şişkinlik sık gözlenen bulgulardandı. Karın boşluğu açıldığında bağırsakların sarımsı renkli sulu bir içerik ve gaz ile şişkinleştiği dikkati çekti (Resim 1). Mezenteriyel damarlar hiperemikti. Özellikle yeyunum ve ileum serozalarında ödem gözlendi. Mezenteriyel lenf düğümlerinin büyümüş ve kesit yüzleri ödemliydi. Bazı hayvanlarda dışkı sindirilmemiş süt ve mukus ile bağırsak mukozasında kanamalar dikkati çekti. Kanamalara birçok hayvanda abomazumda da rastlandı.



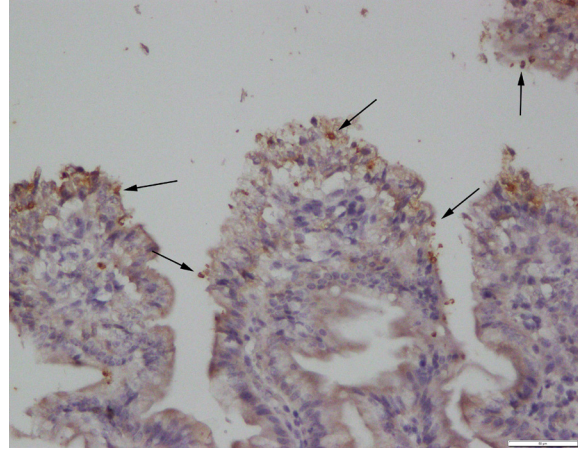
ve oğlakların hastalıkları süresince depresif ve emmede isteksiz olduklarını ifade ettiler. En belirgin klinik semptomlar dehidrasyon, tenesmus, karın şişkinliği, hipotermi ve ölümdü. Kriptosporidiozis olaylarında sulu ve sarımsı -yeşil bir ishal en belirgin bulguydu. Nekropsisi sırasında hayvanların dehidre olduğu ve anüs bölgesinin sarımsı renkli ve sulu kıvamlı bir dışkı ile kirlenmiş olduğu

Resim 1: Kriptosporidiozisli bir oğlağın bağırsaklarının nekropsideki görünümü.

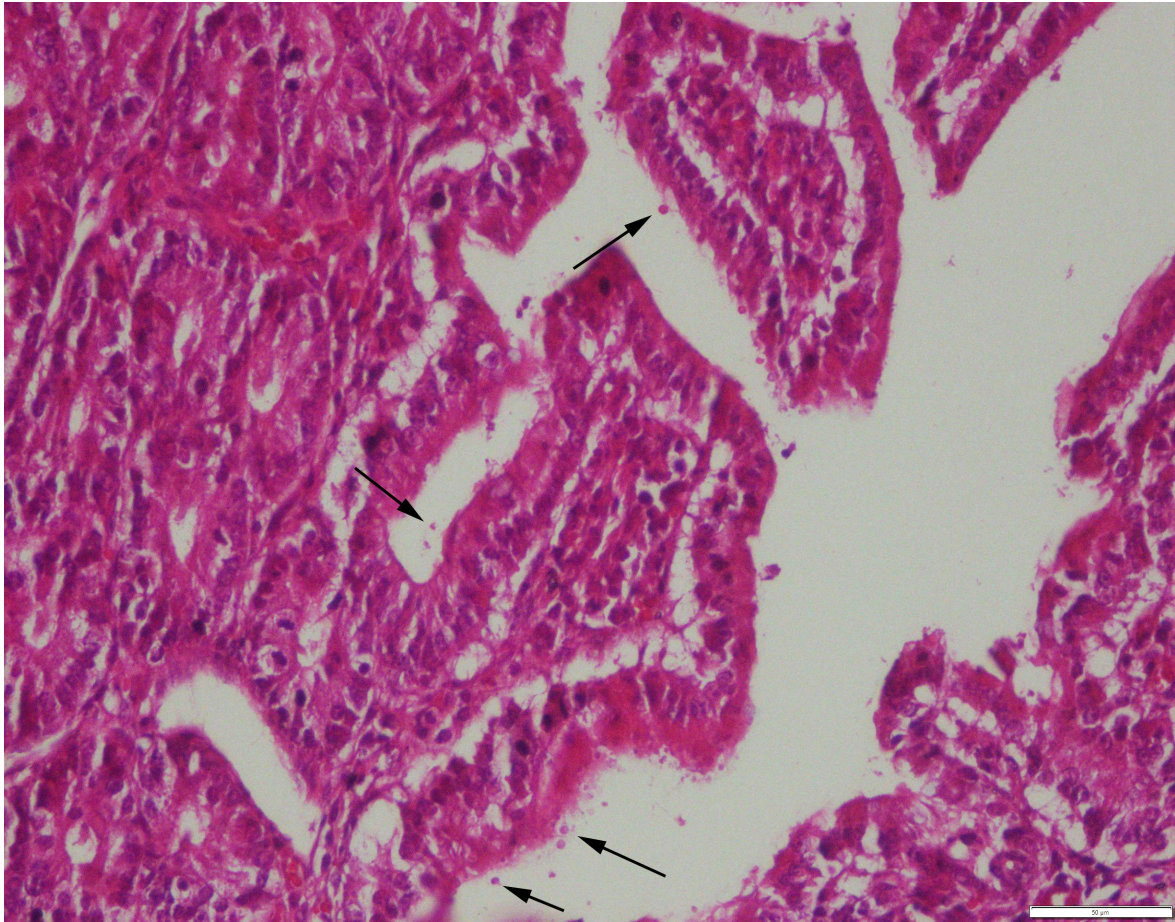
Mikroskopik olarak en belirgin lezyonlar damarlarda hiperemi, submukozada ödem, deskuamasyon, erozyon, ülserler ve mukozada yangısal hücre infiltrasyonlarıydı ve bu bulgular incelenen bütün hayvanlarda göz-

lendi. Bağırsak mukozasında mukus artışı sık gözlenen bulgulardandı. Bağırsakların mikroskopik incelemesinde villusların kütleştiği ve yer yer kaynaştığı dikkati çekti. Epitel hücrelerine yapışık şekilde mukozal yüzeyi kaplayan çok sayıda etkene rastlandı (Resim 2). Yer yer epitel hücrelerinin deskuame olarak döküldüğü gözlemlendi. Kriptosporidial enterit olaylarında özellikle şiddetli olaylarda epitel hücrelerinin parçalandığı ve oosistlerin lümeninde serbest hale geldiğine sıklıkla rastlandı. Kriptosporidiozis en fazla yerleştiği bağırsak bölümünün ileum olduğu gözlemlendi. Villöz atrofinin yanı sıra Lieberkühn kript epitellerinde hipertrofi saptandı. Propria mukozada yaygın yangısal hücre infiltrasyonlarına rastlandı.

İmmunohistokimyasal incelemede ince bağırsak epitellerine tutunmuş halde ve serbest şekilde kriptosporidium etkenleri kahverengi boyalı şekilde gözlemlendi (Resim 3).



Resim 3: *Cryptosporidium parvum* etkenlerinin (oklar) immunohistokimyasal olarak boyandıktan sonraki görünümü, Streptavidin biotin peroksidaz metodu, Bar=50 µm.



Resim 2: *Cryptosporidium parvum* (oklar) etkenlerinin bağırsaklarda yerleşiminin mikroskopik görünümü, HE, Bar=50 µm.

TARTIŞMA

C. parvum, genellikle etken olarak 1-2 haftalık kuzu ve oğlaklarda ishale ve ölümlere sebep olur. İshal şiddetli, sulu ve sarımsı renktedir. Dışkıda sindirilmemiş süt, kan, fibrin ve mukus bulunabilir. Orta şiddette dehidrasyon, hafiften orta şiddete kadar değişebilen depresyon, tenesmus ve hafif ateş sık gözlenen bulgulardandır. Kronik enfekte yavrularda zayıflama şekillenir. Hastalık tipik olarak yüksek morbidite ve düşük mortalite ile seyreder. Komplike olmayan olayların çoğu 6-10 gün içerisinde iyileşir ancak otoreenfeksiyonlar sık gözlenir (7,8,17). Benzeri klinik semptomlar bu çalışmada kriptosporidial enteritis olaylarında gözlemlendi. Morbidite ve mortalite oranları çoğu olayda oldukça yüksek bulundu ve şiddetli klinik semptom gösteren hayvanlar arasında mortalite oranı yüksek olarak tespit edildi. Bu olayın muhtemel sebebi hijyenik kurallara uyulmaması ve değişik yaştaki hayvanların aynı sürü içinde yetiştirilmesi olarak saptandı. Yaşlı hayvanlar yavrular için taşıyıcı görevi üstleniyorlardı.

Cryptosporidium spp. bağırsak epitelinde mikrovillusları enfekte eder ancak sitoplazmanın içine girmez. Organizmanın etrafında konakçı tarafından bir membran oluşturur ve bu onu antibiyotiklerin etkisinden korur. Koksidiyal oositlerin tersine *C. parvum* oositleri dışkıya geçtiklerinde zaten sporlanmışlardır ve infektiftirler (7,8). Bu çalışmada saptanan bulgular önceki çalışmalarla büyük oranda benzerlik gösterdi. Kriptosporidiumların çoğu intestinal epitel hücrelerine tutunmuş şekilde bazıları ise lümeninde serbest haldeydi. Bağırsak epitellerinde deskumasyon ile propria mukozada yangısal hücre infiltrasyonlarına rastlandı.

Bulaşma bir hayvanın sporlanmış oositleri ağız yoluyla almasıyla oluşur. Enfeksiyon villus atrofisine ve kript hücre hiperplazisine yol açar. İshal malabsorbsiyon ve

maldigesyon ve artmış sekresyon nedeniyle şekillenir (7,8). Bu çalışmada incelenen olaylarda hastalık genellikle çok şiddetli ve akut bu nedenle villus atrofisi ve kript hücre hiperplazisi gibi kronik değişikliklere pek rastlanmadı. *Cryptosporidium* ile şiddetli enfekte hayvanlarda villusların tamamen bu organizmalar ile kaplı oldukları histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak belirlendi. İshal sonucu şekillenen dehidrasyon en önemli ölüm sebebiydi.

Kriptosporidiosis neonatal ruminantların önemli problemlerindedir. *C. parvum* buzağı, kuzu ve oğlaklarda neonatal enteritislerin önemli etiyolojik faktörlerinden birisidir ve ekonomik kayıpların direkt veya indirek sebeplerindedir (19,21). Angus ve ark. (18) kriptosporidiosis İngiltere’de buzağılarda ishale sebep olan ikinci önemli ajan olduğunu rapor etmiştir. Kuzular arasında salgınlar sporadik olarak şekillenmesine rağmen mortalite yüksek olabilir. *C. parvum* konakçı spesifik değildir buzağılardan atılan oositler aynı çevrede otlayan kuzular tarafından alındığında da enfeksiyon oluşturabilirler. Buzağılarda neonatal ishallerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır ancak kuzu ve oğlakların neonatal enteritlerindeki çalışmalar nispeten kısıtlıdır (19,22-24). Etiyolojik faktörler ile ilgili incelemeler sınırlıdır (25,26). Bu çalışma da göstermiştir ki kriptosporidiosis neonatal enteritisli kuzu ve oğlaklarda da önemli etkenlerden birisidir. Bu hastalık koyun ve keçi endüstrisinde önemli kayıplara sebep olmaktadır. *C. parvum* küçük ruminantların neonatal enteritislerinde özellikle hijyenik faktörlere uyulmayan ve kalabalık çiftliklerde önemli bir etiyolojik faktör olarak tespit edildi.

Abomasal kanamalar bu çalışmada büyükün kriptosporidial enteritisli hayvanlarda gözlemlendi. Bu durumun muhtemel sebebinin olaylara karışan *E. coli* gibi diğer bakteriyel

enfeksiyonlar sonucunda olabileceği düşünüldü. Fakat *C. parvum* olaylarında bu bulgu sıklıkla dikkati çekti. Kanamalara ilaveten kriptosporidiozis olaylarında hiperemi ve ödem sürekli gözlemlendi.

Bu çalışmanın sonucunda *C. parvum*'un neonatal kuzu ve oğlak ishallerinde önemli bir etken olduğu gözlemlendi. *Cryptosporidium* oosistlerinin taze dışkıının natif muayenesi ile saptanabileceği ancak Carbol-fuchsin boyalı preparatlarda daha kolay saptanabileceği gözlemlenmiş özellikle hastalığın hızlı teşhisinde boyamanın önemli olduğu görüldü. Histopatoloji ve immunohistopatolojinin teşhisi doğrulamakta kullanılabilecek diğer metotlar olduğu gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Dumanlı N, Karaer Z. Veteriner Protozooloji, p. 155, Ankara: Medisan; 2010.
2. Tzanidakis N, Sotiraki S, Claerebout E, Ehsan A, Voutzourakis N, Kostopoulou D, Stijn C, Vercruyse J, Geurden T. Occurrence and molecular characterization of *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. in sheep and goats reared under dairy husbandry systems in Greece. *Parasite*. 2014;21:45.
3. Wilhelm CL, Yarovsky F. Apicomplexan infections in the gut. *Parasite Immunol*. 2014; 36:409–20.
4. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. *Cryptosporidium* pathogenicity and virulence. *Clin Microb Rev*. 2013; 26(1):115-34.
5. Wang R, Li G, Cui B, Huang J, Cui Z, Zhang S, Dong H, Yue D, Zhang L, Ning C, Wang M. Prevalence, molecular characterization and zoonotic potential of *Cryptosporidium* spp. in goats in Henan and Chongqing, China. *Exp Parasitol*. 2014; 142:11–6.
6. Romero-Salas D, Alvarado-Esquivel C, Cruz-Romero A, Aguilar-Domínguez M, Ibarra-Priego N, Merino-Charrez JO, Pérez de León AA, Hernández-Tinoco J. Prevalence of *Cryptosporidium* in small ruminants from Veracruz, Mexico. *BMC Vet Res*. 2016; 12 (14): 1-6.
7. Van Kruiningen HJ. Gastrointestinal system. In: Carlton WW, McGavin DV, editor. Thomson's Special Veterinary Pathology. p.44-45. Missouri: Mosby Publishing; 1995.
8. Jones TC, Hunt RD, King NW. Diseases due to protozoa. In: Jones TC, Hunt RD, King NW, editors. *Veterinary Pathology*, p.575-581. Pennsylvania: Williams & Wilkins Company; 1997.
9. Fayer R. *Cryptosporidium*: a water-borne zoonotic parasite. *Vet Parasitol* 2004; 126(1-2): 37-56.
10. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(1): 145-54
11. Rossle NF, Latif B. *Cryptosporidiosis* as threatening health problem : a review. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3:916–24.
12. Milli ÜH, Hazıroğlu R. Veteriner Patoloji, p.137. Ankara: Medipres; 2000.
13. Thompson RC, Olson ME, Zhu G, Enomoto S, Abrahamsen MS, Hijjawi NS. *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis. *Adv Parasitol*. 2005;59:77–158
14. Fahey T. *Cryptosporidiosis*. Primary Care Update for OB/GYNs 2003; 10(2): 75-80
15. Morgan U, Weber R, Xiao L, Sulaiman I, Thompson RC, Ndiritu W, Lal A, Moore A, Deplazes P. Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from human immunodeficiency virus-infected

- individuals living in Switzerland, Kenya, and the United States. *J Clin Microbiol.* 2000; 38:1180–3.
16. Current WL, Garcia LS. Cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev.* 1991; 4:325–58.
17. Santín M. Clinical and subclinical infections with *Cryptosporidium* in animals. *N Z Vet J.* 2013; 61: 1–10.
18. Angus KW, Appleyard WT, Menzies JD, Campbell I, Sherwood D. An outbreak of diarrhoea associated with cryptosporidiosis in naturally reared lambs. *Vet. Rec.* 1982; 110:129-130.
19. Graaf DC, de Vanopdenbosch E, Ortega-Mora LM, Abbasi H, Peeters JE. A review of the importance of cyrptosporidiosis in farm animals. *Int J Parasit.* 1999; 29:1269-87.
20. Li P, Caib J, Caia M, Wua W, Li C, Lei M, Xua H, Fenga L, Maa J, Fenga Y, Xiaoc L. Distribution of *Cryptosporidium* species in Tibetan sheep and yaks in Qinghai, China. *Vet Parasitol.* 2016; 215:58–62.
21. Ye J, Xiao L, Wang Y, Wang L, Amer S, Roellig DM, Guo Y, Feng Y. Periparturient transmission of *Cryptosporidium xiaoi* from ewes to lambs. *Vet Parasitol.* 2013;197: 627–633.
22. Naylor JM. Diarrhea in neonatal ruminants. In: Smith BP, editor. *Large Animal Internal Disease.* p. 348-353. Missouri: Mosby Publishing; 1990.
23. Xiao L, Herd RP. Infection patterns of *Cryptosporidium* and *Giardia* in calves. *Vet Parasitol.* 1994;55: 257-62.
24. O’Handley RM, Cockwill C, McAllister TA, Jelinski M, Morck DW, Olson ME. Duration of naturally acquired giardiasis and cryptosporidiosis in dairy calves and their association with diarrhoe. *JAVMA.* 1999; 214: 391-6.
25. Collinet-Adler S, Babji S, Francis M, Kattula D, Premkumar PS, Sarkar R, Mohan VR, Ward H, Kang G, Balraj V, Naumova EN. Environmental factors associated with high fly densities and diarrhea in Vellore, India. *Appl Environ Microbiol.* 2015; 81(17):6053–8.
26. Maurya PS, Rakesh RL, Pradeep B, Kumar S, Kundu K, Garg R, Ram H, Kumar A, Banerjee PS. Prevalence and risk factors associated with *Cryptosporidium* spp. infection in young domestic livestock in India. *Trop Anim Health Prod.* 2013; 45:941–6.

Antalya Belediye Mezbahası'nda (An-Et) Kesilen Koyunlarda Karaciğer Trematodlarının Yaygınlığı

Ramazan ADANIR¹, / Hakan ÇETİN²

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Burdur

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Burdur

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 04-04-2016

Makale Kodu: 5000183540

ÖZET

Bu araştırma, Haziran 2004-2005 tarihleri arasında Antalya Belediye Mezbahasında (An-Et) kesilen koyunlarda karaciğer trematodlarının yaygınlığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırma süresince 1421'i bir yaşından küçük, 926'sı bir yaşından büyük, 1538'si erkek, 809'u dişi toplam 2347 koyunun karaciğeri kesim sonrasında incelenmiş ve koyunların 684 (%29.1)'ü, karaciğer trematodları ile enfekte bulunmuştur. İncelenen karaciğerlerin 579 (%24.6)'unda *Dicrocoelium dendriticum*, 187 (%7.9)'sinde *Fasciola hepatica*, 9 (%0.3)'unda *F. gigantica* tespit edilmiştir. Enfeksiyon oranı bir yaşından büyüklerde %44.3 (411/926), bir yaşından küçüklerde %19.2 (273/1421) olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkeklerin %26.3 (406/1538)'ü, dişilerin %34.3 (278/809)'ü enfekte bulunmuştur. Enfeksiyona en fazla Eylül en az Mayıs ayında rastlanmıştır. İmha edilen 23 karaciğerin 17'sinde sadece *D.dendriticum*, 4'ünde *D. dendriticum*+*F.hepatica* ve 2'sinde *D. dendriticum*+ *F. gigantica* tespit edilmiştir. Minimum ve maximum parazit sayıları *D. dendriticum*'da 465- 3670, *F. hepatica*'da 2-9, *F. gigantica*' da 1-4 olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer trematodları, yayılış, koyun.

Prevalence of Liver Flukes in Sheep Slaughtered in Antalya Abattoir

ABSTRACT

This study was carried out to determine the prevalence of liver flukes in sheep slaughtered during the period of June 2004-2005 in Antalya Municipality Abattoir. Out of 2347 sheep, 1421 of the sheep were younger than one year and 1538 were male. Six hundred and eighty four (29.1%) sheep were found to be infected. The prevalence rates of *D. dendriticum*, *F.hepatica* and *F. gigantica* were 24.6%, 7.9% and 0.3% in sheep respectively

Infection rates according to gender were 26.3% for males and 34.3% for females. The rate of infection was found to be higher in sheep older than one year old. Infection was found at most in September at least in May. The mixed infections observed that caused by two species. *Dicrocoelium dendriticum*+*F.hepatica* was detected in 4 livers, *D. dendriticum*+*F. gigantica* in 2 livers. The maximal and minimal numbers of the *D. dendriticum*, *F. hepatica*, *F. gigantica* in an animal were 465- 3670, 2-9, 1-4 respectively.

Keywords: Liver flukes, prevalence, sheep.

15.Ulusal Parazitoloji Kongresi'nde (18-23 Kasım 2007, Kayseri-Ürgüp) sunulmuştur.



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, TR 15030 Burdur TÜRKİYE



0248 213 21 33



radanir@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Evcil ruminantların karaciğer trematodları, verim kayıplarına ve enfekte karaciğerlerin imhası nedeniyle önemli ekonomik kayıplara sebebiyet vermeleriyle dünyada ve ülkemizde önemli bir parazit grubunu oluşturmaktadır. Enfekte hayvanlarda genel durum bozukluğu, ödem, anemi, halsizlik gibi semptomlar dikkat çekicidir. Hayvanlarda safra kanallarının genişlediği safra kesesinin safra ile dolduğu, zamanla fibrosis ve sirozun gelişerek karaciğerlerin sertleştiği ve güçlkle kesildiği belirtilmektedir (9,11,16,20). Özellikle *F.gigantica*'nın değişik büyüklüklerde hematomlar oluşturduğu bildirilmektedir (9). Trematodların karaciğerde meydana getirdiği tahribata bağlı olarak kilo kaybı, süt veriminde azalma, yapağı kalitesinde düşme görülürken, enfekte karaciğerlerin tam veya kısmi imhası da ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Karaciğerdeki nekrotik odaklar *Clostridium* gibi anaerob bakterilerin üremesi için uygun ortamlar oluşturmaktadır (6,9,11,14).

Özyer (15), Adana'da karaciğer trematodları ve kist hidatik nedeniyle oluşan maddi kaybın 45.556 Amerikan Doları olduğunu belirtmiştir. Özer ve ark. (14), Elazığ'da 1996 yılında değişik parazitler nedeniyle tam veya kısmi karaciğer imhası sonucu günlük 25.546.000 Türk Lirası ekonomik kaybın meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Türkiye'de koyunlarda karaciğer trematodları ile ilgili yapılan araştırmalar sonucunda distamatosisten sorumlu etkenlerin *F. hepatica*, *F. gigantica* ve *D. dendriticum* olduğu ve geniş bir yayılış alanına sahip oldukları ifade edilmiştir (2, 3, 4, 5,7, 8, 9, 15, 20, 21).

Bu araştırma, Antalya Belediye Mezbahasında (An-Et) kesilen koyunlarda karaciğer trematod türlerini ve bunların yayılış oranlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Haziran 2004-2005 tarihleri arasında, Antalya Belediye Mezbahasında (An-Et) kesilen toplam 2347 koyun üzerinde yürütülmüştür. Bu amaçla, 1421'i bir yaşından küçük, 926'sı bir yaşından büyük, 1538'si erkek, 809'u dişi koyunun karaciğeri kesim sonrasında incelenmiştir. Araştırma süresince, düzenli olarak haftada bir gün mezbahaya gidilerek kesimi yapılan koyunların karaciğerleri safra kanallarına yapılan kesitlerle ve safra keselerine bakılarak karaciğer trematodları yönünden muayene edilmiştir.

Çalışma süresince ayrıca, safra kanalları aşırı derecede kalınlaşmış ve fibrosis şekillenmiş karaciğerlerden 23'ü trematodların identifikasyonu ve parazit sayımı için laboratuara getirilerek safra kanallarına dik kesitler yapıp trematodlar yönünden incelenmiştir. Daha sonra karaciğerler küçük parçalara ayrılıp ılık suda bekletildikten sonra elle sıkılarak parazitler dışarı çıkarılmıştır. Karaciğer safra yollarında kalması muhtemel trematodlar için karaciğer parçaları 37 °C'lik etüvde ılık fizyolojik tuzlu suda bir saat bekletilip, tekrar elle sıkılarak tüm parazitlerin dışarı çıkmaları sağlanmıştır (9,10,16). Toplanan trematodların tür teşhisleri, konuyla ilgili literatürler (9,16) doğrultusunda binokuler ışık mikroskobunda yapılmıştır. Sayıca çok olan trematodların sayımında örnekleme metodu kullanılmıştır (10).

BULGULAR

Araştırma süresince, incelen toplam 2347 koyunun 684 (%29.1)'ü, karaciğer trematodları ile enfekte bulunmuştur. İncelenen karaciğerlerin 579 (%24.6)'unda *D. dendriticum*, 187(%7.9)'ünde *F. hepatica*, 9(%0,3)'ünde *F. gigantica* tespit edilmiştir (Tablo.1).

Tablo.1. Enfeksiyondan sorumlu türlerin cinsiyete göre dağılımı

BYHS		D. dendriticum				F. hepatica				D. dendriticum + F. hepatica				D. dendriticum + F. gigantica			
♂	♀	♂	%	♀	%	♂	%	♀	%	♂	%	♀	%	♂	%	♀	%
1538	809	292	18,9	196	4,2	65	4,2	40	4,9	44	2,8	38	4,6	5	0,3	4	0,4
2347		488		20,7		105		4,4		82		3,4		9		0,3	

BYHS: Bakısı yapılan hayvan sayısı.

Enfeksiyon oranı bir yaşından büyüklerde %44,3 (411/926), bir yaşından küçüklerde %19,2 (273/1421) olarak saptanmıştır (Tablo.2).

Cinsiyete göre ise, erkeklerin %26,3 (406/1538)'ü, dişilerin %34,3 (278/809)'ü enfekte bulunmuştur (Tablo.2).

Laboratuara getirilen 23 karaciğerin 17'sinde sadece *D. dendriticum*, 4'ünde *D. dendriticum*+*F. hepatica* ve 2'sinde *D. dendriticum*+*F. gigantica* tespit edilmiştir. Minimum ve maksimum parazit sayıları *D. dendriticum*'da 465- 3670, *F. hepatica*'da 2-9, *F. gigantica*' da 1-4 olarak tespit edilmiştir.

Enfeksiyona, en fazla Eylül en az Mayıs ayında rastlanmıştır (Tablo.2).

TARTIŞMA

Türkiye'nin değişik bölgelerinde koyunlarda karaciğer trematodlarının yayılışı ile ilgili yapılan birçok araştırmada (2,5,10,17,20) *D. dendriticum*, *F. hepatica* ve *F. gigantica*'ya rastlanıldığı bildirilmiştir. *Dicrocoelium dendriticum*'un da *F. hepatica* ve *F. gigantica*'ya oranla daha geniş bir yayılışa sahip olduğu kaydedilmiştir (2,6,9,21).

Bu araştırmada tespit edilen %29,1 genel enfeksiyon oranı, Özyer (15), Altaş ve ark. (2) ile Aydenizöz ve Yıldız (3)'ün, bildirdikleri oranlardan yüksek, yapılan diğer araştırmalardaki (5,10,17) genel enfeksiyon oranlarından düşük bulunmuştur.

Tablo.2. Trematodların ay cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Aylar	BYHS	EHS	♂				♀				<1				1>			
			%	HS	EHS	%	HS	EHS	%	HS	EHS	%	HS	EHS	%			
Haz.04	185	67	36,2	103	46	44,6	82	21	25,6	126	25	19,8	59	42	71,1			
Tem.04	56	16	28,5	46	16	34,7	10	0	0	45	9	20	11	7	63,6			
Ağu.04	149	29	19,4	107	21	19,6	42	8	19	84	16	19	65	13	20			
Eyl.04	296	127	42,9	183	67	36,6	113	60	53	177	57	32,2	119	70	58,8			
Eki.04	175	52	29,7	113	41	36,2	62	11	17,7	105	27	25,7	70	25	35,7			
Kas.04	142	40	28,1	101	36	35,6	41	4	9,7	111	23	20,7	31	17	54,8			
Ara.04	195	57	29,2	89	24	26,9	106	33	31,1	98	16	16,3	97	41	42,2			
Oca.05	105	24	22,8	75	11	14,6	30	13	43,3	49	5	10,2	56	19	33,9			
Şub.05	163	47	28,8	124	35	28,2	39	12	30,7	38	1	2,6	125	46	36,8			
Mar.05	286	76	26,5	181	37	20,4	105	39	37,1	186	44	23,6	100	32	32			
Nis.05	220	78	35,4	162	47	29	58	31	53,4	108	7	6,4	112	71	63,3			
May.05	375	71	18,9	254	25	9,8	121	46	38	294	43	14,6	81	28	34,5			
Toplam	2347	684	29,1	1538	406	26,3	809	278	34,3	1421	273	19,2	926	411	44,3			

BYHS: Bakısı yapılan hayvan sayısı, HS: Hayvan sayısı, EHS: Enfekte hayvan sayısı

Dicrocoelium dendriticum'a Zeybek (21), Samsun'da %55.6, Özer ve ark.(14), Elazığ'da %45.49, Handemir (10), Konya'da %29.76, Vuruşaner ve ark. (20), İstanbul'da, Gargılı ve ark.(7), Trakya'da %23.52, %21, Aydenizöz ve Yıldız (3), Kırıkkale'de %15.55, Gıcık ve ark (8), Kars'ta %41 ve Altaş ve ark.(2), Şanlıurfa'da %5.09, Biçek ve Değer (4), Tatvan'da %68,6 oranlarında rastladıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise, Antalya'da tespit edilen oran %24.6 olarak bulunmuştur.

Yine bu çalışmada %7,9 olarak bulunan *F. hepatica*'nın yayılış oranı, birçok çalışmada (4,8,10,17,21) bulunan sonuçlardan daha düşük olurken, Vuruşaner ve ark.(20), Gargılı ve ark.(7), Aydenizöz ve Yıldız (3), Altaş ve ark. (2)'nin bulduğu sonuçlardan daha yüksek bulunmuştur.

Fasciola gigantica'ya Zeybek(21), Samsun'da %0.06, Handemir (10), Konya'da %0,23, Vuruşaner ve ark. (20), İstanbul'da, %0.1, Altaş ve ark. (2), Şanlıurfa'da %0.52, Biçek ve Değer (4), %10.8 oranlarında rastladıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, *Fasciola gigantica*'nın yaygınlığı %0.3 olarak tespit edilmiştir.

Yine bu çalışmada tespit edilen %3.4 *D. dendriticum*+*F.hepatica* mix enfeksiyon oranı, Toparlak ve Gül (17), Handemir (10), Gıcık ve ark. (8)'nin bildirdiği oranlardan düşük, Aydenizöz ve Yıldız (3)'in , bildirdiği %0.43 oranından yüksek bulunmuştur. Ayrıca %0,3 oranıyla *D. dendriticum*+ *F. gigantica* mix enfeksiyonuna rastlanmış ve bu oran, Altaş ve ark.(2)'nin bildirdiği %0.52 oranından düşük bulunmuştur. Kalkan (11), karaciğer muayenelerinde *D. dendriticum*'un tek başına görüldüğü gibi, *F. hepatica* ve *F. gigantica* ile birlikte de görülebileceğini bildirmiştir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda (1-4,8,10,17) olduğu gibi bu çalışmada da *D. dendriticum*,

F.hepatica ve *F. gigantica*'ya rastlanılmıştır. Merdivenci (12), Türkiye'de en çok *F.hepatica*'ya rastlandığını bildirmiş olmasına rağmen, Altaş ve ark. (2) ve Gıcık ve ark.(8)'nin bildirdiği gibi bu çalışmada da en çok görülen tür *D. dendriticum* olmuştur.

Karaciğer trematod enfeksiyonlarının yayılışında yaş oldukça önemli bir faktör olmuş ve yaşın artması ile birlikte enfeksiyon oranının da arttığı bildirilmiştir (10,17,20,21). Bu çalışmada da genel enfeksiyon oranının yaşın artmasıyla birlikte arttığı gözlenmiştir. Bir yaşından büyüklerde enfeksiyon oranı %44.3 olurken bir yaşından küçüklerde enfeksiyon oranı %19.2 olarak saptanmıştır ve bu oranlar bu konudaki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Toparlak ve Gül (17), bu durumun, gençlere göre yaşlı hayvanların etkenlerle daha çok karşılaşma riskinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, erkeklerin %26.3'ü, dişilerin %34.3'ü enfekte bulunmuştur. Dişi hayvanlarda yüksek enfeksiyon oranına rastlanmasının, kesime gelen dişi hayvanların daha yaşlı olmalarından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Mevsime bağlı olarak distamatosise özellikle sonbahar aylarında yaza göre daha fazla rastlandığı belirtilmiştir (13,18,19). Aydenizöz ve Yıldız (3), enfeksiyonun Haziran ile Kasım ayları arasında yoğunlaştığını bildirmiştir. Bu çalışma da enfeksiyona en fazla Eylül ayında en az Mayıs ayında rastlanmıştır.

Çeşitli araştırmalarda (1,2,13,18,19), koyun karaciğerinde parazit yükü bakımından *D. dendriticum* 205-52500 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada *D. dendriticum* 465- 3670 adet tespit edilmiş ve bu sayının bildirilen rakamlarla uyum içinde olduğu görülmüştür. Altaş ve ark. (2), *F.hepatica*'yı ortalama 12 adet, *F. gigantica*'yı ortalama 11 adet saydıklarını belirtmişlerdir. Akyol (1), bu sayıyı *F.hepatica* için 3-28, *F. gigantica*

için 1-7 olarak tespit etmiştir. Bu çalışmada ise, *F.hepatica* 2-9, *F. gigantica* 1-4 adet bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak, Antalya Belediye Mezbahası'nda (An-Et) kesilen koyunların %29.1'inde karaciğer trematodlarına rastlanmış ve *D. dendriticum*'un en yaygın tür olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Akyol V. Bursa ortak girişim tesislerinde (ETBA) Kesilen Koyunlarda Distamatozis'in Yayılışı. J Fac Vet Med. 2001; 20 (3): 23-27.
2. Altaş M.G, Sevgili M, Gökçen A, İriadam M. Şanlıurfa'da kesilen koyunlarda karaciğer Trematodlarının yaygınlığı. T Parazitol Derg. 2003; 27,3: 195-198.
3. Aydenizöz M, Yıldız K. Kırıkkale'de kesilen koyunlarda karaciğer trematodlarının yaygınlığı. T Parazitol Derg. 2002; 26 (3): 317-319.
4. Biçek K, Değer S. Tatvan Belediye Mezbahasında Kesilen Koyun ve Keçilerde Karaciğer Trematodlarının Yaygınlığı. YYÜ Vet Fak Derg. 2005; 16(1): 41-43.
5. Celep A, Ultav R. Çarşamba ilçesi belediye Mezbahasında fasciolasisten bir yılda imha edilen karaciğer miktarının tespitine dair çalışma. Vet Hek Dern Derg.1988; 58 (1-2): 79-81.
6. Değer S, Akgül Y, Ağaoğlu Z.T, Taşçı S. Van ve yöresinde Fasciola gigantica'dan ileri gelen Fascioliasis enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve ekolojisi üzerinde araştırmalar. YYÜ Vet Fak Derg. 1992; 3 (1-2): 133-140.
7. Gargılı A, Tüzer E, Gülanber A, Toparlak M, Efil İ, Keleş V, Ulutaş M Prevalance of liver fluke infections in slaughtered animals in Trakya (Tharace), Turkey. Turk J Vet Anim Sci. 1999; 23: 115-116
8. Gıcık Y, Arslan MÖ, Kara M, Akça A. Kars ilinde kesilen koyunlarda karaciğer trematodlarının yaygınlığı. Kafkas Üniv Vet. Fak Derg. 2002; 8(2):101-102.
9. Güralp N. Helminoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 1981; Yayın No:368.
10. Handemir E. Konya Et ve Balık Kurumu (EBK) Mezbahasında Kesilen Koyunlarda karaciğer Trematod Enfeksiyonları. T Parazitol Derg. 1997; 21 (3): 311-316.
11. Kalkan A. Dicrocoelium dendriticum (Rudolphi, 1819) Looss, 1899'un biyolojisi: dicrocoeliosis'te epizootoloji, tedavi ve profilaksi. Etlik Vet Kont Araş Enst. 1970; 3: 9-10.
12. Merdivenci A. Türkiye'de 1953-1958 yıllarında yaptığımız koyun ve keçi otopsileri üzerinde helmintolojik araştırmalar. Bornova Vet Araş Enst Derg. 1967; 8: 143-156.
13. Onar E. Marmara bölgesi koyunlarında 1967-1987 yılları arasında tespit edilen Dicrocoeliasis vakaları ve bu vakalarda tespit edilen Dicrocoelium dendriticum sayıları. Pendik Hay Hast Mrk Araş Enst Derg. 1987; 18(1-2): 37-44.
14. Özer E, Özcan C, Arslan N, Kalender H, Angın M. Elazığ Et ve Balık Kurumunda atılan koyun karaciğerlerinde bakteriyel ve paraziter etkenlerle bunların oluşturduğu ekonomik kayıplar. Türk J Vet Anim Sci. 1996; 20: 191-201.
15. Özyer İ. Adana Et ve Balık Kurumunda imha edilen ruminant karacigerlerinde görülen helmint türleri ve ekonomik önemleri. Etlik Vet Mikrob Derg. 1990; 6 (6): 67-68.
16. Soulsby E.J.L. Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. London: Bailliere Tindall; 1982.

17. Toparlak M, Gül Y. Van ili belediye mezbahasında kesilen koyunlarda karaciğer trematod enfeksiyonları üzerine araştırmalar. AÜ Vet Fak Derg. 1988; 35, 2-3: 269-274.
18. Vural A, Doğru C, Onar E, Özkoç Ü. Erzurum bölgesi kuzularında paraziter fona tesbiti ve parazitlerin et verimine olan etkileri. Pendik Vet Mikrob Enst Derg. 1980; 12(1): 27-47.
19. Vural A, Doğru C, Onar E, Özkoç Ü. Bursa bölgesi kuzularında paraziter fona tesbiti ve parazitlerin et verimine olan etkileri. Pendik Vet Mikrob Enst Derg. 1980; 12(2): 36-53.
20. Vuruşaner C, Çetin B, Akaya H, Gökçe R. İstanbul'da kesilen koyunlardaki karaciğer kelebekleri üzerine bir araştırma. T Parazitol Derg. 1988; 22,4: 432-434.
21. Zeyhek H. Samsun yöresi koyun ve kuzularında paraziter fauna saptama çalışmaları. AÜ Vet Fak Derg. 1980; 27, 1-2: 215-236.

Koyun ve Keçilerde Enzootik Nazal Adenokarsinom'da (ENA) Patolojik İncelemeler

Nilay SERPİN¹, Özlem ÖZMEN¹

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 06-04-2016

Makale Kodu: 5000183431

ÖZET

Bu çalışmada Anabilim Dalımız arşivinde bulunan 25 ENA olgusu patolojik olarak incelendi. Bu olgulardan 24'ü keçi 1'i koyuna aitti ve hayvanların yaşları 2-5 arasında değişmekteydi. Bu çalışmada 23 olguda tek taraflı 2 olguda ise çift taraflı tümör yerleşimleri saptandı. Histopatolojik olarak tübüler, papiller ve miks formlar gözlemlendi. Hiçbir olguda metastaz saptanmadı sadece iki olguda sinüslara invazyon görüldü. Elektron mikroskopik olarak incelenen 3 olgunun üçünde de Retroviruslar saptandı.

Anahtar Kelimeler: Patoloji, Enzootik Nazal Adenokarsinom, ENA, Retrovirus.

PATHOLOGICAL INVESTIGATIONS OF ENZOOTIC NASAL ADENOCARCINOMA IN SHEEP AND GOATS

ABSTRACT

In this study, 25 ENA cases that present in our department archive were pathologically evaluated. Twenty-four cases were belonging the goats and one case was sheep and the ages of the animals were changing between 2-5 years. The localization of the tumors was unilateral in 23 cases while bilateral in two cases. Histopathologically tubular, papillary and mix forms were observed. No metastases were observed in any cases but invasion to the sinuses were seen in two cases. Three cases were examined ultrastructurally and Retroviruses detected all in these cases.

Keywords: Pathology, Enzootic Nasal Adenocarcinoma, ENA, Retrovirus.



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, TR 15030
Burdur TÜRKİYE



0248 213 21 72



nserpin@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Enzootik nazal adenokarsinom (ENA), koyun ve keçilerin nazal kaviterindeki etmoidal mukozanın neoplastik üremesi ile karakterize bulaşıcı viral bir hastalıktır. ENA, koyun pulmoner adenomatozis virusu ile yakın ilişkili bir retrovirus tarafından oluşturulur (1). Hastalığa, genetik olarak koyun jaagsiekte virusu (JSRV) ile çok yakın benzerliği olan betrarerovirus grubundan enzootik nazal tümör virusu (ENTV) sebep olur (2). Virus benzeri partiküller neoplastik dokudan ilk kez Yonechi ve arkadaşları tarafından 1978 yılında hastalığın ilk rapor edilmişinden ve viral etiyolojili olduğu hipotezinin üzerinden yıllar geçtikten sonra gösterilebilmiştir (2,3). ENTV'nin, koyunlarda enfeksiyon oluşturan ENTV-1 ve keçilerde enfeksiyon oluşturan ENTV-2 olmak üzere 2 alt tipi bulunmaktadır (2,4). ENTV'nin tam sekansı belirlenmiştir ve bu sekans datasına göre tip B ve D retrovirus olarak sınıflandırılmıştır (2,5). Tümörler, genel olarak hücre proliferasyonunu düzenleyen genlerdeki bozukluklar nedeniyle oluşmaktadır. Onkogenik retroviruslar, hücre proliferasyonunu uyaran onkogenlere sahiptirler (6). Retroviruslarda, 30'dan fazla onkogen tanımlanmıştır (7). Bütün onkogenik RNA virüsleri, retrovirus familyasına dahildir (8).

ENA dünyada hemen hemen her ülkede görülen bir hastalıktır. İlk olarak 1953'te Cohrs tarafından rapor edildikten sonra Avusturya, Yeni Zelanda ve Büyük Britanya dışındaki koyun yetiştiriciliğinin yapıldığı tüm ülkelerde görülmüştür (9,10).

Hastalık horizontal olarak ve genellikle solunum yoluyla bulaşır. ENA, deneysel olarak koyunlarda neoplastik doku homojenitelerinin intranasal ve intrasinuzoidal inokülasyonu ve doğal enfekte keçilerin nazal eksudatları ile bulaştırılabilmektedir (11,12).

Hastalık genellikle sürüye enfekte hayvanların sokulmasıyla bulaşır. Enfekte sürülerde hastalığın prevalansı çoğunlukla

% 0.5-2 civarındadır ancak % 15'lere kadar yükselebileceği de bildirilmiştir (10). ENA'nın farklı koyun ve keçi ırkından oluşan sürülerde aynı prevalansa sahip olması, cinsiyet ve ırk eğiliminin olmadığını göstermektedir (9,12,13).

ENA genellikle 2 yaşın üstündeki hayvanlarda gözlenmektedir (10). Ancak 9-12 aylık koyunlarda da ENA raporları mevcuttur (9,14). En yaşlı ENA olgusu ise 9 yaşındaki bir koyundan bildirilmiştir (15). Hastalık klinik olarak genellikle purulent veya serömüköz burun akıntısı, dispne, horlama öksürme, hapşırma, ağızdan soluk alık verme ve daha az sıklıkla ise ekzoftalmus ve kafatası kemiklerinde deformasyonlarla seyrederek (9,12,14-17). Lakrimasyon, konjunktivitis, fasiyal asimetri, kafa sallama gibi bulgular da bildirilmiştir (15, 17-19).

Kronik nazal akıntıya bağlı olarak burun deliklerinin çevresinde depigmentasyon ve alopesi görülebilir (10). Enfekte hayvanlarda anoreksi, progresif bir zayıflama ve ilk klinik belirti görülmesinden sonra 90 gün içinde Pasteurella ve diğer komplikasyonlara bağlı olarak ölüm görülür (9,12-16). Hastaların kafatası radyografisinde nazal kavitenin kaudalinde unilateral veya bilateral radiopak kitleler genellikle gözlenir (12,15,18,20,21,23).

Tümör oluşumunun başlangıcında kitleler milier çıkıntılar tarzında görünür ve sonrasında her iki nazal kaviteyi tıkayabilen, farinkse paranasal sinüslere, kafatası boşluklarına doğru büyüyen ve çevre dokulara baskı yapabilen polip benzeri nodüler yapılar şekillenir (9,12-15,24-26).

Canlı hayvanlarda tanı nazal kavitenin kaudal kısmındaki neoplazilerin fiberoptik endoskopi ile veya x-ray muayenesinde gösterilmesiyle konulabilir (16). Henüz ENA'nın klinik teşhisi için uygun bir laboratuvar testi bulunamamıştır (4). Teşhisi doğrulamanın

en kolay ve güvenilir yolu ölü veya ötenazi edilen bir hayvanın patolojik muayenesidir. Neoplazi kafatasının sagittal kesitinin pato-anatomik muayenesinde, gri-beyaz renkte, yumuşaktan serte kadar değişebilen, nazal kavitenin kaudalini tek veya çift taraflı olarak tıkamış şekilde kolaylıkla fark edilebilir. ENA teşhisini doğrulamak için histopatolojik muayene gereklidir (10). Disekte parçalardan ENA virusünü ayırabilmek için birkaç laboratuvar metodu vardır. Western Blotting metodu ile enfekte hayvanların neoplastik dokularında ve nazal eksudatta virus tespit edilebilir (9,23). Koyun pulmoner adenomatosisine karşı oluşan primer antikorlar kullanılarak, neoplastik hücrelerin apikal bölgelerinde pozitif immunohistokimyasal reaksiyon tespit edilmiştir (9). Çapları 80-100 nm aralığında olan karakteristik viral partiküller elektron mikroskopuyla neoplastik dokuda gösterilebilir (9,12,13). ENT virusü in-vitro koşullarda üretilmediği için hücre kültüründe virus izolasyonu uygulanabilir değildir (5).

Bu çalışmanın amacı, koyun ve keçilerde ENA olgularının patolojik bulgularının incelenmesi ve teşhisi genellikle atlanan bu hastalığa dikkat çekmektir.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Anabilim Dalımız arşivinde bulunan 24'i keçi ve 1'i koyun toplam 25 adet ENA olgusunun önceden kaydedilen anemnez bilgileri, klinik semptomları ile makroskopik ve mikroskopik bulguları değerlendirildi. Klinik bulguların gelişimi için hayvan sahiplerinden anemnezler derlendi. Canlı olarak getirilen hayvanlardaki saptanıp not edilen klinik bulgular toplandı. Nekropsi sırasında sagittal olarak açılan burun boşluğunda saptanan ve kaydedilen makro bulgular ile fotoğraflar incelendi. Bu aşamada tümöral kitlelerden lam üzerine sürme pre-

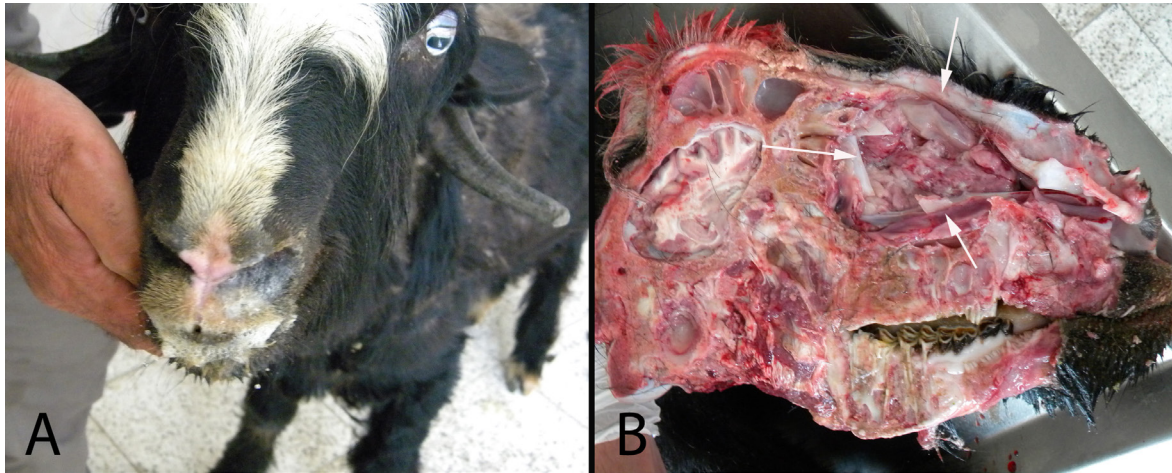
paratlar hazırlanarak Giemsa metoduna göre boyanan sitolojik preparatlar değerlendirildi. Nekropsi sırasında başta burun boşluğundaki tümöral kitleler olmak üzere tüm organlardan alınan % 10'luk formaldehitte tespit edilen doku örneklerinden rutin takip prosedürü sonucunda parafinde bloklanarak 5µ kalınlığında kesilen ve hematoksilen eozinle boyanarak kesitler protokol numarasına göre arşivden çıkarılarak tekrar ışık mikroskopunda incelendi. ENA olgularının üçünden daha önce Retrovirusları tespiti için yapılan elektron mikroskopik inceleme sonuçları tekrar derlendi ve bu çalışma oluşturuldu.

BULGULAR

Anabilim dalımıza teşhis amacıyla getirilen 2-5 yaşlı, 24 keçi ve bir koyunda saptanan ENA olgularının tümünde klinik olarak en sık gözlenen bulgu seröz veya serömüköz özellikteki burun akıntısıydı (Resim 1A). Dispne, ağızdan soluk alma, lakrimasyon ve bazı olgularda da ekzoftalmusta gözlenen diğer bulgulardı. Hayvan sahibinden alınan bilgilere göre hastalık ile ilgili klinik bulgular 2-4 ay önce başlayıp - yaklaşık bu süre sonunda solunum gücünü ile ölüme sebep oluyordu. Bazı vakalarda kemiklerde perforasyon gözlemlendiği de ifade edildi.

Nekropsi sırasında 25 ENA olgusunun 23'ünde tümör tek taraflı yerleşirken sadece 2 olguda bilateral yerleşim dikkati çekti. Kitleler yumuşak kıvamlı ve kolay parçalanabilen bir yapıya sahipti bazı olgularda kistik yapılar saptandı (Resim. 1B). İki olguda kemiklerde deformite saptandı ancak perforasyon hiçbir olguda gözlenmedi. İncelenen 25 olgunun hiçbirinde lenf düğümü veya organlara metastaz gözlenmedi. Ancak iki vakada frontal sinüslere invazyon saptandı.

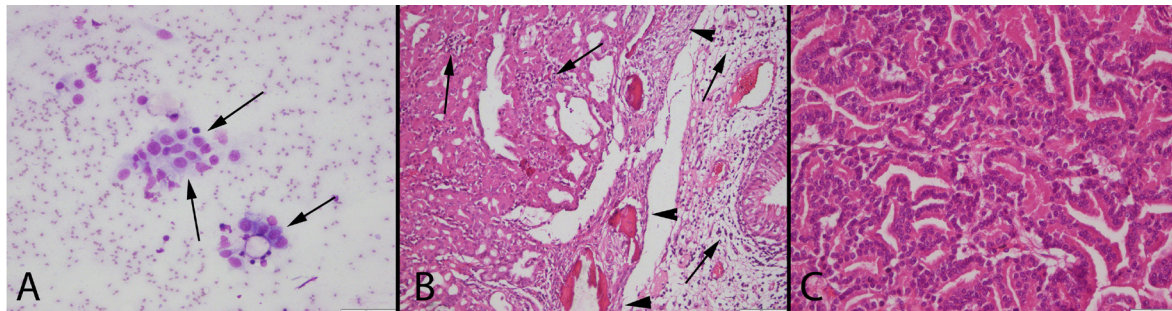
İncelenen tümöral kitlelerden yapılan sitolojik preparatlarda anoplastik pleomorfik mukozal epitel hücre kümeleri gözlemlendi.



Resim 1. (A) ENA'lı bir keçiye mukopurulent burun akıntısı ve ekzoftalmus, (B) aynı keçilerde nazal kaviteye yerleşmiş tümöral kitleler (oklar).

Aynı zamanda sitolojik preparatlarda yoğun şekilde yangısal hücreler dikkati çekti (Resim 2A). Kitlelerin histopatolojik incelemesinde tubuler, papiller ve miks formların tümü saptandı (Resim.2B-C). Bütün olgularda değişen derecelerde hücresel infiltrasyonlar görüldü.

Hastalık genellikle horizontal olarak ve solunum yoluyla bulaşır. Enfekte sürülerde hastalığın prevalansı genellikle düşüktür ancak bazı sürülerde % 15'lere kadar yükselebilir. ENA, kronik seyirli bir hastalık olduğu için genellikle 2 yaşın üstündeki hayvanlar-

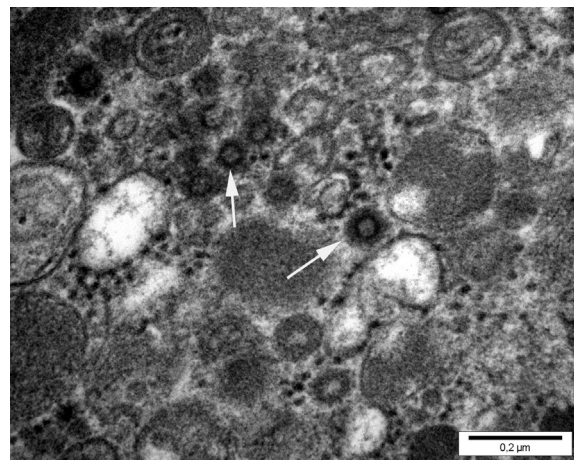


Resim 2. (A) ENA'lı bir keçinin tümöral kitlesinin sitolojik preparatında anaplastik, pleomorfik tümöral hücreler (oklar), Giemsa boyaması, Bar=50 µm (B) Tümöral kitlenin histopatolojik görünümü (ok başları) ve yoğun yangısal infiltrasyonlar, Hematoksilin Eozin boyaması, Bar=100 µm, (C) Kitlenin yakından görünümü, Hematoksilin Eozin boyaması, Bar= 50 µm.

Elektron mikroskopik incelemesi yapılan üç olguda da tümöral hücrelerin sitoplazması içerisinde Retroviruslar saptandı (Resim 3).

TARTIŞMA

ENA, koyun ve keçilerde RNA virüslerden retroviruslar tarafından oluşturulan kronik seyirli ve öldürücü bir hastalıktır (1-4). Bu çalışmamızda Retroviruslar elektron mikroskopik olarak tespit edilmiştir.



Resim 3. ENA'lı bir keçinin tümöral hücreleri içinde Retrovirusların elektron mikroskopik görüntüsü (oklar).

da gözlenmektedir ve en sıklıkla gözlendiği yaşlar 2-4 arası olarak bildirilmektedir (10). Bu çalışmadaki hayvanların yaşları 2-5 arasında değişmekteydi ve bu bulgu klasik literatür bulgusu ile uyumlu olarak gözlendi. Hastalığın prevalansı kalabalık sürülerde daha yüksek olarak saptandı.

Klinik olarak serömüköz veya purulent bir burun akıntısı, dispne, zayıflama, horlama öksürme, hapşırma, ağızdan soluk alık verme, daha az sıklıkta da ekzoftalmus, kafatası kemiklerinde deformasyonlar, lakrimasyon, konjunktivitis, fasiyal asimetri, kafa sallama, gibi bulgularla kendini gösterir (1,9,12,14-19). Hastalık genellikle sürüye enfekte hayvanların sokulmasıyla bulaşır ve cinsiyet ya da ırk eğilimi bildirilmemiştir (9,12,13). Bu çalışmada da en sık burun akıntısı bulgusu saptandı. Burun akıntısı genellikle serömüköz enfekte olgularda mukopurulent nadiren de hemorajik olarak dikkati çekti. Anabilim Dalımızda incelenen 24 keçi olgusunun tümü kıl keçisidir ancak Fakültemizin bulunduğu bölgede yoğun olarak kıl keçisi üretimi yapıyor olması nedeniyle bu sonuçla karşılaşıldığı düşünülmektedir. Hastalığın kronik seyirli olması sebebiyle bizim olgularımızda da hastalığın sürülere nasıl bulaştığı konusunda kesin bilgilere ulaşılamadı.

Literatürlerde makroskopik olarak unilateral veya bilateral olarak nazal kavitenin etmoidal bölgesinde değişik büyüklüklerde tümöral kitleler bulunduğu bildirilmiştir. Kitleler genellikle düzensiz yapıda pembesi beyaz renkte polipoid (1-2.5 cm uzunluğunda), sapsız (0.5-3 cm çapında) görünümde ve serömüköz eksudatla kaplı olduğu halde gözlenir. Tümörün kesit yüzü genellikle homojen bir görünümdeydi. Tümörün bazı kısımlarında nekroz ve fibrinopurulent eksudat da bulunabilir (25). Virus, nazal kavitedeki etmoidal bölgede unilateral veya bilateral olarak tümör oluşumunu ve

nazal bezlerde neoplastik büyümeyi indükler (9,10,23). Tümör yüzeyi nekrotik kitleler veya purulent eksudat ile kaplı olabilir (9). ENA'nın bölgesel lenf düğümü, beyin veya diğer organlara metastaz yaptığı da bildirilmiştir (9,10,13,14,16). Bizim makroskopik bulgularımız klasik bilgilerle uyum gösterdi. Kitlelerin çapları olgudan olguya değişmekteydi ve hayvanlar genellikle son aşamada nekropsisi ve teşhis için getirildiklerinden dolayı birçok olguda oldukça büyük ve nazal kaviteyi tamamen dolduran kitleler saptandı. Kitleler genellikle yumuşak ve kolay parçalanabilen kıvamda ve üst yüzeyleri yer yer nekrotik kitleler ve mukopurulent eksudatla kaplı görünümdeydi.

ENA'da tümör mikroskopik olarak tübüler, papiller ve miks formlarda gözlenebilir. Tümör hücreleri genellikle uniform yapıdadır ve tümör stroması iyi damarlaştır. Bazı olgularda tümör hücrelerinde atipi gözlenebilir ancak mitotik figürler sık değildir. Tümör hücreleri büyük yuvarlak çekirdekli ve kübik şekillidir. Metastaz ve invazyon gözlenebilir. Neoplastik hücreler çoğunlukla kübik şekillidir ancak bazen silindirikte olabilirler. Tümör hücreleri, kromatinin merkezde veya bazal bölgelerde kümelendiği büyük yuvarlak veya oval çekirdekli hücrelerdir. Tümör stromasında lenfosit, nötrofil, makrofaj ve plazma hücresi infiltrasyonları yaygın olarak görülür (25). Bizim çalışmamızda da tübüler, papiller ve miks formlara rastlandı. Tümör hücrelerinin mikroskopik görünimleri klasik bulgularla uyumlu bulundu. Herhangi bir organ veya lenf düğümüne metastaz saptanmadı ancak iki olguda sinüslara invazyon gözlendi.

Elektron mikroskopide, neoplastik hücrelerin sitoplazmasından, boyutları 0.2-1 µm arasında değişen, elektron opak, yuvarlak, zarla çevrili karakteristik salgı granülleri gözlenir (9,13). Neoplastik epitel hücrelerinde

vakuoller içerisinde ve apikal yüzeye yakın virus benzeri partiküller de bulunabilir. Partiküllerin çapı 10-80 nm arasında değişir ve 47 nm çapıyla ekzantrik veya merkezi yerleşimli elektronik yoğun karakteristik nükleoidi bulunur. Nükleoid düzensiz bir zarla çevrilidir (9,13). Çekirdekler (8-14 nm çapında) yuvarlak veya oval ve belirgin ökromatiktir. Hücre sitoplazması boyutları 220-540 nm arasında değişen sayısız salgı granülleri içeren şeffaf matriksli bir yapıdadır. Çapları 70 ile 90 nm arasında değişen intrasitoplazmik küresel virus benzeri partiküllerin varlığı çalışmalarla gösterilmiştir (15). Bu çalışmada da etken tümöral hücrelerin sitoplazmaları içinde elektron mikroskopik olarak saptandı ve hücrelerdeki ultrastrüktürel değişiklikler literatür bulgularıyla uyumlu bulundu.

Nazal kitledeki sıvının aspiratından yapılan direkt veya santrifüj sonrası yapılan preparatlarda yoğun pembe bir zemin boyaması ve yoğun eritrosit kümeleri gözlenir. Kümeler halinde yuvarlak poligonale kadar değişen şekilli, minimal anizozitozis ve anizokaryozis gösteren epitel hücrelerine rastlanır. Hücre yığınları arasında genellikle bağlantılar görülmez. Hücrelerin yuvarlak, kromatini dağılmış çekirdekleri ve hafif bazofilik sitoplazmaları bulunur. Dağınık halde nötrofiller ve plazma hücreleri gözlenir (27). Benzeri bulgular bu çalışmada da gözlemlendi, sitolojik ve histopatolojik bulgular birbirleriyle paralellik gösterdi. Histopatolojik olarak malignite kriterleri belirgin olan olgularda sitolojide de hücrelerde anaplazi ve pleomorfizme sıklıkla rastlandı.

Günümüzde ENA'ya karşı geliştirilmiş bir aşı veya etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi üzerine 2 adet başarısız çalışma raporu vardır. Duncan ve arkadaşları iki koyunun burun bölgesinin radyoterapisi sonucunda geçici bir iyileşme rapor etmişlerdir (15). Rings ve Robertson'dan sonra

neoplazinin bir kısmını cerrahi olarak uzaklaştırdıktan 12 saat sonra koyunun öldüğünü bildirmişlerdir (17). Bizim olgularımızda sürülere herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmadı ve profilaktik olarak klinik semptom gösteren hayvanların sürüden ayrılması önerildi. Ancak hastalığın genel karakteri göz önüne alınacak olursa en iyi profilaktik önlemin sürünün tümünden kesime gönderilmesi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma burun akıntısı ve solunum güçlüğü durumlarında ENA'nında akla getirilmesi gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Svava T, Gombac M, Vrecl M, Junes P. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep. *Slov Vet Res.* 2006; 43 (2): 71-5.
2. Cousens C, Minguijon E, Dalziel RG, Ortin A, Garcia M, Park J, Gonzales L, Sharp JM, De las Heras M. Complete sequence of enzootic nasal tumor virus, a retrovirus associated with transmissible intranasal tumors of sheep. *J Virol.* 1999; 73: 3986-93.
3. Rosati S, Kwang J, Tolari F, Keen J. Characterization of enzootic nasal tumor virus capsid antigen. *Vet Microbiol.* 1996; 53: 261-9.
4. Ortin A, Cousens C, Minguijon E, Pascual Z, Villareal MP, Sharp JM, Heras MDL. Characterization of enzootic nasal tumor virus of goats: complete sequence and tissue distribution. *J Gen Virol.* 2003; 84: 2245-52.
5. Cousens C, Minguijon E, Garcia M, Ferrer LM, Dalziel RG, Palmarini M. PCR-based detection and partial characterization of a retrovirus associated with contagious intranasal tumors of sheep and goats. *J Virol.* 1996; 70: 7580-7583.
6. Yarbrow JW. Oncogenes and cancer suppressor genes. *Semin Oncol Nurs.* 1992; 8: 30-9.

7. Vogt VM. Retroviral virions and genomes. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. *Retroviruses*. p. 27–69. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1997.
8. Gallo RC, Reitz MS, Bast RC, Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III. RNA tumor viruses. In: Hong WK, editor. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 8th ed. p.279-291. Shelton Connecticut: People's Medical Publishing House. 2010.
9. De las Heras M, Minguıjon E, Ortın A, Dewar P, Cebrian LM, Pascual Z, Garcia L, Garcia de Jalon JA, Sharp JM. Naturally occurring enzootic nasal tumor of sheep in Spain. pathology and associated retrovirus. *Eur J Vet Pathol*. 1998; 4: 11-6.
10. Sharp JM, De las Heras M. Contagious respiratory tumours. In: Martin WB, Aitken ID, eds. *Diseases of sheep*. 3rd ed. p.184-186. Oxford: Blackwell Science, 2000.
11. Cohrs P. Infectıose adenopapillome der riechschleimhaut beim Schaf. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 1953; 66: 225-228.
12. De las Heras M, Garcia de Jalon JA, Minguıjon E, Gray EW, Dewar P, Sharp JM. Experimental transmission of enzootic intranasal tumors of goats. *Vet Pathol*. 1995; 32: 19-23.
13. McKinnon AO, Thorsen J, Hayes MA, Misener CR. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep in Canada. *Can Vet J*. 1982; 23: 88-94.
14. Yonemichi H, Ohgi T, Fujimoto Y, Okada K, Onuma M, Mikami T. Intranasal tumor of the ethmoid olfactory mucosa in sheep. *Am J Vet Res*. 1978; 39: 1599-1606.
15. Duncan JR, Tyler DE, Van der Mataten MJ, Andersen JR. Enzootic nasal adenocarcinoma in sheep. *J Am Vet Med Assoc*. 1967; 151: 732-4.
16. Njoku CO, Chineme CN, Shannon D, Bida SA. Ovine nasal adenopapilloma: incidence and clinicopathologic studies. *Am J Vet Res*. 1978; 39: 1850-2.
17. Rings M, Robertson JT. Nasal adenocarcinoma in a ewe. *J Am Vet Med Assoc*. 1981; 178: 737-8.
18. Young S, Lovelace SA, Hawkins WW, Catlin JE. Neoplasms of the olfactory mucous membrane of sheep. *Cornell Vet*. 1961; 51: 96-112.
19. Nascimento EF, Reis R, Carvalho AU, Leite RC, Simplicio AA. Tumor etimoidal enzootico em ovinos. *Arqs Esc. Vet. Minas Gerais*. 1979; 31: 337-42.
20. Vohradsky F. Adenocarcinoma of the olfactory mucosa of sheep and pigs in Ghana. *Acta Univ Agric Fac Vet Brno*. 1974; 43: 243-9.
21. Moulton J.E. *Tumors in Domestic Animals*. Berkley: University of California Press. 1978; 2nd Ed. pp. 212-5.
22. Nierble K, Cohrs P. *Textbook of Special Pathologic Anatomy of Domestic Animals*. London: Pergamon Press. 1966; 1st English Edition. pp. 184-5.
23. Njoku CO, Shannon D, Chineme CN, Bida SA. 1978. Ovine nasal adenopapilloma: Incidence and clinicopathologic studies. *Am J Vet Res* 39: 1850-2.
24. De las Heras M, Sharp JM, Ferrer LM, Garcia de Jalon JA, Cebrian LM. Evidence for a type D- like retrovirus in enzootic nasal tumor of sheep. *Vet Rec*. 1993; 132- 441.
25. DeMartini JC, York DF. Retrovirus-associated neoplasms of the respiratory system of sheep and goats. Ovine pulmonary carcinoma and enzootic nasal tumor, *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1997; 13: 55–77.

26. Aydoğan A, Halıgür M, Özmen Ö. The expression of caspase-3, caspase-7, caspase-9 and cytokeratin AE1/AE3 in goats with enzootic nasal adenocarcinoma: An immunohistochemical study. *Vet Med.* 2013; 58: 417-421.
27. Stowe DM, Anderson KL, Guy JS, Linder KE, Grindem CB. A case of enzootic nasal adenocarcinoma in a ewe. *Hindawi Publishing Corporation.* 2012; 347193.

Hayvanlarda Defensinler ve Özellikleri

Ezgi ŞABABOĞLU¹, Hülya TÜRÜTOĞLU¹

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi: 25-03-2016 Kabul Tarihi: 05-04-2016

Makale Kodu: 5000183049

ÖZET

Antimikrobiyal peptidler, antimikrobiyal, kemotaktik ve immun düzenleyici aktivitelerinden dolayı doğal dirençte önemli rollere sahiptirler. Koruyucu veya terapötik bir ilaç olarak kullanılabileceklerinden dolayı yeni kuşak antibiyotikler olarak da adlandırılmaktadırlar. Memelilerde katelisinler ve defensinler olmak üzere iki önemli antimikrobiyal peptid grubu vardır. Bu iki grup arasında da en yaygın peptidler, beta-tabakalı, üç intramoleküler disülfid bağı içeren defensinlerdir. Bu derlemede hayvanlarda sentezlenen defensinlerin yapısal özellikleri, antimikrobiyal etkinlikleri, bağışıklıktaki rolleri ile gelecekte kullanım alanları üzerine bilgiler sunuldu.

Anahtar Kelimeler: *Defensin, doğal direnç, antimikrobiyal aktivite*

DEFENSINS IN ANIMALS AND THEIR FEATURES

ABSTRACT

Antimicrobial peptides play an important role in innate immune system due to their antimicrobial, chemotactic and regulatory activities. They are also called “new generation antibiotics” for their possible use in preventive and therapeutic medicine. In mammals, there are two main genetic categories for antimicrobial peptides: cathelicidins and defensins. Among them, defensins are the most common and they contain a beta-sheet structure containing three intra-molecular disulphide bonds. In this review the information on the animal defensins, in regard to their structural characteristics, antimicrobial activities, roles in immunity and use in the future, were presented.

Keywords: *Defensin, innate immunity, antimicrobial activity*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, 15030
Burdur, Türkiye.



0248 213 20 67



ezgisababoglu@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Antimikrobiyal peptidler (AMP) 100 aminoasitten daha az aminoasit içeren polipeptidlerdir (1). Memelilerde katelisinler ve defensinler olmak üzere iki önemli antimikrobiyal peptid grubu vardır (2). Bu iki grup arasında da en yaygın peptidler defensinlerdir (2, 3). Klasik memeli defensinleri yapısal olarak molekül ağırlığı 2-6 kDA arasında olan küçük katyonik ve sisteinden zengin peptidlerdir (2, 4). Üç intramoleküler disülfid bağı içerirler. Korunmuş 6 sistein rezidüleri arasındaki eşleşmeye bağlı olarak α (alfa), β (beta) ve θ (teta) olmak üzere 3 alt sınıfa ayrılmaktadırlar (2, 5). α -defensinler, β -tabakalı dimer yapıda ve 29-35 amino asit uzunluğunda olup, sistein düzeni C1-C6, C2-C4 ve C3-C5 şeklindedir. β -tabakalı dimer yapıda ve 29-45 amino asit uzunluğunda olan β -defensinler C1-C5, C2-C4 ve C3-C6 sistein düzenine sahiptir (5, 6). Yapısal olarak α ve β defensinlerden farklı bulunan (1, 2, 7) θ -defensinler ise siklik yapıda, C1-C4, C2-C5 ve C3-C6 sistein düzenindedir ve 18 aminoasite sahip olmaları nedeniyle mini defensin olarak da adlandırılırlar (1, 2, 6).

Defensin Sentezi

Defensinler yaygın olarak mukozal epitel yüzeylerinde, vücut sıvılarında ve yangı hücrelerinin granüllerinde bulunurlar (2, 8, 9). Çoğunlukla patojene maruz kalan doku ve organlardaki hücrelerin özelleşmiş lizozom benzeri sitoplazmik granülleri tarafından lokal olarak sentezlenir (8, 10). Bazı defensinlerin sentezi yapısaldır ve sürekli olarak sentezlenir, bazılarının (indüklenbilir defensinler) ise bakteri ve lipopolisakkarit (LPS) varlığında veya yangısal mediatörler aracılığıyla nükleer faktör kappa-B (NF- κ B)'nin aktive edilmesine bağlı olarak üretildikleri belirtilmiştir (11, 12).

α -defensinler ilk olarak tavşan alveolar makrofajlarından izole edilmiş olup (13), daha sonraki yıllarda fare, rat, kobay, tavşan, insan, şempanze, babun, al yanaklı maymun (14) ve atlarda (15, 16) da bulunduğu rapor edilmiştir. α ve β defensinler farklı dokularda üretilir. α -defensinler temel olarak ince bağırsağın Paneth hücreleri ile lökositlerden üretilirken, β -defensinler omurgalılarda damaktan rektuma kadar sindirim sistemi boyunca, solunum yolunda, gözün korneasını kaplayan hücrelerde, beyin korteksinde, purkinje hücrelerinde ve deri gibi çeşitli dokuların yüzeyini kaplayan epitel hücrelerinde üretilir (9, 14, 17). θ -defensinler ise sadece al yanaklı maymunların lökositleri ile kemik iliğinde identifiye edilmiştir ve 6 farklı θ -defensin tanımlanmıştır (7, 18). Primat genomlarında α , β ve θ defensinler için kodlar mevcut olmasına karşın, sığır genomlarında sadece β defensinlerin kodları bulunmaktadır (19). Aynı şekilde kanatlı hayvanlarda da sadece gallinasin olarak bilinen β -defensinler bulunmaktadır (20).

Sığırlarda Defensinlerin Sentezi

Sığır dokularında şimdiye kadar 20'den fazla β -defensin (bovine β -defensin; BBD) bulunmuştur (21). Trakeal antimikrobiyal peptid (TAP), sığırlarda saptanan ilk β -defensindir. Daha sonra lingual antimikrobiyal peptid (LAP), enterik beta defensin (EBD, DEFB1) tespit edilmiştir (22). Spesifik mikroflora varlığı nedeniyle çeşitli organların yüzeyini kaplayan epitellerde lokal β -defensin üretimi farklılık göstermektedir (22). Ayrıca bakteri varlığına ve türüne göre β defensin üretiminin değişkenlik gösterdiği de bildirilmiştir (21, 23, 24). Sığırlarda üretilen bazı β -defensinler ile salgılandıkları dokular Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Sığırlarda üretilen bazı β -defensinler ve salgılandıkları dokular.

Peptid	Salgılandığı doku	Kaynaklar
TAP	Solunum yolu mukozal membranı, alveolar makrofaj, ince bağırsağın distal kısmı, uterus-endometriyal hücreler, stromal hücreler, konjunktiva	3, 25, 26
LAP	Skuamöz dil epiteli, trakea, ince bağırsağın distal kısmı, damak, özefagus, mide, kolon, rektum, burun deliği, konjunktiva, deri, bağırsağın kolumnar epiteli, serebral koroid pleksus, serebral korteks, serebral purkinje hücreleri, submukozal bez, süt somatik hücreleri, plasenta	3, 26
EBD (DEFB1)	Alveolar makrofajlar, kolon, ince bağırsağın distal kısmı, süt somatik hücreleri	3
BNBD 1-3, 6-11	Nötrofil	21, 27, 28
BNBD 4	Kemik iliği, nötrofil, alveolar makrofaj, akciğer, trakea, dalak, kolon, ince bağırsağın distal kısmı, uterus	3, 27, 28, 29
BNBD 5	Nötrofil, alveolar makrofaj, uterus	3, 21, 25
BNBD 12-13	Kemik iliği, nötrofil, trakea, kolon, ince bağırsağın distal kısmı	28, 29
BBD132, BBD 129, BBD 128, BBD 127, BBD 126, BBD 125, BBD 125a	Epididimis, vas deferens	3, 30
BBD 115, BBD 118	Epididimis	30
BBD 116, BBD 117, BBD 124	Epididimis, dişi üreme sistemi	3, 30
BBD 119, BBD 142	Dişi ve erkek üreme sistemi	3, 30
BBD 120, BBD 122, BBD 122a, BBD 123	Testis, kaput epididimis ve dişi üreme sistemi	3, 30
BBD 121	Erkek üreme sistemi	30
bBD-1	Ürogenital sistem, böbrek, vajina, ovaryum, ovidukt, meme bezi, özefagus, kolon	27
DEFB 401, DEFB 405	Meme bezi	3, 27

BBD: Sığır beta-defensin, bBD1: Sığır beta-defensin, BNBD: Sığır nötrofil beta-defensin, DEFB: Beta-defensin, EBD (DEFB1): Enterik beta defensin, LAP: Lingual antimikrobiyal peptid, TAP: Trakeal antimikrobiyal peptid.

Koyun ve Keçilerde Defensinlerin Sentezi

Koyunlarda tespit edilen β -defensinler koyun beta-defensin-1 ve -2 (sheep beta-defensin-1/-2; SBD-1/-2)'dir (11, 31, 32). SBD-1 temel olarak solunum, SBD-2 ise sindirim sisteminden salgılanmakta ve üretimleri gelişime bağlı olarak düzenlenmektedir

(11). Koyunlarda SBD-1 üretiminin bakteriyel pnömoni sırasında azaldığı, parainfluenza virus tip 3 (PI-3) enfeksiyonu sırasında ise arttığı saptanmıştır (11, 32).

Keçilerde de keçi β -defensin-1 ve -2 (goat beta-defensin-1/-2; GBD-1/-2) olmak üzere iki β -defensin türü belirlenmiştir (3, 33).

Kanatlı Hayvanlarda Defensin Sentezi

Gallinasin olarak da adlandırılan kanatlı β -defensinlerini (avian beta-defensin, Av β D) kodlayan 14 gen sınıfı tanımlanmış ve bu defensinlerin lökosit, heterofil, kemik iliği, beyin, yumurta sarısı, deri, solunum, sindirim ve ürogenital sistem organlarından sentezlendiği ortaya konulmuştur (34, 35). Tavuk, ördek, kaz, bıldırcın gibi birçok kanatlıda 40'tan fazla Av β D izoformu saptanmıştır (36). Kanatlı heterofilleri oksidatif mekanizmaya sahip olmadığı için Av β D'ler doğal immun yanıtta çok önemli role sahiptir. Heterofil peptidler arasında tavuklarda iki heterofil peptid (chicken heterophil peptides; CHP-1 ve -2) ile üç gallinasin (Gal-1, -2 ve Gal-1 α), hindilerde üç heterofil peptid (turkey heterophil peptides; THP-1,-2 ve -3) ve deve kuşlarında ostricasin (ostrich beta-defensin-1, OSP-1) sayılabilir (3, 6).

Tavuklarda Av β D'lerin *in vivo* folliküller gelişimde, döllenmede ve yeni gelişen yumurtaları mikrobiyal enfeksiyonlardan korumada önemli rol oynadıkları ifade edilmiştir (20). Tavuklarda yumurta kabuğu, vitellin membranı, yumurta beyazı gibi farklı kompartımanlarında bulunan doğal AMP'ler embriyoyu gelişim aşamasında koruyup patojen-free yumurta üretimine katkıda bulunur (37). Yapılan bir araştırmada (38) yumurta beyazında β -defensinle ilişkili olduğu belirlenen ve gallin olarak adlandırılan yeni bir AMP tanımlanmış ve rekombinant olarak üretilen gallinin *Escherichia coli*'nin üremesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca kanatlı defensinlerinin sperm olgunlaşmasında ve testis ve özellikle epididimis gibi erkek üreme organlarını geçici veya kalıcı infertiliteye yol açan enfeksiyonlardan korumada önemli rol oynadığını açıklanmıştır (20).

Diğer Hayvanlarda Defensin Sentezi

Defensin sentezi at, köpek, balık, fare, rat, çinçilla, domuz gibi hayvanlarda da tes-

pit edilmiştir (3, 13, 39, 40, 41, 42). At β -defensin-1'i (equine beta-defensin-1; eBD-1) karaciğer, kalp, akciğer, dalak, böbrek ve gastrointestinal sisteminde saptanmış ancak bu dokulardaki aktiviteleri konusunda henüz bilgi olmadığına dikkat çekilmiştir (16, 43). Yine atların reproduktif sisteminde 13 farklı eBD tespit edildiği bildirilmiştir (40). Ayrıca atların bağırsağında sentezlendiği belirlenen bir α -defensinin (DEFA1) antibakteriyel etkili olduğu ortaya konulmuştur (15, 16). Köpeklerde ise bugüne kadar 43 farklı β -defensin (canine beta-defensin; cBD) belirlendiği bildirilmiştir (44)

Antimikrobiyal Aktiviteleri

Defensinler antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiparaziter aktiviteye sahiptirler (2). Mikrobiyal invazyondan hemen sonra aktive olarak etkeni doğrudan öldürebilir veya düzenleyici aktiviteleri ile doğal immun yanıtta katkıda bulunurlar (2, 3). Aktimikrobiyal aktivite mekanizmaları tüm defensin tiplerinde benzerdir. Mikroorganizmaların anyonik olan membran komponentleriyle (LPS, lipoteikoik asit, teikoik asit, viral glikoprotein, mantar hücresine ait kitin, plasma membranı ve aktin filamentleri) etkileşime girerek hücre membranına zarar verir ve membranda por oluşturarak membran permeabilitesini artırırlar (10, 45, 46). Eksternal ve internal membrana penetre olarak, nükleik asit ile protein sentezini inhibe eder ve hücre ölümüne neden olurlar (22). Son zamanlarda defensinlerin yeni bir öldürücü mekanizması tanımlanmıştır. Bu mekanizmaya göre defensinler lipid II gibi bazı prekürsör maddelerle etkileşime girerek bakteriyel hücre duvarı sentezini önledikleri ve böylece bakterinin ölümüne neden oldukları açıklanmıştır (47).

Defensinlerin mikroorganizmalar üzerinde etki gösterebilmeleri için sahip oldukları

elektriksel yükün önemli olduğu (28), ancak belirleyici tek faktör olmadığı (37, 48, 49) ileri sürülmüştür. β -defensinlerin elektriksel yükü, α -defensinlerden daha fazla olmasına rağmen antiviral aktivitelerinin daha az olduğu ve zarfsızlara oranla zarflı virusların nötrofiller tarafından salgılanan α -defensinlere daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (49). Defensin konsantrasyonu ile biyolojik aktivite arasında yakın bir ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir (3). 1-10 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişen konsantrasyonlarda Gram negatif, Gram pozitif bakterilere ve mantarlara karşı geniş antimikrobiyal aktivite gösterdikleri, 25 $\mu\text{g/ml}$ 'de DNA sentezini stimüle ettikleri ve daha yüksek konsantrasyonlarda ($\geq 100 \mu\text{g/ml}$) ise keratinoz gelişimini uyardıkları ve bazı tümör hücrelerinin lizisine yol açtıkları bildirilmiştir (3). Ayrıca antibakteriyel etkilerini en kuvvetli şekilde hipotonik ortamda gösterebilen defensinlerin, antiviral aktivitelerinin tuz konsantrasyonunun normal olduğu hücre kültürlerinde devam ettiği de belirlenmiştir (49).

Defensinlerin viral lipid zarfı doğrudan parçalamada yetersiz olduğu belirlenmiş ve bunun sebebi bakteriyel membranda bulunmayan kolestrol ve nötral lipidlerin viral zarfta yoğun olarak bulunmasına bağlanmıştır (49). Defensinlerin virusların üremesini başka mekanizmaları (virusları hücre dışında durdurma, viral kılıfın oluşmasını engelleme veya nükleusa ulaşan viral genomu bloke etme gibi) da kullanarak engelledikleri düşünülmüştür (3, 36, 49). Ayrıca defensinleri de içeren birçok AMP'nin konakçı savunma yanıtını lektinler gibi hareket ederek düzenleyebilecekleri de ileri sürülmüştür (49).

Defensinlerin antibiyotiklere dirençli olanlar da dahil olmak üzere birçok Gram pozitif ve negatif birçok bakteriye (*Salmonella* sp., *Campylobacter* sp., *E. coli*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Mannheimia haemolytica*, *Staphylococcus aureus* vs.)

karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği araştırmalar sonucunda rapor edilmiştir (3, 6, 16, 19, 41, 47, 50, 51). İnsan bağışıklık yetmezlik virusu, influenza A virusu, sitomegalovirusu, herpes simpleks virus 1 ve 2, veziküler stomatit virusu, adenovirus, insan papilloma virusu (52), parainfluenza virus tip 3 (11), rana grylio virusu, rhabdovirus (39) ve ördek hepatitis virusuna (36) karşı antiviral, *Candida* sp. ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı antifungal (6, 41), *Leishmania* sp., *Plasmodium berghei* (53), *Trypanosome brucei* (45), *Cryptosporidium parvum* (3) ve *Giardia lamblia* (22)'ya karşı antiparaziter aktiviteleri de ortaya konulmuştur.

Defensinlerin Bağışıklıktaki Roller

Büyük oranda epitelyal hücreler ve bazen de lökositler tarafından salgılanan defensinlerin, kemotaktik ve immun düzenleyici aktivitelerinden dolayı doğal dirençte önemli rol oynadıkları ve doğal ile kazanılmış bağışıklık arasında bir köprü görevi yürüttükleri açıklanmıştır (2, 4, 22). Defensinlerin, hücre membranında bulunan reseptörlerle etkileşime girdikleri (3, 22), sitokin salınımında (22) ve antijen sunumunda (3) rol oynadıkları ileri sürülmüştür. İlâveten immun sistem hücreleri üzerinde kemotaktik aktiviteye sahip oldukları, lenfosit proliferasyonunu sağladıkları ve mast hücre degranülasyonunu destekledikleri belirtilmiş, bu fonksiyonlarının yanı sıra defensinlerin endotoksin ve tümörlere karşı da aktivite gösterdikleri açıklanmıştır (3). Ayrıca β -defensinlerin yara iyileşmesi sırasında epitelyal çoğalma ve farklılaşmanın bir parçası olabilecekleri gibi, anjiyogenezisi sağlayabilecekleri de ileri sürülmüştür (3, 22). Glikokortikoidlerin üretimini ve adrenal hücrelerde adrenokortikotropik hormonunun (ACTH) etkisini ATCH reseptörleriyle etkileşime girerek önledikleri de rapor edilmiştir (1, 22). Me-

meli fagositlerinin granüllerinde bulunması nedeniyle defensinlerin konakçı için olası sitotoksitelerini en aza indirmek zorunda oldukları düşünülmekte ve bu nedenle de selektif bir toksisiteye sahip olabilecekleri ileri sürülmektedir (54).

Ökaryotik hücrelerin sahip oldukları yüksek kolesterol düzeyi ve düşük anyonik yük nedeniyle AMP'lerin hedefinden kurtulabilecekleri öne sürülmüştür (10). Nötrofillerin granüllerinde yüksek konsantrasyonda bulunan α -defensinlerin bakterisidal etkili oldukları, ancak yangı bölgelerinde degranülasyonla salındıkları için düşük konsantrasyonda bulunmaları nedeniyle öncelikle immunomodülatör görevi yaptıkları açıklanmıştır (12). Özellikle *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu gibi oksijenin azaldığı durumlarda makrofajlar tarafından üretilen defensin miktarının arttığı bildirilmiştir (19). Çeşitli stres koşullarına maruz kalan sığırlarda, endojen kortikosteroid ve katekolamin düzeyinin yükseldiği ve bu durumda NF- κ B sinyalinin inhibe olmasına bağlı olarak epitelial defensinlerin azaldığı ve sonuçta solunum sistemi hastalıklarına karşı duyarlılığın arttığı belirtilmiştir (55). *S. aureus*'un neden olduğu mastitis olgularında da NF- κ B aktivasyonunun bozulduğu saptanmıştır (56).

Antimikrobiyal peptidlerin, patojen etkeni canlı vücudunda direk olarak parçalaması ve bağışıklık olaylarını düzenlemesi veya arttırması gibi konakçı savunmasında sayısız görevleri olduğu için, hastalıklara karşı korunmada antijenle birlikte aşı adjuvantı olarak kullanılabilirliği açıklanmıştır (25, 45). Nitekim seçilen bazı kemokinler veya β defensinlerin idiotipik lenfoma antijenlerine bağlanması sonucu oldukça güçlü tümör aşuları geliştirilmiştir (4). Ayrıca sepsis tedavisinde θ -defensinlerin immun adjuvant olarak kullanılabilirliği de ileri sürülmüştür (47).

Defensin Aktivitesinin Engellenmesi

Defensin aktivitesinin ortamdaki tuz (NaCl, Ca ve Mg) ve serum proteini oranına göre değişebildiği açıklanmıştır (3, 21). θ -defensinlerden farklı olarak, yüksek orandaki tuz ve plazma proteinleri α ve β -defensinlerin birçok bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktivitesini önlemektedir (3, 21). Sütün katyonik AMP'leri inhibe edebileceği (57), ksilitol gibi ozmotik maddelerin, ortamda tuz yüksek konsantrasyonda bulunsa dahi, defensin aktivitesini arttırabileceği (11) ileri sürülmüştür. Defensin aktivitesini engellemede stafilokinaz gibi bazı bakteriyel enzimler ile proteinazların varlığı dış membranlardaki negatif yükün azalması, membran akışkanlığındaki değişimler ve bazı bakteriler tarafından oluşturulan biyofilm ile AMP'leri bağlayan moleküllerin etkili olabileceği açıklanmıştır (58, 59).

Defensin Eksikliği

Spesifik granül yetmezliğinde (specific granule deficiency: miyelosit granül proteinlerinin azlığı veya yokluğu) defensin sentezi eksikliğin dikkati çektiği, konjenital defensin eksikliği olan kişilerin bakteriler tarafından oluşturulan hastalıklara karşı oldukça duyarlı olduğu ve sonradan gelişen defensin eksikliğin ise kronik myeloid lösemi hastalarında görüldüğü bildirilmiştir (8).

Defensinlerin Olası Kullanım Alanları

Antimikrobiyal peptidler etkilerini hücrenin DNA, protein veya hücre duvarı sentezi gibi spesifik faaliyetlerinde göstermektedir. AMP'ler hücre membranı ile ilk temastan sonraki saniyeler içinde patojeni öldürebilir (10). Bu nedenle yeni nesil antibiyotikler olarak da tanımlanan AMP'ler üzerine yapılan çalışmalar öncelikle antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların kontrolü üzerin-

de yoğunlaşmıştır (3, 14). Sepsis olgularında geniş antimikrobiyal özellikleri nedeniyle terapötik moleküller olarak defensinlerden yararlanılabileceği ön görülerek, tuza dirençli defensinler ile bunların analogları üzerine çalışmalar yapılmaktadır (47). Sentetik olarak hazırlanmış konakçı savunma peptidlerinin (host defense peptide, HDP) dışarıdan antimikrobiyal madde, aşı adjuvantı veya infertiliteye karşı bir ilaç olarak kullanılabilirliği de düşünülmektedir (52).

Doğal AMP'ler kimyasal maddelere, proteaz gibi enzimlere, pH değişikliğine oldukça duyarlıdır. Dayanıklılıklarını arttırmak için etkili bir ilaç taşıma aracı olarak liposom kullanılabilirliği ve böylece olası toksisitenin de azaltılabileceği ifade edilmiştir (58). Non-peptid antibiyotiklerle birlikte AMP'lerin sinerjik etkili olduğu ve kullanılan antibiyotiklerin dozu ile nefrotoksik etkilerini azaltılabileceği ileri sürülmüştür (45). Birçok şirket ticari AMP ilaçları geliştirmek için girişimde bulunmakta ve birçok AMP de klinik çalışmalarda test edilmektedir. Bir firma (Novozymes) tarafından geliştirilen ve saprofitik mantardan (*Pseudoplectania nigrella*) izole edilen bir defensinin (Plectasin), *in vivo* koşullarda endokarditise yol açan metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)'a ve pnömoni ile meningitis olgularında da *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı oldukça etkili bulunduğu açıklanmıştır (45). Çalışmaları prelinik aşamada olan bu preparatın ilk yeni nesil AMP grubu bir antibiyotik olabileceği ileri sürülmüştür (58).

Defensinlerin, mukoza ve kan hücreleri gibi hayvan dokularından biyokimyasal ve immünolojik teknikler kullanılarak ekstrakte edilebileceği, ancak hayvanlarda çok azının saptanmış olması ve ekstraksiyon maliyetlerinin de oldukça yüksek bulunması nedeniyle doğal defensinlerin çiftlik veya kümes

hayvanlarında kullanımının sınırlı olabileceği ileri sürülmüştür (28). Günümüzde moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak, defensinlerin *in vitro* koşullarda (28) veya transjenik canlılarda (28, 60) üretilmesi denmektedir. Defensinlerin moleküler ağırlığı sadece 3-5 kD olduğundan, günümüzde üretimlerini arttırmak amacıyla gen füzyon vektörleri kullanılmaktadır (28). Yeni genetik manüplasyonlar ile üretilen AMP'lerin diyetle antimikrobiyal tedavi için katıllarına olanak sağlayacağı ve *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi zoonoz bakterilerin kolonizasyonlarını önlemede kullanılabilirliği ileri sürülmüştür (34, 52).

SONUÇ

Antimikrobiyal peptidler konusunda elde edilecek bilgiler, gelecekte AMP'lerin klinik uygulamalar veya tedavide daha fazla yer almasına olanak sağlayacaktır. Ancak tedavide ekzojen olarak bu peptidlerin kullanılmasında hala bazı sorunlar yaşanmaktadır. Bu sorunlar arasında; uygulama yöntemlerinin henüz netleşmemiş olması, yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında toksik etkili olmaları ve olası toksisiteden korunma yollarının bilinmiyor olması, düşük spesifiteye sahip olmaları ve üretilmelerinin pahalı olması gibi nedenler sıralanabilir.

Sentetik olarak üretildikleri veya değişikliğe uğradıklarında AMP'lerin özelliklerinde değişiklik olduğu, hatta çok küçük değişikliklerde bile etkinliklerini kolayca kaybettikleri belirlenmiştir. AMP'lerde şekillenecek değişikliklerin nasıl bir sonuç doğuracağını tahmin etmek güçtür. Bu nedenle yapısal modifikasyonların AMP'lerin fizyo-kimyasal özellikleri üzerindeki etkiler ile antimikrobiyal spektrumları ve aktivitelerinin anlaşılması için yeni araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Ganz T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 710-721. DOI: 10.1038/nri1180.
2. Hazlett L, Wu M. Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res.* 2011; 343: 175-188. DOI: 10.1007/s00441-010-1022-4.
3. Bagnicka E, Strzałkowska N, Józwiak A, Krzyżewski J, Horbańczuk J, Zwierzchowski L. Expression and polymorphism of defensins in farm animals. *Acta Biochim Pol.* 2010; 57: 487-497.
4. Yang D, Biragyn A, Kwak LW, Oppenheim JJ. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends Microbiol.* 2002; 23: 291-296. PMID: 12072367.
5. Lehrer RI, Ganz T. Defensins of vertebrate animals. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14: 96-102. PMID: 11790538.
6. Sugiarto H, Yu PL. Avian antimicrobial peptides: the defense role of β -defensins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323: 721-727. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.162.
7. Nguyen TX, Cole AM, Lehrer RI. Evolution of primate θ -defensins: a serpentine path to a sweet tooth. *Peptides.* 2003; 24: 1647-1654. DOI: 10.1016/j.peptides.2003.07.023.
8. Ganz T, Lehrer RI. Defensins. *Pharmacol Ther.* 1995; 66: 191-205. DOI: 10.1016/0163-7258(94)00076-F.
9. Stolzenberg ED, Anderson GM, Ackermann MR, Whitlock RH, Zasloff M. Epithelial antibiotic induced in states of disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 8686-8690. PMID: PMC23078.
10. Bahar AA, Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals.* 2013; 6: 1543-1575. DOI:10.3390/ph6121543.
11. Ackermann MR, Gallup JM, Zabner J, Evans RB, Brockus CW, Meyerholz DK, Grubor B, Brogden KA. Differential expression of sheep beta-defensin-1 and -2 and interleukin 8 during acute *Mannheimia haemolytica* pneumonia. *Microb Pathog.* 2004; 37: 21-27. DOI: 10.1016/j.micpath.2004.04.003.
12. Jenssen H, Hamill P, Hancock REW. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19: 491-511. DOI: 10.1128/CMR.00056-05.
13. Kaiser V, Diamond G. Expression of mammalian defensin genes. *J Leukoc Biol.* 2000; 68: 779-784. PMID: 11129644.
14. Patil A, Hughes AL, Zhang G. Rapid evolution and diversification of mammalian α -defensins as revealed by comparative analysis of rodent and primate genes. *Physiol Genomics.* 2004; 20: 1-11. PMID: 15494476.
15. Bruhn O, Regenhard P, Michalek M, Paul S, Gelhaus C, Jung S, Thaller G, Podschun R, Leippe M, Grotzinger J, Kalm E. A novel horse α -defensin: gene transcription, recombinant expression and characterization of the structure and function. *Biochem J.* 2007; 407: 267-276. DOI: 10.1042/BJ20070747.
16. Bruhn O, Grötzing J, Cascorbi I, Jung S. Antimicrobial peptides and proteins of the horse - insights into a well-armed organism. *BMC Vet Res.* 2011; 42: 98.
17. Luenser K, Ludwig A. Variability and evolution of bovine β -defensin genes. *Genes Immun.* 2005; 6: 115-122. PMID: 15674371.
18. Münk C, Wei G, Yang OO, Waring AJ, Wang W, Hong T, Lehrer RI, Landau NR, Cole AM. The θ -defensin, retrocyclin, inhibits HIV-1 entry. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2003; 19: 875-881. PMID: 14585219.
19. Meade KG, Cormican P, Narciandi F, Lloyd A, O'Farrelly C. Bovine β -defensin gene family: opportunities to improve animal

- health? *Physiol Genomics*. 2014; 46: 17-28. PMID: 24220329.
20. Michailidis G, Argiriou A, Kalivas A, Avdi M, Pappa V. Expression of avian β -defensins in the chicken (*Gallus domesticus*) reproductive tract. *Archiva Zootechnica*. 2008; 11: 33-40.
21. Kościuczuk EM, Lisowski P, Jarczak J, Krzyżewski J, Zwierzchowski L, Bagnicka E. Expression patterns of β -defensin and cathelicidin genes in parenchyma of bovine mammary gland infected with coagulase-positive or coagulase-negative *Staphylococci*. *BMC Vet Res*. 2014; 10: 246. DOI: 10.1186/s12917-014-0246-z.
22. Wojdak-Maksymiec K, Strabel T, Szyda J, Mikolajczyk K. Clinical mastitis and combined defensin polymorphism in dairy cattle. *J Anim Vet Adv*. 2012; 11: 2230-2237. DOI: 10.3923/javaa.2012.2230.2237.
23. Swanson K, Gorodetsky S, Good L, Davis S, Musgrave D, Stelwagen K, Farr V, Molenaar A. Expression of a β -defensin mRNA, lingual antimicrobial peptide, in bovine mammary epithelial tissue is induced by mastitis. *Infect Immun*. 2004; 72: 7311-7314. DOI: 10.1128/IAI.72.12.7311-7314.2004.
24. Whelehan CJ, Meade KG, Eckersall PD, Young FJ, O'Farrelly C. Experimental *Staphylococcus aureus* infection of the mammary gland induces region-specific changes in innate immune gene expression. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011; 140: 181-189. DOI: 10.1016/j.vetimm.2010.11.013.
25. Brogden KA, Ackermann M, McCray PB Jr, Tack BF. Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22: 465-478. DOI: 10.1016/S0924-8579(03)00180-8.
26. McDermott AM. Defensins and other antimicrobial peptides at the ocular surface. *Ocul Surf*. 2004; 2: 229-247. PMID: 17216098.
27. Aono S, Li C, Zhang G, Kemppainen RJ, Gard J, Lu W, Hu X, Schwartz DD, Morrison EE, Dykstra C, Shi J. Molecular and functional characterization of bovine β -defensin-1. *Vet Immunol Immunopathol*. 2006; 113: 181-190. DOI: 10.1016/j.vetimm.2006.05.002.
28. Wu J, Wang C, He H, Hu G, Yang H, Gao Y, Zhong J. Molecular analysis and recombinant expression of bovine neutrophil β -defensin 12 and its antimicrobial activity. *Mol Biol Rep*. 2011; 38: 429-436. DOI: 10.1007/s11033-010-0125-z.
29. Yount NY, Yuan J, Tarver A, Castro T, Diamond G, Tran PA, Levy JN, McCulloughi C, Cullori JS, Bevins CL, Selsted ME. Cloning and expression of bovine neutrophil β -defensins. Biosynthetic profile during neutrophilic maturation and localization of mature peptide to novel cytoplasmic dense granules. *J Biol Chem*. 1999; 274: 26249-26258. DOI: 10.1074/jbc.274.37.26249.
30. Narciandi F, Lloyd AT, Chapwanya A, O'Farrelly C, Meade KG. Reproductive tissue-specific expression profiling and genetic variation across a 19 gene bovine β -defensin cluster. *Immunogenetics*. 2011; 63: 641-651. DOI: 10.1007/s00251-011-0551-7.
31. Huttner KM, Brezinski-Caliguri DJ, Mahoney MM, Diamond G. Antimicrobial peptide expression is developmentally regulated in the ovine gastrointestinal tract. *J Nutr*. 1998; 128: 297S-299S.
32. Luenser K, Fickel J, Ludwig A. Evolution of caprine and ovine β -defensin genes. *Immunogenetics*. 2005; 57: 487-498. PMID: 16133452.
33. Zhao C, Nguyen T, Liu L, Shamova

- O, Brogden K, Lehrer RI. Differential expression of caprine β -defensins in digestive and respiratory tissues. *Infect Immun.* 1999; 67: 6221-6224.
34. Meade KG, Higgs R, Lloyd AT, Giles S, O'Farrelly C. Differential antimicrobial peptide gene expression patterns during early chicken embryological development. *Dev Comp Immunol.* 2009; 33: 516-524. DOI: 10.1016/j.dci.2008.10.003.
35. van Dijk A, Veldhuizen EJA, Haagsman HP. Avian defensins. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008; 124: 1-18. DOI: 10.1016/j.vetimm.2007.12.006.
36. Ma D, Lin L, Zhang K, Han Z, Shao Y, Liu X, Liu S. Three novel *Anas platyrhynchos* avian β -defensins, upregulated by duck hepatitis virus, with antibacterial and antiviral activities. *Mol Immunol.* 2011; 49: 84-96. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.07.019.
37. Hervé-Grépinet V, Réhault-Godbert S, Labas V, Magallon T, Derache C, Lavergne M, Gautron J, Lalmanach AC, Nys Y. Purification and characterization of avian β -defensin 11, an antimicrobial peptide of the hen egg. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 4401-4409. DOI: 10.1128/AAC.00204-10.
38. Gong D, Wilson PW, Bain MM, McDade K, Kalina J, Hervé-Grépinet V, Nys Y, Dunn IC. Gallin; an antimicrobial peptide member of a new avian defensin family, the ovodefensins, has been subject to recent gene duplication. *BMC Immunol.* 2010; 11: 1-15. PMID: 20226050.
39. Jin JY, Zhou L, Wang Y, Li Z, Zhao JG, Zhang QY, Gui JF. Antibacterial and antiviral roles of a fish β -defensin expressed both in pituitary and testis. *PLoS ONE.* 2010; 5: e12883. DOI: 10.1371/journal.pone.0012883.
40. Johnson GP, Lloyd AT, O'Farrelly C, Meade KG, Fair S. Comparative genomic identification and expression profiling of a novel β -defensin gene cluster in the equine reproductive tract. *Reprod Fertil Dev.* 2015. DOI: 10.1071/RD14345.
41. Linde A, Ross CR, Davis EG, Dib L, Blecha F, Melgarejo T. Innate immunity and host defense peptides in veterinary medicine. *J Vet Intern Med.* 2008; 22: 247-265. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2007.0038.x.
42. Maxwell AI, Morrison GM, Dorin JR. Rapid sequence divergence in mammalian β -defensins by adaptive evolution. *Mol Immunol.* 2003; 40: 413-421. DOI: 10.1016/S0161-5890(03)00160-3.
43. Davis EG, Sang Y, Blecha F. Equine β -defensin-1: full-length cDNA sequence and tissue expression. *Vet Immunol Immunopathol.* 2004; 99: 127-132. DOI: 10.1016/j.vetimm.2003.12.010.
44. van Damme CM, Willemse T, van Dijk A, Haagsman HP, Veldhuizen EJ. Altered cutaneous expression of β -defensins in dogs with atopic dermatitis. *Mol Immunol.* 2009; 46: 2449-2455. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.05.028.
45. Hussain S, Mukhopadhyay CS, Arora JS. Applications and implications of mammalian antimicrobial peptides- a review. *Agri Review.* 2014; 35: 299-306.
46. Yasin B, Wang W, Pang M, Cheshenko N, Hong T, Waring AJ, Herold BC, Wagar EA, Lehrer RI. θ -defensins protect cells from infection by herpes simplex virus by inhibiting viral adhesion and entry. *J Virol.* 2004; 78: 5147-5156. DOI: 10.1128/JVI.78.10.5147-5156.2004.
47. Xie GH, Chen QX, Cheng BL, Fang XM. Defensins and sepsis. *Biomed Res Int.* 2014. DOI: 10.1155/2014/180109.

48. Ma D, Zhang K, Zhang M, Xin S, Liu X, Han Z, Shao Y, Liu S. Identification, expression and activity analyses of five novel duck beta-defensins. *PLoS ONE*. 2012; 7: e47743. DOI: 10.1016/j.cimid.2012.01.006.
49. Wiens ME, Wilson SS, Lucero CM, Smith JG. Defensins and viral infection: dispelling common misconceptions. *PLoS Pathog*. 2014; 10: e1004186. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004186.
50. Erles K, Brownlie J. Expression of β -defensins in the canine respiratory tract and antimicrobial activity against *Bordetella bronchiseptica*. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010; 135: 12-19. DOI: 10.1016/j.vetimm.2009.10.025.
51. Leonard BC, Marks SL, Outerbridge CA, Affolter VK, Kananurak A, Young A, Moore PF, Bannasch DL, Bevins CL. Activity, expression and genetic variation of canine β -defensin 103: a multifunctional antimicrobial peptide in the skin of domestic dogs. *J Innate Immun*. 2012; 4: 248-259. DOI: 10.1159/000334566.
52. Zhang G, Sunkara LT. Avian antimicrobial host defense peptides: from biology to therapeutic applications. *Pharmaceuticals*. 2014; 7: 220-247. DOI: 10.3390/ph7030220.
53. Mor A. Multifunctional host defense peptides: antiparasitic activities. *FEBS J*. 2009; 276: 6474-6482. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07358.x.
54. Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev*. 2003; 55: 27-55. DOI: 10.1124/pr.55.1.2.
55. Mitchell GB, Al-Haddawi MH, Clark ME, Beveridge JD, Caswell JL. Effect of corticosteroids and neuropeptides on the expression of defensins in bovine tracheal epithelial cells. *Infect Immun*. 2007; 75: 1325-1334. DOI: 10.1128/IAI.00686-06.
56. Schukken YH, Günther J, Fitzpatrick J, Fontaine MC, Goetze L, Holst O, Leigh J, Petzl W, Schuberth HJ, Sipka A, Smith DGE, Quesnelld R, Watts J, Yancey R, Zerbe H, Gurjar A, Zadoks RN, Seyfert HM, members of the Pfizer mastitis research consortium. Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011; 144: 270-289. DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.08.022.
57. Rainard P, Riollot C. Innate immunity of the bovine mammary gland. *Vet Res*. 2006; 37: 369-400. DOI: 10.1051/vetres:2006007.
58. Cézard C, Silva-Pires V, Mullié C, Sonnet P. Antibacterial peptides: A review. In: Méndez-Vilas A, editor(s). *Science Against Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*. Microbiology Series No 3, Vol 1, p: 926-937, Formatex, Spain, 2011.
59. Oviedo-Boyso J, Valdes-Alarcón JJ, Cajero-Juárez M, Ochoa-Zarzosa A, López-Meza JE, Bravo-Patiño A, Baizabal-Aguirre VM. Innate immune response of bovine mammary gland to pathogenic bacteria responsible for mastitis. *J Infect*. 2007; 54: 399-409. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.06.010.
60. Yarus S, Rosen JM, Cole AM, Diamond G. Production of active bovine tracheal antimicrobial peptide in milk of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 14118-14121.

Rift Vadisi Humması

İlker BİLGİLİ¹, Nuri MAMAK²

¹ Eğirdir Gıda, Tarım ve Hayvancılık İlçe Müdürlüğü, Isparta

² Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Burdur

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 19-04-2016

Makale Kodu: 5000182991

ÖZET

Rift Vadisi Humması (RVF) en sık Arap yarımadasında ve sahra altı Afrika ülkelerde görülen zoonoz bir hastalıktır. Bunyaviridae ailesinden ve Phlebovirus genusuna ait Rift Valley Fever Virusu (RVFV) hastalığa yol açar. Virus, sivrisinekler tarafından nakledilir. Evcil geniş getiren hayvanlarda virüs replikasyonu, yüksek oranda mortaliteye ve abortusa yol açar. İnsanlarda RVFV enfeksiyonu genellikle akut ve ateşli bir hastalığa neden olur, fakat az sayıda vakada hemorajik ateş, ensefalitis, hepatitis, retinitis ve rinitis gelişebilir. Bu derlemede, Rift Vadisi Humması'nın; etiyoloji ve epidemiyolojisi, epizootiyolojisi, patogenezi ve patolojisi, klinik bulguları, tanı ve ayırıcı tanısı, tedavisi, koruma ve kontrol yöntemleri tek ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Rift Vadisi Humması Virus (RVFV), arbovirus, ensefalit*

RIFT VALLEY FEVER

ABSTRACT

Rift Valley Fever (RVF) is a rising zoonotic disease encountered mostly in the Arabian Peninsula and sub-Saharan African countries. Rift Valley Fever Virus (RVFV) of the family Bunyaviridae and the genus Phlebovirus lead to the disease. Mosquitoes pass on virüs. Virus replication in domestic ruminant leads to high rates of mortality and abortion. In humans, RVFV infection generally causes acute and febrile illness but in a small number of cases hemorrhagic fever, encephalitis, hepatitis, retinitis and rhinitis can develop. In this review, the Rift Valley fever is discussed in terms of etiology and epidemiology, epizootiology, pathogenesis and pathology, clinical findings, diagnosis and differential diagnosis, treatment, protection and control individually.

Keywords: *Rift Valley Fever Virus (RVFV), arbovirus, encephalitis*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR 15030 Burdur TURKEY



0248-213 22 03 - 0248 213 20 01



nurimamak@hotmail.com

GİRİŞ

Virüslerle bulaşan hastalıklar, çiftlik hayvanlarının sağlığı için her zaman önemli bir tehdit unsuru olmuştur. Viral hastalıklara karşı zamanında koruyucu önlemlerin alınmaması, teşhisin çoğu zaman güç olması, tedavinin sınırlı veya hiç olmaması çiftlik hayvanlarında önemli sağlık problemlerine ve ekonomik kayba neden olmaktadır. Bu viral hastalıklardan bazıları ülkemizde yeni tanınmaya ve teşhis edilmeye başlanmıştır. Bunlardan Rift Vadisi Humması, geviş getiren hayvanlarda ateş, göz yaşı ve burun akıntısı, sancı, kusma, kanlı ishal, hepatitis, ensefalitise, gebelerde yaygın abortlara ve genç hayvanlarda ise aniden başlayan yüksek ateş, koordinasyon bozukluğu ve yüksek ölüm oranına sahip zoonoz karakterde bir hastalıktır. Bu derlemede, Rift Vadisi Humması hastalığının; etiyojisi, epidemiyolojisi, epizootiyolojisi, patogenezi, klinik bulguları, zoonotik etkileri, klinik patolojisi, nekropsi bulguları, tedavisi, koruma ve kontrol yöntemleri tek tek ele alınmıştır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Rift Vadisi Humması *Bunyaviridae* ailesinden *Phlebovirus* genusunda yer alan bir RNA virüsün neden olduğu zoonoz viral bir hastalıktır. Virüs, küresel görünümde, 80-120 nm çapında, zarflı, üç segmentli, tek sarmallı ve negatif anlamlı RNA genomlu bir yapıya sahiptir. İki tabakalı lipid zarfı boyunca glikoprotein yapısında çıkıntıları bulunur. Lipid çözücülerde ve pH'nın 6'dan düşük olduğu ortamlarda kolaylıkla inaktive olur (1). RVFV, arbovirus sınıfından olan Nairobi koyun hastalığı, akabane, Kırım-kongo kanamalı ateşi, Sandfly fever, Simba hastalığı ile aynı gruptadır (2). Virüs ilk olarak 1930 yılında Kenya'nın Büyük Rift Vadisinde bulunan Naivasha Gölü etrafında ani ölen ve

abort yapmış koyunlardan identifiye edilmiştir (3). Virüs %2 sodyum ortofenilfenat ve %4 sodyum bikarbonat'a duyarlıdır (4). Virüsün filogenetik analizinde, Mısır ve Aşağı Sahra olmak üzere 2 tipinin olduğu bildirilmiştir (5). Hastalık, Yemen ve Suudi Arabistan'da çok sayıda insan ve çiftlik hayvanı etkilenmiş olup 120 den fazla insanın ölmesiyle ilk defa 2000 yılında hastalığın Afrika dışında varlığı doğrulanmıştır (6). Tanzania, Kenya ve Somali'de ki büyük salgınlarda 1000 den fazla insan etkilenmiş ve 323 kişinin ölümüyle sonuçlanmıştır (7). Zambiya'da 1985 yılında (8), Senegal'de 1987 yılında (9), Mısır'da 2003 yılında (10), Mayotte Adasında 2007 yılında (11), Madagaskar'da 2008 yılında (12), Sudan, Moritanya, Namibya'da 2010 yılında Rift Valley Fever Virüsü'nün neden olduğu salgınlar rapor edilmiştir (13, 14, 15, 16).

Epizootiyoloji

Hastalık; *Aedes*, *Culex*, *Mansonia*, *Eretmapodites* ve *Coquillettidia* cinsi enfekte sivrisinekler tarafından konakçıya nakledilmektedir (4). Salgınlar 3-15 yılda bir meydana gelmektedir (17).

Temmuz-Eylül ayları arasında, vektörlerin aktif olduğu dönemde salgın riski daha fazladır. Sonbahar mevsimi de salgınlar için risk oluşturmasına rağmen sivrisineklerin sayısında ki düşüş nedeniyle salgınlar kısa sürmektedir (18).

Rift Valley Fever Virüsü; koyun, keçi, rodent, primat, dağ gelinciği, kedi, köpek ve sığır ve develerde enfeksiyona neden olabilir. Tavşan, kobay, kuş, at, domuz ve diğer hayvanlarda deneysel enfeksiyonlar oluşturulmuş, ancak klinik belirti bildirilmemiştir (19). Hastalık daha çok çiftlik hayvanlarında ve insanlarda görülür (20).

Patogenez ve Patoloji

Vücuda giren virus, immun sistem hücreleri vasıtasıyla karaciğere ulaşır. Şiddetli enfeksiyonlarda virus tüm dokularda bulunur (21). Enfeksiyondan sonra ateş ve lökopeni ile birlikte viremi şekillenir. Hızla çoğalan virus tarafından tahrip olan karaciğer dokularında virus lokalizasyonu büyük ölçüde gerçekleşmez ve kanda her zaman virus en üst seviyede bulunur. Ruminantlar da taşıyıcılık gelişmez. Lezyonlar karaciğerle sınırlıdır ve fokal hepatik nekrozla karakterizedir (4). Nekropside; karaciğer frajildir ve biraz büyümüş, yumuşak, soluk renkte ve subkapsüler kanama odaklarına sahiptir (4). Gastrointestinal sistemde, kalp, safra kesesi, lenf nodüllerinde peteşiler ve konjesyonlar görülebilir (22).

Klinik Bulgular

Kuzu ve buzağılarda hastalık, yaklaşık 12 saatlik inkübasyona süresinden sonra aniden başlar. Enfekte hayvanlarda yüksek ateş, koordinasyon bozukluğu ve kollaps görülür. Hastalıktan etkilenen kuzuların %95-100'ünde, buzağuların ise %70'inde 36 saat içinde ölüm gerçekleşir (22). Ergin evcil ruminantlarda; ateş, göz yaşı ve burun akıntısı, sancı, kusma, kanlı ishal, gebelerde ise yaygın olarak abort şekillenir (23). Koyunlarda hastalığın mortalitesi %20-30'a, sığırlarda ise %10'a kadar yükselebilir. Sığırlarda daha hafif vakalarda ateş, disgalaksi, zayıflama ve ikterusun şekillendiği rapor edilmiştir (22). Keçilerde enfeksiyon genelde subakut seyir göstermektedir. Ergin keçilerde mortalite oranı düşüktür ve yerli ırklar hastalığa daha dayanıklıdır. Neonatal oğlaklarda hiçbir belirtisi görülmeden ani ölüm görülebilir. Bazı oğlaklarda 42.2°C'ye kadar varan ateş, halsizlik, iştahsızlık, depresyon, ikterus, kanlı ishal, kusma, inkoordinasyon, meme ve skrotum derisinde nekroz, kataral stomatitis ve 1-4 gün içinde ölüm şekillenir (4).

Rift Valley Fever Virus'una bağlı olarak insanlarda; ensefalitis, hepatitis, retinitis, rinitis ve daha şiddetli olgularda hemorajik ateş ve ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilir (24). İkterus, sinirsel bozukluk ve hemorajik hastalık nedeniyle insanlarda ölüm oranının %0.5-%2 arasında olduğu tahmin edilmektedir (21). Suudi Arabistan'da 2000-2001 yılları arasında 683 hasta değerlendirilmiş; ateş %92.6, bulantı %59.4, kusma %52.6, karın ağrısı %38, ishal %22.1, ikterus %18.1, merkezi sinir sistemi semptomları %17.1, hemorajik bulgular %7.1, oküler komplikasyonlar %1.5 ve ölüm %13.9 olarak kaydedilmiştir (25).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hastalığın erken evresinde lökopeni yaygındır. Hücre kültüründe virus izolasyonu, canlı hayvanlarda ateşli dönemde alınan kan örneklerinden yapılır. Ölen vakalarda dalak, karaciğer ve beyinden alınan materyal, abort olgularında ise fetüs organları etken tespiti için değerlendirilir. Alınan materyal laboratuvara hemen gönderilemeyecekse numuneler -70°C saklanmalıdır. Karaciğer, dalak ve beyinden yapılan smearlerden İmmun Floresan (IF) test yöntemiyle antijen araması yapılabilir. Viral antijen tespiti için Agar Jel İmmun diffüzyon testi (AGID), Komplement Fiksasyon (CF) ve Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyon tekniği (RT-PCR) alternatif olarak uygundur. Antikorların varlığını araştırmak için ise Virus Nötralizasyon (VN), Hemagglütinasyon İnhibisyon (HI), Komplement Fiksasyon (CF) ve ELISA testleri kullanılır (4). ELISA yönteminde IgG ve IgM antikor seviyeleri değerlendirilir (21). Enfeksiyondan 4-8 gün sonra, hastalığın akut evresinde IgM, kronik evresinde ise IgG seviyesi yükselmeye başlar (21). Virus Nötralizasyon Testi (VN) hastalığın teşhisinde en güvenilir testtir (26).

Tedavi

Etkili bir tedavisi yoktur (22). *Ribavirin* etken maddeli antiviral ilaçlar insanlarda Bunyavirus enfeksiyonları için tercih edilmektedir, ancak hayvanlarda kullanımına dair bir bilgi bulunmamaktadır (4). İyileşme döneminde olan koyunlardan alınan kan serumlarından, 1-3 günlük kuzulara 10-30 ml miktarda intravenöz veya intraperitoneal uygulama mortaliteyi düşürebilir (27).

Koruma ve Kontrol

Hayvanların aşılınması, hayvan hareketlerinin kontrollü olması ve vektörlerle mücadele için larvasid ilaçların da uygulamaya dahil edilerek çevre ilaçlamasının yapılması hastalıktan koruma ve kontrolde önemlidir (28).

Günümüzde inaktif aşılar ve Smithburn canlı attenuue aşılar kullanılmaktadır (29). İnaktif aşılar tam koruma sağlaması için 3 rapel doz şeklinde ve her yıl düzenli olarak uygulanmalıdır. Buna karşın canlı attenuue aşılar tek dozda 3 yıl koruma sağlar (30). İnaktif aşılar gebe ve her yaşta ki ruminantlara uygulanabilirken, Smithburn canlı attenuue aşılar ise gebe hayvanlarda abort ve fetal anomalilere neden olabilmektedir (29). Klon 13 RVF, canlı attenuue aşı olup Güney Afrika'da uygulama alanı bulmuş hiçbir yan etkisi olmayan yeni bir aşıdır (2). Bununla birlikte Rift Valley Fever Virus'a karşı son yıllarda güvenilir ve etkin aşılar geliştirilmektedir (29).

Hastalığın mevcut olduğu bölgelerden hayvan sevkiyatı yapılırken aşıları hayvanlar nakilden 30 gün önce karantina altına alınmalı, karantina süresi boyunca klinik belirti göstermeyen hayvanların nakilleri gerçekleştirilmelidir. Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE)'ne göre standartlara uygun bir aşının hayvan sevkiyatından en az 21 gün, en fazla 90 gün önce uygulanmış olması gerekir (28).

Aşılınmamış hayvanlar nakilden en az 14 gün önce teste tabi tutularak 30 gün süreyle karantinaya alınır ve bu süre içerisinde vektörlerden korunur. Test sonucu negatif olan ve karantina sonunda klinik belirti göstermeyen hayvanların sevkiyatı yapılabilir (28).

SONUÇ

Rift Valley Fever Virus'un son yıllarda ılıman ülkelerde ortaya çıkması dünyada veteriner ve halk sağlığı kuruluşlarını alarma geçirmiştir. Öyle ki, iklim değişikliği ve RVFV görülmeyen ılıman ülkelerde virus için uygun vektörlerin varlığı, RVF'nin halk ve veteriner sağlığı açısından önemli viral tehditler arasında yer alması gerektiğini akla getirmektedir. Hastalık, geniş getiren hayvanlarda oluşturduğu enfeksiyon neticesinde, verim düşüklüğü, yüksek mortalite ve abortusa yol açarak işletmeler için ekonomik kayba neden olmaktadır. Bu nedenle ılıman iklim kuşağında yer alan Türkiye'de de Rift Valley Fever Virus enfeksiyonunun yaygınlığının tam olarak araştırılması ve hastalığa karşı koruma ve kontrol programları uygulanması ülke ekonomisine büyük katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. OIE Terrestrial Manual. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2015. Rift Valley fever. Chapter. 2.1.14. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs207/en/>
2. Bath GF. Rift Valley Fever. In: Aitken ID, editor. Disease of Sheep. 4th ed. p. 469-472 Oxford: Blackwell Publishing editorial offices; 2007.
3. Daubney R, Hudson JR, Garnham PC. Enzootic hepatitis or Rift Valley fever. An undescribed virus disease of sheep, cattle and man from East Africa. J Pathol Bacteriol. 1931; 34: 545-79.

4. Smith MC, Sherman DM. *Goat Medicine*. 2nd ed. p: 508-10. Iowa: Wiley-Blackwell Publishing; 2009.
5. Sall AA, Zanutto PMA, Zeller HG, Digoutte JP, Thiongane Y, Bouloy M. Variability of the NS(S) protein among Rift Valley fever virus isolates. *J Gen Virol*. 1997; 78: 2853-8.
6. Anyamba A, Chretien JP, Formenty PBH, Small J, Tucker CJ, Malone JL et al. Rift Valley fever potential, Arabian peninsula. *Emerg Inf Dis*. 2006; 12(3): 518-20.
7. WHO. Outbreaks of Rift Valley fever in Kenya, Somalia and United Republic of Tanzania, December 2006-April 2007. *Weekly epidemiological news*: 2007; 20: 169-78.
8. Davies FG, Kileulu E, Linthicum KJ, Pegram RG. Patterns of Rift Valley fever activity in Zambia. *Epidemiology and Infections*. 1992; 108: 185-91.
9. Jocelyn T, Michel P, Yaya T, Mustafa LO, Roughy S, Josef V. Rift valley fever surveillance in the lower Senegal River basin: update 10 years after the epidemic. *Tropical Medicine and International Health*. 1999; 4(8): 580-5.
10. Kamal AS. Observations on rift valley fever virus and vaccines in Egypt. *Virology Journal*. 2011; 8: 532.
11. Sissoko D, Giry C, Gabrie P, Tarantola A, Pettinelli F, Collet L, D'Ortenzio E et al. Rift Valley Fever, Mayotte, 2007-2008. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 568-70.
12. Hartley DM, Rinderknecht JL, Nipp TL, Clarke NP, Snowden GD. National Center for Foreign Animal and Zoonotic Disease Defense Advisory Group. Potential effects of Rift Valley fever in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(8): e1. DOI: 10.3201/eid1708.101088
13. Ahmed B, Mamy OE, Baba MO, Barry Y, Isselmou K, Dia ML et al. Unexpected Rift Valley fever outbreak, northern Mauritania. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 17: 1894-6.
14. Adam A, Karsany M, Adam I. Manifestations of severe Rift Valley fever in Sudan. *Int J Infect Dis*. 2010; 14: 179-80.
15. Aradaib IE, Erickson BR, Elageb RM, Khristova ML, Carroll SA, Elkhidir IM et al. Rift Valley fever, Sudan, 2007 and 2010. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(2): 246-53.
16. Monaco F, Pinoni C, Cosseddu GM, Khaïseb S, Calistri P, Molini U et al. Rift Valley fever in Namibia, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(12): 2025-7.
17. Sindato C, Karimuribo ED, Pfeiffer DU, Mboera LEG, Kivaria F, Dautu G et al. Spatial and Temporal Pattern of Rift Valley Fever Outbreaks in Tanzania; 1930 to 2007. 2014; 9(2): e88897. DOI: 10.1371/journal.pone.0088897
18. Fischer EA, Boender G, Nodelijk G, Koeijer AA, Roermund HJW. The transmission potential of Rift Valley fever virus among livestock in the Netherlands: a modelling study. *Veterinary Research*. 2013; 44:58.
19. Ikegami T, Makino S. The Pathogenesis of Rift Valley Fever. *Viruses*. 2011; 3: 493-519.
20. Olive MM, Goodman S, Reyne JM. The role of wild mammals in the maintenance of rift valley fever virus. *Journal of Wildlife Diseases*. 2012; 48: 241-266.
21. Pepin M, Bouloy M, Bird BH, Kemp A, Paweska J. Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): An update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet Res*. 2010; 41(6): 61.

22. Radositist OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. *Veterinary Medicine, A Textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 10rd ed. p. 1205-7. Philadelphia: Saunders ltd; 2006.
23. Chengula, AA, Kasanga CJ, Mdegela RH, Sallu R. Yongolo M. Molecular detection of Rift Valley fever virus in serum samples from selected areas of Tanzania. *Tropical Animal Health and Production*. 2014; 46(4): 629-34.
24. Mohamed M, Mosha F, Mghamba J, Zaki SR, Shieh WJ, Paweska J et al. Epidemiologic and clinical aspects of a Rift Valley fever outbreak in humans in Tanzania, 2007. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010; 83(2): 22-7.
25. Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Mishkhas AA, Al-Rabeah AM, Turkistani AM et al. Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia: Epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 1084-92.
26. Kortekaas J, Kant J, Vloet R, Cetre-Sossah C, Marianneau P, Lacote S et al. European ring trial to evaluate ELISAs for the diagnosis of infection with Rift Valley fever virus. *Journal of Virological Methods*. 2013; 187: 177-81.
27. Bennett DG, Block RD, Gerone PJ. Protection of mice and lambs against pantropic Rift Valley fever virus using immune serum. *Am. J. Vet. Res.* 1965; 26: 57-61.
28. Balenghien T, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Failloux AB, Nipomichene TNJJ, Nicolas G, Rakotoharinome VM, Roger M, Zumbo M. Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the south-west of the Indian Ocean. *Veterinary Research*. 2013; 44:78.
29. Indran SV, Ikegami T. Novel approaches to develop Rift Valley fever vaccines. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012; 2: 131. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00131
30. Nachiket SD, Pattan RS, Bhawar SB, Gaware MV, Hole BM, Waman S et al. Rift Valley Fever: A Review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2010; 2(1): 228-39.

İnsan ve Hayvanlarda Diabetes Mellitus

Şenay TOPSAKAL¹, Özlem ÖZMEN²

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kampüs, Denizli

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 01-04-2016

Makale Kodu: 5000183433

ÖZET

Diabetes mellitus (DM) insülin hormonunun eksikliği veya etkisinde şekillenen problemler sonucu oluşan kronik bir hastalıktır. DM hem insan hem de hayvanlarda dünya çapında yaygın ve önemli bir hastalıktır. Endokrin hastalıklar içinde yaygınlığı en fazla olan hastalık olması yanında bilinen en eski hastalıklar arasındadır. Bu hastalık insanlarda hareketsiz yaşam nedeniyle son yıllarda gitgide artış göstermektedir. Benzer sebeplerden dolayı DM insidansı hayvanlarda da artış göstermeye başlamıştır. Bu derlemede insan ve hayvanlardaki DM formlarının klinik ve patolojik görünümünün karşılaştırması yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Diabetes mellitus, insan, hayvan, klinik semptomlar, patoloji.*

DIABETES MELLITUS IN HUMAN AND ANIMALS

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that caused by deficiency of the insulin hormone or problem of the insulin action. in DM is an important disease that occurred in both human and animals worldwide. It is the most common endocrine diseases and at the same time one of the oldest diseases. Recently these diseases are on the rise in human due to increasingly sedentary lifestyles. For similar reasons it has begun to show an increase in the incidence also in animals. In this review, clinical and pathological features of the DM compered between human and animals.

Keywords: *Diabetes mellitus, human, animal, clinical findings, pathology.*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, TR 15030
Burdur TÜRKİYE



0248 213 21 70



ozlemozmen@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülinin gerçek ya da fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğu ile karakterize bir hastalık olup, sık rastlanan kronik hastalıklar arasındadır (1-5). Bu hastalık insan ve birçok hayvanda gözlenmektedir (6). Hastalığın en önemli bulgusu yetersiz insülin salınımı veya insülin fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen hiperglisemidir. İnsülin yetmezliği, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde oluşan dejeneratif değişiklikler, anti insülin antikoru veya inaktif kompleksler sebebiyle hormonun etkisinin azalması, immün aracılı adacık sitotoksitesi başta olmak üzere pek çok sebeple oluşabilir (1,7). Hastalığın tanısı, tedavisi ve en az bunlar kadar önemli olan komplikasyonlarının saptanması ve önlenmesi bireyin yaşam kalitesi için oldukça önemlidir (1,5,7-9).

İnsanlarda Diabetes Mellitus

DM insanlarda başlıca Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabet olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Tip 1 DM, hastalığın insüline bağımlı olan ve β hücre yıkımı ile karakterize formudur. Bu formda genellikle β hücre yıkımına sebep olan anti-GAD (anti glutamik asit dekarboksilaz), anti-adacık antikor ve anti-insülin antikoru hastaların büyük kısmında tespit edilir. Bu antikordardan bir veya birkaçının bulunduğu durumlar Tip 1A alt grubu olarak sınıflandırılır (10-12). Beyaz ırk dışındaki ırklarda Tip 1 DM otoimmün antikorlar saptanmayabilir. Bu tip diyabet Tip 1B veya idiyopatik diyabet olarak sınıflandırılır.

Tip 2 DM diyabetin en yaygın formunu oluşturur. Temel bozukluk insülinin salgılanmasında ve etkinliğindedir. Hastalık bu mekanizmalardaki bozukluklarla ortaya çıkar. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir

ve bu formda β hücre yıkımı görülmez. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin yetmezliği değil insülin fazlalığı ve insülin direnci bulunur. Bu sebeple insülin tedavisi gerektirmez ancak ilerleyen yıllar içinde progresif β hücre yıkımına da sebep olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda insülin tedavisi gerekmektedir. Tip 2 diyabet obezite ve hareketsiz yaşamla yakından ilişkilidir, obezite insülin direncini arttıran temel sebeplerden biridir (12,13).

İnsanlarda Tip 1 DM'nin ilk tetikleyicilerinin genellikle saptanamamasına rağmen, β hücrelerinin selektif otoimmün yıkımı sonucu gelişen hipoinsülinemiyle karakterize olduğu bilinmektedir. Genetik yapı bu tip diyabete düşük veya yüksek düzeylerde hassasiyete sebep olmaktadır ve hastalarda insan lenfosit antijen (HLA) tipleri saptanmıştır. Kompleks fenotipler, zayıf β hücre savunma mekanizmaları, düşük antijen prezentasyon kapasiteleri ve sitokin üretimindeki bozukluklar sebebiyle hastalığa oldukça yüksek bir düzeyde hassastırlar (1).

Gebelik diyabeti, gebelik sırasında saptanan değişik düzeylerde hipergliseminin gözleendiği bir karbonhidrat intoleransı olayıdır (10,11). Gebeliklerde glikoz intoleransı ve diyabet gelişme olasılığı her zaman mevcuttur. Gebelik diyabeti terimi diyabet tanısını gebelikten önce almış bireylerde kullanılmaz. Gebelik diyabeti için risk grupları arasında önceden glikoz intoleransı tespit edilmiş ileri yaşta kadınlar, önceki gebeliklerinde aşırı kilolu bebek doğuran kadınlar, tekrarlayan düşük, ölü doğum gibi kötü gestasyon hikayesi olanlar, Tip 2 diyabetin sık görüldüğü etnik gruplardan olanlar ve açlık glikoz düzeyleri yüksek olan kadınlar sayılabilir. Diyabet anne ve fetus için tehlikelidir, yükselen açlık glikozu gebeliğin 4-8 haftalık dönemlerinde konjenital anomali ve intrauterin ölüme sebep olabilir (14).

DM, oldukça yaygın ancak hem değişik toplumlarda hem de aynı toplumun değişik kesimlerinde farklı yüzdelerde görülen kalıtsal, sistemik aynı zamanda sosyal ve ekonomik yönleri ağır basan bir hastalıktır. Diyabet, insülin salınımında ve etkisinde ya da her ikisinde birden bozuklukların meydana gelmesi sonucu oluşan hiperglisemi ile ortaya çıkar. Hiperglisemi ise kan dolaşımında bulunan glikozun dokular tarafından kullanılmamasının doğal bir sonucudur. Diyabet, kronik hiperglisemi ile birçok organda uzun süreli hasarlara dolayısıyla morfolojik ve fonksiyonel bozukluklara neden olur. Özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları bu durumdan çok fazla etkilenmektedir (15-17).

DM, metabolik hastalıkların heterojen bir grubudur. Bu hastalığın bazı formları spesifik etiyoloji veya patojenez ile karakterizedir fakat en yaygın formlarının altında yatan etiyolojisi hala net değildir. Etiyolojiye bağlı olmaksızın, diyabet kendi doğal seyri esnasında çeşitli klinik evrelere doğru ilerleme göstermektedir. Klinik evrelere göre ve etiyoloji hakkında sınırlı bilgiler olmasına rağmen hastalığın geliştiği kişiler hastalığın değişik özellikleri açısından sınıflandırılabilirler. Diyabet, açlık hiperglisemisi ile karakterizedir fakat hastalık klinik olarak belirgin olmayan devrelerde glikoz intoleransının olduğu dönemde de teşhis edilebilir (17-19).

Genetik olarak yatkın bireylerin yapısal olarak β hücreleriyle benzer komponentler içeren yabancı antijenlerle karşılaşmasının β hücrelerine karşı hücre bağımlı bir immun yanıtın gelişmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Bu yabancı proteinler arasında ilk sırayı viruslar almaktadır ve insanlardaki bir çok virusun (Grup B Coxsackie, kızamık, Epstein-Barr ve kızamıkçık virusu, cytomegalovirus, influenza virusu, herpesvirus, ve enterik rotavirus) genetik olarak yatkın

bireylerde Tip 1 DM patojenezinde rol oynadığından şüphelenilmektedir. Grup B Coxsackie ve Ensefalomyokarditis virusları farelerde Tip 1 DM oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. İnek süt kazeini ile adacık hücrelerindeki p69 proteinindeki homoloji sebebiyle bebeklerin inek sütüyle beslenmelerinin otoimmün adacık atakları gelişmesinde potansiyel bir etkiye sahip olabileceği de düşünülmektedir. Tip 1 DM'de β hücrelerinde gözlenen apoptozis büyük ölçüde infiltrat olan CD8+ T lenfositlerden salınan perforin sebebiyle uyarılmaktadır. Ancak hayvan model spontan diyabetlerde ve prediyabetik insanlarda β hücre disfonksiyonu veya kaybına yol açan sitokinlerin lokal sentez ve sekresyonuna rağmen uzun bir lenfositik insülitis periyodu olduğu da bilinmektedir. β hücreleri aynı zamanda sitokin ve serbest radikallere de oldukça duyarlı hücrelerdir ve kolaylıkla etkilenebilirler. IL-1, interferon γ ve TNF- α serbest radikallerin oluşumuna sebep olarak normal β hücrelerinde bile fonksiyon bozuklukları oluşturabilirler (1).

İnsanlarda β hücrelerinin immun yıkımı yavaş ilerler ve klinik diyabetin tetiklenmesi için yılların geçmesi gerekebilir. Hastaların birçoğunda bu dönem sirkülasyonda otoantikoların varlığı ile karakterizedir ve bunlar hastalığın öncü belirteçleri olarak kabul edilir. Otoantikolar doğrudan β hücrelerinin membran veya sitoplazmik antijenlerine veya doğrudan insüline karşı olabilir fakat doğrudan adacık yıkımının patojenezini göstermekten ziyade bir epifenomeni (ikincil belirtiler) gösterir. Asemptomatik faz süresince bazı adacıklar tüm β hücrelerini kaybeder, bazılarında dejeneratör adacık hücreleri ve infiltrat lenfositler bulunur, bazıları normal ve bazıları hiperplastik olabilir. En sonunda tüm β hücreleri ve yangısal infiltrasyonlar kaybolur (1).

Patojenez

DM çok değişik etiyopatogenezi olan bir hastalık olmasına rağmen insan ve hayvanlardaki bütün olgularda bazı ortak metabolik, klinik ve patolojik görünümle dikkati çeker. Komplike olmamış (nonketotik) DM olgularında en sık gözlenen klasik klinik bulgular; normal veya artmış iştaha karşın kilo kaybı, polidipsi ve poliüridir. Kısmi veya tam insülin yetmezliği generalize katabolik olaylara sebep olur. Persiste hipergliseminin sebepleri arasında glikozun hücreler içine girişindeki azalma, azalmış glikoz oksidasyonu, artan glikojenolizis ve aminoasit kaynaklarından köken alan artmış glukoneogenesis sayılabilir (1,5,12,20).

Glukoneogenesis ile proteinlerin aminoasitlere parçalanması kaslarda atrofi ve kilo kaybına sebep olur. Artan lipolizis ve adipositlerin serbest yağ asitlerini almalarındaki azalma hiperlipidemiye neden olur. Hepatositlerde, lipoproteinlerin hücre dışına taşınmasındaki yetersizlikler ve azalmış glikoz sebebiyle aşırı miktarlarda mobilize yağ asidi bulunur. Hepatik lipidozis şekillenir ve hepatomegali gözlenir. Hiperglisemi, renal tubuler resorpsiyon kapasitesinin aşılmasına ve idrara aşırı glikoz geçmesine sebep olur, bu durumda glikozüriye, ozmotik diürezise, poliüriye ve kompenzuar polidipsiye yol açar. Eğer su alımı idrarla kaybedilen miktarın altında kalırsa dehidratasyon oluşabilir. Elektrolit bozuklukları, özellikle hipokalemi, idrarla aşırı miktardaki kaybın sonucudur. Glikozüri önemli derecede kalori kaybına sebep olur ve kilo kaybını artırır. Kalıcı hiperglisemiye rağmen polifajinin bulunması hipotalamik doyma merkezindeki nöronlara glikoz girişinin azalmasını gösterir (1,6,20).

DM normal fonksiyonların bozulmasına sebep olur. Normal pankreas önemli oranda β hücre rezervine ve insülin salgılama kapasitesine sahiptir ve ancak bu kapasitenin

%20 azalmasından sonra katabolik olaylar belirgin hale gelir. İnsülinin anabolik etkileri birçok dokuda ve değişik metabolik basamaklarda görülür ve insülin yetersizliğinde bunların hepsi eşit şekilde veya yeniden düzenlenemez. Erken olgularda bozulmuş glikoz toleransı saptanır ve bu bütün DM tiplerinin sık gözlenen bir görünümüdür (1,20).

Hayvanlarda Diabetes

Mellitus sınıflaması

DM'nin sınıflandırılmasında birçok alt tipleri olduğu görülür ve bunlara sürekli yeni bilgiler eklenmektedir. Tam olarak uygulanabilir olmamakla birlikte evcil hayvanlar için insanlardaki referans sınıflandırma kullanılır (1,6).

İnsan sınıflandırmalarında Tip 1 DM genellikle juvenil durumdur ve insülin bağımlı DM'yi içine alır. Tip 1 diyabetli hastalarda β hücrelerinin otoimmün yıkımı nedeniyle şiddetli insülin eksikliği gelişir ve yaşamları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Tip 2 DM genellikle erişkin tiptir ve insüline bağımlı olmayan diyabet tipini oluşturur. Ancak bu tip bazen hastalarda genç yaşlarda görülebilir ve ilerleyen dönemlerde insülin bağımlılığı gelişebilir. Tip 2 DM'de hem insülin etkisinin bozulması (insülin rezistansı) hem de metabolik ihtiyaçları karşılayacak düzeyde insülin salgılanamaması birliktedir. Hastalığın ilerlemesiyle β hücrelerinin insülin salgılama kapasitesinde ve β hücre sayısında azalma şekillenir (1,20). Hastalığın devresine ve β hücrelerinin fonksiyonel kapasiteleri ile sayısına bağlı olarak hastalar hipo/hiperinsülinemik olabilirler. Hastaların birçoğunda adacık amiloidozisi saptanır. Kompleks genetik faktörler ve çevresel etkiler insanlarda hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetin etiyopatogenezinde etkilidir (1,6,20). İnsanlarda ayrıca önemli bir tip olarak da gestasyonel diyabet tanımlanmaktadır

(17,20). DM tip ne olursa olsun insülin antagonizması veya pankreas yangıları, nekrotik veya neoplastik olaylar sebebiyle nonspesifik adacık yıkımının bir sonucu olarak şekillenir (1,5).

Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitus

DM insanlarda olduğu gibi kedi ve köpeklerde de en sık rastlanan endokrinopatilerden birisidir (16). İnsanlardaki gibi hayvanlardaki DM olgularında da klinik semptomların sebebi vücudun ihtiyacı olan insülinin salgılanmasındaki yetersizliktir. İnsülin yetmezliği β hücrelerindeki yıkımın derecesine göre kısmi veya tam olabilir, oluşum mekanizmaları içerisinde hedef organda insülin sensitivitesinin azalması, insülin antagonisti hormon veya ilaçlar ya da bunların kombinasyonları sayılabilir (1,20). DM insidansının köpeklerde 1:200 olduğu bildirilmektedir. Spontan DM vakalarının çoğu ergin köpeklerde şekillenir, hastalık dişilerde erkeklere göre iki kat fazla görülür. Minyatür ve Toy Podle, Dachshund ve Terier (Australian, Fox, Yorkshire ve Cairn Terrier) gibi küçük ırk köpekler hastalığa yatkın ırklar olmakla birlikte sıklıkla etkilenen diğer türler arasında Beagle, Standard ve Minyatür Schnauzer, Minyatür Pinscher, Samoyed, Spitz, Lhasa Apso, Bichon Frise sayılabilir ancak DM tüm köpek ırklarında da görülebilmektedir (1,7,20).

Köpeklerde klinik diyabet görülme yaşı 4-14 arasında değişir ve 7-9 yaşlar arasında pik noktaya ulaşır (1). Obezite, hastalığın etiopatogenezinde insülin rezistansı ve bozulmuş glikoz toleransı oluşumu sebebiyle önemli bir risk faktörüdür (1,7). Keeshond ve muhtemelen Golden Retriever ırklarında genetik bir temel bulunmaktadır; bu ırklarda klinik tablo birkaç aylık hayvanlarda bile görülebilir ve adacık hipoplazisine bağlanır (1,20).

Köpeklerde DM'de gözlenen klinik semptomlar poliüri, polidipsi, polifajiye rağmen kilo kaybı, bilateral katarakt ve zayıflıktır (1,6,7). Köpek vakalarının büyük bir bölümünde diyabetin etiopatogenezini saptanamamıştır. Birçok köpekte diyabet, pankreatik nekroz veya hiperadrenokortisizm gibi aynı anda devam eden hastalıklar sebebiyle oluşmuş insülin antagonistleri ile nonspesifik adacık yıkımına bağlanır. Otoimmün β hücre yıkımı ancak çok küçük bir orandaki olaylardan sorumlu olabilir. Hemen hemen bütün diyabetik köpekler teşhis sırasında insülin bağımlıdır. İnsülin bağımlı olmayan diyabet oldukça nadirdir ve çoğu olgu aşırı obez köpeklerde saptanmıştır. Bazı köpeklerde insülin bağımlı diyabetin teşhisinden sonra klinik bulguların tamamen düzeldiği bir dönem gözlenebilir, bu devrede küçük insülin dozlarıyla glisemik kontrol sağlanabilir. Ancak takip eden 3-6 ay içerisinde β hücrelerinin yıkımı sebebiyle insülin dozlarının artırılması gerekir (1,20).

Köpeklerde diyabetin klinik görünümü insanlardaki Tip 1 DM ile benzerlik gösterir ve hasta hayvanların çoğunda teşhis sırasında tam bir insülin yetmezliği bulunur, β hücre fonksiyon kaybı kalıcıdır ve hayat boyu insülin tedavisi zorunludur. Kedilerin tersine geçici diyabet köpeklerde seyrek görülür. Yalancı gebelik progesteronun insülin antagonisti etkileri sebebiyle dişi köpeklerde DM'ye sebep olabilir bu durumda ovariohisterektomi ile diyabet düzeltilebilir. Hiperadrenokortisizm gibi diğer insülin antagonistik hastalıkların çok erken devrelerinde diyabet başarılı şekilde tedavi edilebilir (1,6,20).

Akut pankreas nekrozu erişkin köpeklerde insülin bağımlı DM'nin sık görülen bir sebebidir. Kronik tekrarlayan pankreas nekrozu olaylarında ekzokrin pankreas yetmezliği ile birlikte köpeklerin %15'inde diyabet gelişir. Pankreas adenokarsinomları yaygın organ

yıkımına sebep olarak yaşlı kedi ve köpeklerde DM'ye sebep olabilir (1,20).

Kedilerde Diabetes Mellitus

Diyabet vakalarının çoğu kedilerde insanlardan daha fazla ketoasidoz oluşumu ve insüline daha fazla bağımlı olmasına rağmen insanlardaki Tip 2 DM'ye klinik ve patolojik olarak benzerlikler gösterir. Diyabetik kedilerin çoğu teşhis sırasında insüline bağımlıdır ancak erken devrelerde glikoza cevap olarak ilk faz insülin reaksiyonunda azalma ve ikinci faz cevapta artış şekillenir. Bazı kedilerde açlık hiperinsülinemisi saptanabilir ve glikoz uyarımı serum insülin konsantrasyonunun arttırır (1,20,21).

Tip 2 diyabetli insan ve kedilerde, hem β hücre fonksiyonlarında hem de adacıklardaki β hücre sayısında progresif kayıp şekillenir. Diyabetik kedilerde hem β hem de α hücrelerde azalma saptanırken δ hücrelerin normal kaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular birçok Tip 2 diyabetli insandaki bulgulara benzer özelliktedir ancak bazı hastalarda α hücre hiperplazisi gözlenir (1,21).

Glikoz toksisitesi, lipotoksiste ve adacık amiloidozisi β hücre fonksiyon ve sayısındaki azalmalardan sorumlu tutulan mekanizmalardır. İnsülin sekresyonundaki belirgin azalma persistent hiperglisemi ve glikoz toksisitesini yansıtan belirgin diyabeti şekillendirir. İnsan ve kedilerde adacık amiloidozisi gözlenebilir ancak Tip 2 diyabet için öncelikli şart değildir. Ancak amiloidozis, fonksiyon bozulması ve adacıkların yıkımının önemli bir mekanizmasıdır. Adacık amiloid polipeptid (IAPP), kedi ve insanlarda Tip 2 diyabetin patojenezinde sadece amiloidogenik yapısı ile değil aynı zamanda insülinin hedef hücre üzerine olan etkisini bozması sebebiyle de suçlanmaktadır. Normalde plazma IAPP ve insülin konsantrasyonları arasındaki oran sabittir. IAPP konsantrasyonundaki tam veya

kısmi artış bozulmuş glikoz toleransını ve aynı zamanda Tip 2 diyabetin erken devrelerini ifade eder. IAPP, β hücrelerinden glikoza uyarılan insülin sekresyonunu inhibe ederken hepatik glikoneogenesisi arttırır, böylece hiperglisemiyi belirginleştirir (1,20,21).

İskelet kaslarında IAPP, glikozun hücre içine alınımını inhibe ederek ve glikogenolizisi arttırarak insülin rezistansına sebep olur. Adipoz dokular IAPP etkisine duyarlı değildir, plazmada artan IAPP konsantrasyonu kas glikojeninden mobilize olan glikozun yağ hücreleri içine girişini arttırarak sekonder olarak obeziteye sebep olur. Tip 2 DM'nin ileri devrelerinde, plazma IAPP konsantrasyonu β hücre dejenerasyonu veya kaybı sebebiyle normalin altına düşer. Tip 2 DM'li kedilerde glikoz toksisitesinin klinik önemi büyüktür, en acil terapötik yaklaşım β hücre fonksiyonlarını korumak için diyabetik durumun remisyonuna neden olsa bile hipergliseminin azaltılmasıdır. Erken teşhis ve yeterli glisemik kontrol durumlarına rağmen diyabetli kedilerin %20-40'ında remisyon mümkündür. Geçici diyabet vakaları olarak adlandırılan bu durumlar sıklıkla insülin tedavisi başlangıcından sonra 1-3 ay içinde görülür (1,6).

DM başlıca yaşlı kedilerde gözlenir en yüksek insidans 8 yaş ve üzerindeki kedilerde saptanır. Burmese ırkı Avustralya'daki kedi ırkları içinde en fazla diyabet görülen ırk olmasına rağmen başka bir yerden herhangi bir ırk predispozisyonu bildirilmemiştir. Erkek ve özellikle kastre edilmiş erkek kediler dişilerden daha sıklıkla etkilenir. Obezite, glikoz intoleransı ve klinik hastalık gelişimini önemli ölçüde arttırır. Fiziksel inaktivite ve yüksek sindirilebilir karbonhidrattan zengin ticari yemlerin yenilmesi obeziteyi arttırabilir. Obez kediler insülin dirençlidirler ve kronik insülin hipersekresyonu β hücrelerinin aşırı şekilde bitkinleşmesi-

ne sebep olabilir. Obez kedilerde dokuların insüline olan hassasiyetinin %52'lere kadar düştüğü gözlenmiştir. Bunda glikoz intoleransı ile glikoz etkinliğinin azalması belki de en önemli mekanizmadır, bu durum aynı zamanda kilo almaya sebep olur ve bunu devam ettirir. Kediler genellikle zayıftır, insüline dokuların düşük hassasiyeti sebebiyle eğer kilo alıyorsa ve açlık hiperinsülinemileri varsa glikoz intoleransı için özellikle risk altındadırlar. Daha sonraları uzayan aşırı insülin sekresyonları β hücrelerinde belirgin zedelenmelere sebep olur. Zayıf kedilerde düşük insülin sensitivitesi insanlarda olduğu gibi genetik olarak da saptanabilir (1,20,21).

Diyabet açısından erkek kedilerin dişi kedilerden neden daha fazla risk altında oldukları birkaç faktörle açıklanabilir. İlk olarak erkekler obezite gelişimine predispozitedirler ve şişmanladıkça bunlarda dişiler göre daha fazla yağ dokusu şekillenir. Bu büyük yağ kitlesi insülinin kan glikoz konsantrasyonunu düşürmede çok az etkilidir. İkincisi, zayıf erkek kediler zayıf dişi kedilere göre önemli derecede düşük doku insülin sensitivitesine sahiptirler ve sensitivitedeki düşüşler kilo alınımına sebep olur. Obez erkek kedilerde obez dişi kedilerden daha fazla açlık hiperinsülinemisi şekillenir (1,21).

Sığırlarda Diabetes Mellitus

İnsanlarda Tip 1 diyabetin ileri evreleri β hücrelerinde belirgin azalma, normal δ hücre sayısı ve normal veya azalmış α hücreleri ile karakterizedir. Bu gibi hastalara zorunlu bir şekilde insülin takviyesi gereklidir. Sığırlarda DM insanlardaki Tip 1 DM'ye benzer bir patojenez ile şekillenir. Hem Bovine Viral Diarrhea Virus ile persiste enfeksiyon hem de Şap Hastalığı virüsü genç hayvanlarda otoimmün lenfositik insülitisi provoke ederek insülin bağımlı diyabet oluşturur (1,6,20). Benzer bir patojenez sporatik ola-

rak diğer türlerde de gözlenebilir ve insülin tedavisinden önce lenfositik insülitisi veya sirkülasyonda β hücrelerinin komponentlerine veya insüline karşı antikorlar bulunmaz. Ancak kedi ve köpeklerde diyabetin önemli mekanizmalarından birisi olan otoimmün adacık yıkımı ile ilgili bazı küçük kanıtlar da mevcuttur (1,6). İneklerde spontan olarak şekillenen ve viral hastalıklarla ilgili olmayan olgular da bildirilmiştir. DM olgularında birçok organın etkilendiği ve ölüme sebebiyet verdiği de rapor edilmiştir (22).

DM, küçük ruminant, domuz veya at gibi hayvanlarda nadiren de olsa gözlenebilmektedir. Kronik pankreatitis olayları kedi ve atlarda bazen DM'ye sebep olabilmektedir ancak olayların çoğunda şekillenen pankreatitis, β hücre yıkımı ve diyabet oluşumu için yeterli değildir (1,6,20).

Diabetes Mellitus Etiyolojisi

İnsan diyabetlerinin %90'ını Tip 2 DM vakaları oluşturur ve bu bir poligenik hastalıktır, insülin salgılanmasında bozukluk ve insülin rezistansı ile karakterizedir. Hastalık oluşumunda etkili tüm genler bilinmemekle birlikte spesifik HLA haplotipleri saptanmıştır. İnsülin rezistansı insanlarda büyük ölçüde genetik ve diyabet insidansının yüksek olduğu yerli popülasyonlarda insidans yüksektir. Kronik malnütrisyon bu tip popülasyonlarda prevelansın artmasına yardımcı olabilir (1,23,24). Ratlardaki deneysel çalışmalar fetal veya neonatal protein malnütrisyonlarının ileri yaşlarda bozulmuş glikoz toleransına ve dişilerde gestasyonel diyabete predispozisyon yaratabileceğini ayrıca etkilenen dişilerin yavrularında da erginlik dönemlerinde Tip 2 DM riski geliştiğini göstermiştir. Obezite, azalmış fiziksel aktivite, diyetle yüksek yağ ve karbonhidrat alımı, yetersiz fibriller diyet ve stres gibi faktörler genetik anormalliklerin oluşmasına ve in-

sanlarda insülin rezistansı gelişmesine sebep olmaktadır. Tip 2 diyabetli bütün insanlarda hem insülin rezistansı hem de yetersiz insülin salgılanması görülür ancak bunların şiddetleri farklıdır. Bozulmuş glikoz toleransının preklinik dönemi sırasında, hastalar glikoza karşı karakteristik insülin salgılaması gösterirler: ilk fazda salgı cevabı azalırken, ikinci fazda gecikir ve artar. Hastalığın daha sonraki devrelerinde; ikincisi faz insülin salınımı tamamen kaybolur. Tip 2 DM'de β hücrelerindeki başlıca defekt insülin salınımını uyaran ekstraselüler glikoz kapasitesinde belirgin bir azalmadır. Bunun β hücre membranında glikoz transporter sentezinin azalması sonucunda şekillendiği düşünülmektedir. Postprandial insülin salınımı normalde glikoz ile sinerjik olan GLP-1 ile uyarılır. GLP-1 aynı zamanda α hücrelerinden glukagon salınımını inhibe eder (1,5,6,17).

Tip 2 DM'de GLP-1 ile artan insülin sekresyonunda azalma tespit edilir. Bu durumun artmış GLP-1 konsantrasyonuna cevap olarak GLP-1 reseptörlerinde oluşan hızlı bir desensitizasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Persistent hiperglisemi glikoz toksisitesi sebebiyle β hücrelerinde uyarım azalır ve böylece diyabetik durum aşikar hale gelir (1,6,17).

Obezite Tip 2 DM'de en önemli risk faktörü olarak kabul edilir. Obezite her türlü kalıtsal predispozisyonu arttırır ve bozulmuş glikoz toleransına yol açar. Obezite hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin internalizasyonuna, insülin reseptör affinitesinin azalmasına ve oksidatif ve nonoksidatif glikoz metabolizmasında postreseptör defektlerine sebep olur. Ancak, obezite tek başına hastalık oluşumunu açıklamaya yetmez, obez insanların çoğu normoglisemiktir ve diyabet sadece küçük bir bölümünde oluşur (1,5,17).

İskelet kasları insülin rezistansının en önemli alanlarıdır, ayrıca karaciğer ve diğer

dokularda da gözlenir. Tip 2 DM'de postreseptör düzeyinde rezistanstan sorumlu en önemli defekt insülinin kas içine alınması aşamasındadır ve myositlerin içinde glikojen sentezinin azalmasına sebep olur. Tip 2 için diğer risk faktörleri arasında fiziksel inaktivite sayılabilir ve bu durum insülin rezistansına ve kronik hiperglisemiye yardımcı olur (1,5,7).

Hastalığın erken devrelerinde, bazal hiperinsülinemi ve glikoza karşı artmış cevap görülebilir ve bunlar insülin rezistansına karşı kompenzatuvar cevap olarak değerlendirilir. Perifer insülin rezistansı ve defektif insülin sekresyonunun kombinasyonu hipergliseminin persiste olmasını uyarır. Diyabet ilerledikçe β hücrelerinde insülin sekresyonu azalır ve genellikle progresif adacık amiloidozisi saptanır. Diyabetin erken devrelerinde insülin bağımsızlığı beklenir fakat ileri devrelerde insülin bağımlılığı gelişir. İnsanlarda Tip 2 diyabetiklerin küçük bir bölümü normal β hücre fonksiyonu için gerekli kritik genlerin mutasyonlarıyla birlikte monogeniktirler. Erken yaşlarda saptanan diyabet, mutant genlerin heterozigot taşıyıcılarındadır ve MODY (mature-onset diabetes of the young) olarak isimlendirilir. MODY genleri identifiye edilmiştir. Genç köpeklerde görülen DM'nin klinik karakteristikleri insanlardaki MODY ile büyük oranda benzerlik gösterir (1,5,6).

Diabetes Mellitusta Histopatolojik Bulgular

Diyabette pankreasın histopatolojik incelemesinde en önemli bulgu β hücre sayısında belirgin bir azalmanın bulunmasıdır. Adacıktaki β hücrelerinde sitoplazmik vakuollerin şekillenmesi en sık gözlenen lezyonlardanır. β hücrelerinin sitoplazmaları yaygın glikojen partikülleri sebebiyle şişkinleşmiştir. Kedilerde glikojen birikimi sebebiyle şekillenen hidrobik dejenerasyonlara sıklıkla

rastlanır. Bu durum β hücrelerinde uzun süreli uyarımlar ve periferik insülin rezistansı sebebiyle hücrelerin aşırı şekilde çalışması dolayısıyla şekillenir. Hastalık kronikleştikçe kesitlerde adacıkların saptanması oldukça güçleşir. İnsanlarda, rodent modellerde ve seyrek olarak köpeklerde progresif lenfoplazmositik infiltrasyonlar ile karakterize immün aracılı adacık yangılanması ve diğer sebeplerle β hücrelerinin selektif yıkımı Tip 1 DM'nin diğer sebepleri arasında sayılabilir. Diyabetli kedilerde sık karşılaşılan diğer bir pankreatik değişiklik adacıklarda amiloid birikimidir, bu durum α ve β hücrelerinde dejeneratif değişikliklerin sonucudur. Adacıklarda dağınık amiloid birikimleri klinik olarak belirgin diyabeti bulunmayan kedilerde ilerleyen yaşa bağlı olarak da şekillenebilir. IAPP ve insülin Langerhans adacıklarının β hücrelerinden salgılanır. Kedilerde insanlarda, insan dışındaki primatlarda ve rakunlarda özel aminoasit dizilişine sahiptir ve pankreatik adacıklarda polimerizasyon ve birikime predispozitedir. Bu çözünmeyen amiloid fiberleri adacıklarda progresif olarak çöktüklerinde β hücrelerinde ve çevredeki adacık kapillerlerinde zedelenmelere sonuçta adacık hücrelerinde dejenerasyonlara sebep olurlar (1,6,7,17).

Deneysel diyabet modellerinde pankreasın insülin ve glukagon yönünden immünohistokimyasal incelemelerinde insülin salgılayan hücrelerin sayısında ve insülin boyanma affinitesinde önemli ölçüde düşmeler saptanırken, glukagon sentezleyen hücrelerin sayısında rölatif bir artış bildirilmiştir (25,26).

Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetik hayvanlarda bakteriyel ve fungal hastalıklar karşı dirençte azalma ve suppuratif sistitis, prostatitis, bronkopnömoni ve dermatitis gibi hastalıklar kronik ve tekrarlayan şekilde sıklıkla saptanır. Bu gibi

hastalıklara predispozisyona sebep olarak iyi kontrol edilemeyen diyabet sebebiyle bozulan kemotaktik, fagositik ve mikrobisidal fonksiyonlar ile polimorf nükleer lökositlerdeki fonksiyon bozuklukları gösterilmektedir. Radyolojik olarak saptanan amfizemli sistitis olguları sıklıkla DM ile ilgilidir. İdrar kesesinin glikoz fermente eden bakterilerle enfeksiyonu, kese duvarında ve lümende gaz birikimine sebep olur. Bazı diyabetik köpeklerde safra kesesi duvarında da gaz oluşumu şekillenebilir (1,7,12).

Karaciğerde yağlanmaya bağlı olarak hepatomegali görülebilir. Karaciğerde lipidler artmış yağ mobilizasyonu ve hepatositlerin ketonemi ile zedelenmesi sonucu birikirler. Lipidler hepatositlerde genellikle tek ve büyük bir vakuol halinde birikirler. Uzun süreli ve yaygın yağ birikimleri siroza ilerleyebilir. Karaciğer aşırı remodelizasyon sebebiyle büyür ve nodüler bir görünüm alır. Dejenere olan hepatositlerin yerini fibröz doku alır. Bu gibi olaylarda siroza ikter ve bilirubinüri de eşlik eder (1,7,12,22).

İyi kontrol edilemeyen diyabetli köpeklerde sıklıkla katarakt gelişir. Lezyonlar değişik şekillerde olabilir ve genellikle ilk olarak lentiküler fiberler boyunca gelişirler. Lensin ilk yapısal değişiklikleri lentiküler fibrillerdeki şişmeler ve hidrobik dejenerasyonlardır. Ardından normalde şeffaf olan lentiküler proteinlerde makromoleküler birikimler ve çökmeler şekillenir, fibrillerde kopmalar ve interfibriler yarıklar oluşur. Sonuçta kronik diyabetli hayvanda diffuz sıklıkla bilateral lens opasiteleri gözlenir (1,7,12,17).

Diğer ekstra hepatik diyabet lezyonları arasında kapillar bazal membran kalınlaşmasıyla karakterize mikroangiopati sebebiyle oluşan kronik böbrek hastalıkları, körlük ve gangren sayılabilir. Uzun süreli, iyi kontrol edilemeyen spontan diyabetli köpeklerde glomerüler kapillar yumak içinde yuvarlak nodüller şeklinde PAS pozitif glikoprotein birikimleriyle karakterize nodüler veya dif-

fuz glomerulosklerozis saptanır. Diğer renal lezyonlar Henle kulpundaki intrasitoplazmik ve distal konvolüt tubullerdeki intranükleer glikojen birikimleridir (6,7,27).

Diyabetin insanlardaki komplikasyonları arasında göz lezyonları, böbrek bozuklukları, hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları, deri lezyonları, enfeksiyonlara yatkınlık, kemik eklem hastalıkları ve yara iyileşmesinde problemler sayılabilir (5,6,12,17,28,29).

SONUÇ

Bu derleme ile insan ve hayvanlarda gözlenen Diabetes mellitus hastalığında klinikopatolojik bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve hastalığın oluşum mekanizmaları ile ilgili bilgiler sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Charles JA. Diabetes mellitus. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals, 5th ed. p. 414-418. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
2. Clark Z. Diabetes mellitus in a 6-month-old Charolais heifer calf. *Can Vet J.* 2003; 44: 921-922.
3. Braun U, Gansohr B, Seidel M, Dumelin J, Wenger B, Schade B, Pospischil A. Diabetes mellitus in a goat. *SAT.* 2008; 150; 608-612.
4. Giri JK, Magdesian KG, Gaffney PM. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with presumed autoimmune polyendocrine syndrome in a mare. *Can Vet J.* 2011; 52: 506-512.
5. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; 9833: 2291-2299.
6. Ciobotaru E. Spontaneous Diabetes Mellitus in Animals. In: OO Oluwafemi, editör. *Diabetes Mellitus - Insights and*

Perspectives. p.271-296. Rijeka, Croatia; InTech. 2013.

7. La Perle KMD, Capen CC. Hypofunction of pancreatic islet cells: Diabetes mellitus. In: McGavin MD, Zachary JF, editors. *Pathologic Basis of Veterinary Disease.* 4th ed. p.734-737. China: Mosby Elsevier; 2007.

8. Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, Gaman L, Papacocea R, Stoian I. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med.* 2012; 40: 709-716.

9. Cheng D, Liang B, Li Y. Antihyperglycemic effect of Ginkgo Biloba Extract in Streptozotocin-Induced Diabetes in rats. *Biomed Res Inter.* 2013; Article ID 162724, 7 Pages, [Http://Dx.Doi.Org/10.1155/2013/162724](http://Dx.Doi.Org/10.1155/2013/162724).

10. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, McLaren NK, Palmer JP, Raskin P, Rizza RA, Stern MP. Report of the expert committee on the diagnosis and classifications of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.

11. WHO Study group. Diabetes mellitus. Technical Report Series 727. Geneva: World Health Organization, 1985.

12. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* p. 973-1059. Philadelphia: WB Saunders; 1998.

13. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) UK

- Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. JAMA 1999; 281:2005-2012.
14. Commess LJ, Bennett PH, Burch TA, Miller M. Congenital anomalies and diabetes in the Pima Indians of Arizona. Diabetes 1969; 18:471-477.
15. National Diabetes Data Group (NDDG). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-1057.
16. Expert Committee. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20(7):1183-1197.
17. Bennett PH, Knowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses A C, Smith RJ, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. p. 331-339, London: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.
18. Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and Oleuropein from olive leaves in Alloxan-Diabetic rats. J Agri Food Chem. 2009;57: 8798-8804.
19. Duarte JMN, Agostinho PM, Carvalho Cunha RA. Caffeine consumption prevents Diabetes-Induced memory impairment and synaptotoxicity in the hippocampus of NONcZNO10/LTJ Mice. PLoS ONE 2012; 7 (4); e21899.
20. Jones TC, Hunt RD, King NW. Veterinary Pathology. p.1252-1253, Maryland: Williams and Wilkins; 1997.
21. Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA, Appleton DJ, Lederer R. Canine and feline Diabetes mellitus: Nature or Nurture?. J. Nutr. 2004; 134: 2072S-2080S
22. Şahinduran Ş, Özmen Ö, Sevgisunar NS. Multi-organ damage in a cow with diabetes mellitus. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 2016; 63: 77-81.
23. Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. Clinical Chemistry Acta 2004; 346: 161-170.
24. Bastaki S. Diabetes mellitus and its treatment. Inter J Diab Metab. 2005; 13: 111-134.
25. Ozmen O, Topsakal S, Sahinduran S, Ozcelik M. Effect of insufficient insulin treatment in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. Pancreas 2007;34:354-358.
26. Ozmen O, Topsakal S, Haligur M, Aydogan A, Dincoglu D. Effects of caffeine and lycopene in experimentally induced Diabetes mellitus, Pancreas 2016; 45: 579-583.
27. Cusumano AM, Bodkin NL, Hansen BC, Lotti R, Owens J, Klotman PE, Kopp JB. Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. Am J Kidney Dis 2002; 40: 1075-1085.
28. Son SM. Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes. J Diab Metab. 2012; 36: 190-198.
29. Ayan NN. Streptozotosin ile Diyabet oluşturulan rat karaciğer dokusunda oksidatif stres, Paraoksonaz-1 aktivitesi ve Stobadin'in koruyucu etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara, 2007.

Leptin Hormonu

Durmuş KAHRAMAN¹, Şima ŞAHİNDURAN²

¹Kahraman Veteriner Kliniği

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi: 31-03-2016 Kabul Tarihi: 08-04-2016

Makale Kodu: 5000183097

ÖZET

Leptin, yakın zamanda keşfedilen ve halen araştırılmakta olan, metabolizmayı ve tüm vücut sistemlerini düzenleyici bir hormondur.

Leptin kelimesi Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir. Leptin hormonu, Zhang ve ekibi tarafından 1994 yılında keşfedildikten sonra üzerinde geniş incelemeler yapılmış ve obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünü olduğu bulunmuştur. Hormon aşırı gıda alan ve az enerji tüketen obez farelerde genetik defekt olarak tanımlanmış, gene “ob” ve mutasyonlu obez farelere “ob/ob” denmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır.

Başlangıçta doygunluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin adipositlerden hipotalamusa feedback etkili antiobezite faktörü olduğu ileri sürülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Leptin, hayvanlar, insan*

LEPTIN

ABSTRACT

Leptin is a hormone which regulates energy homeostasis, neuroendocrine function, and metabolism. Since its discovery in 1994. Studies have been focused on the cellular and molecular mechanisms underlying its biological effects.

Word of “Leptin” was derived from “leptos”, meaning slim and thin in Greek word. It has been researched in detail and found that it associated with obesity gene that is a 167 amino acid product of the leptin gene. After its discovery by Zhang and his team in 1994, leptin hormone, leptin deficiency occurs as a genetic defect in obese mice which have signs of extreme food consumption and less energetic. A gene is named “ob” and obese mice carrying this gene are called “ob/ob”. The gene was coded in (7q31) ob/ob in the long part of 7th chromosome in humans.

Leptin was first related with to feeling of satiety and energy balance but then it was suggested that it has a feedback effect from adipocytes to hypothalamus as an anti-obesity factor.

Keywords: *Leptin, animals, human*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR 15030 Burdur TURKEY



0248-213 22 02



sahinduran@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Leptin hormon salınımı vücut kitlesinin düzenlenmesinde rolü olan obezite (ob) geni tarafından kontrol edilir (1), diğer büyüme faktörleri ve sitokinler gibi solübl (çözünür) leptin reseptörü, leptin bağlayan proteinler ve serbest leptin insan serumunda mevcuttur (2).

Leptin esas olarak beyaz yağ dokusundan salgılanmasına rağmen kahverengi yağ dokusu, plesenta, iskelet kası, mide, meme epitelinde ve beyin dokusu tarafından da salgılanmaktadır (3).

Leptinin sistemik etkisini göstermesine yardımcı olan en kritik organ hipotalamustur. Leptin hipotalamusu etkileyerek iştahın azalmasını ve enerji tüketimini artırır (3). Leptin hormonu peptit yapısında bir hormon olup hipotalamusta nöropeptit sentezini bas-kılayarak yiyecek alımı ve enerji sarfiyatını düzenlemektedir (3).

Artan çalışmalar sonucu hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde çok önemli bir hormon olan leptinin önemini vurgulamaktadır (4).

Leptin Reseptörleri

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle 1. grup sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (5).

Kısa Form Reseptörler

Kısa form reseptörler (Ob-Ra) intraselülüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, pleksus koroideus ve beyin kapillerleridir. Beyin kapillerleri ve pleksus koroideus'da Ob-Ra reseptörlerinin bol ola-

rak bulunması, kısa form reseptörlerin leptinin MSS'ne transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (5).

Uzun Form Reseptörler

Uzun form reseptörler (Ob-Rb), primer olarak hipotalamusta salgılanır. Ob-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmışlardır (5).

Leptinin Biyolojik

Fonksiyonları

Leptin reseptörünün aktivasyonunun ve transkripsiyon faktörlerinin enerji metabolizmasını düzenleyici etkilerine aracılık eden genler henüz tam olarak bilinmemektedir.

Genetik olarak şişman ob/ob ratlarda infertilite, hiperinsulinemi, hiperglisemi ve tiroid fonksiyon yetmezliği gösterilmiştir. ob/ob ratların rekombinant leptin ile tedavi sonucu vücut ağırlığının düştüğü ve vücut yağ yüzdesinin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca ob/ob ratlarda leptin tedavisi infertilite, hiperinsulinemi ve hiperglisemiye de düzeltmiştir (6). Dışarıdan leptin verilmesi bu farelerde hem hızlı ağırlık azalmasına hem de metabolik anormalliklerin düzelmesini sağlamıştır (6). İnsanlarda plazma düzeyleri toplam vücut yağı ve özellikle kadınlarda obezite ile ilişkilidir. Leptinin normal ve tümör hücre büyümesini stimüle etmesi, yayılım ve invazyonuna katkıda bulunması ve angiogenezdeki artırıcı rolü ile östrojenden bağımsız olarak meme kanseri gelişiminde rolü olabileceğini akla getirmektedir (6).

İnsan ve ratlarda çinkonun organizmada tüketilmesi leptin seviyesinin azalmasına yol açarken çinko takviye edilmesi leptin düze-

yini artırdığı araştırmalarda belirtilmektedir (7, 8, 9).

Tek mideli türlerde olduğu gibi ruminantlarda da dolaşımdaki leptin düzeyinin de vücut yağ deposundaki değişimleri göstermede iyi bir indikatör olduğu kabul edilmektedir (10, 11).

Leptin hayvanların yetersiz beslendiği zamanlarda açlığa adaptasyonda büyük rol oynayarak enerji harcanmasını artırmakta ve iştahı azaltmaktadır (6, 11).

Koyunlarda yapılan çalışmalarda plazma leptin düzeyinin ve mRNA ekspresyonunun vücut yağ kitlesiyle pozitif ilişkide olduğu bildirilmiş, ayrıca besin alımı, vücut yağ kitlesi artışı, glikokortikoidler ve insülin seviyesindeki artışların ob gen mRNA ve plazma leptin seviyesini artırmıştır (10, 11).

Yağlı hayvanların yağsız hayvanlara göre plazma leptin düzeylerinin daha fazla olduğu bildirilmiş, fakat Akkaraman koyunlarda kuyrukta depo edilen yağın genel leptin düzeyini etkilemediği bildirilmiştir. Bu durum değişik yağ depo bölgelerindeki insülin hormonuna karşı duyarlılığın farklı oluşuna ya da yağ dokusundaki miktarlarının farklı oluşuna bağlanmaktadır (12, 13).

Yapılan bir çalışmada farklı tür ve cinslerin serum leptin değerlendirilmesinin üzerinde durulmuştur. Bu amaçla serum leptin konsantrasyonları (kobay, hint domuzu) leptin antikoru içeren ikili antikor radio immunoassay kit kullanılarak ölçülmüştür. Serum leptin konsantrasyonları Brown swiss ve Holstein, İvesi koyun, Saanen ve Türk kıl keçisini içeren sağlıklı tür ve cinsleri de deneklerde belirlenmiştir. Bunlar şu şekilde Brown Swiss (12 aylık yaşta): $2,35 \pm 0,34$, Holstein (12 aylık yaş): $3,55 \pm 0,53$, İvesi koyun (16 aylık yaşta): $2,16 \pm 0,29$, Saanen keçisi (16 aylık yaşta): $2,23 \pm 0,46$, Türk kıl keçisi (16 aylık yaşta): $0,94 \pm 0,10$ ng/ml-1 \pm SEM olarak ölçülmüştür (14).

Leptin ve Aterosklerozis

Leptin hormonu adipokinler grubuna dahil olan ve kardiovasküler sistem üzerinde etkileri nedeniyle son zamanlarda dikkat çeken bir maddedir. Leptin hormon reseptörleri kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır. Plazma leptin konsantrasyonu daha önce bahsedildiği gibi vücut yağlanmasıyla orantılıdır ve plazma leptin kan konsantrasyonu obez bireylerde yüksektir. Son yapılan çalışmalarda hiperleptinemi, ateroskleroz da dahil olmak üzere obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynar. Leptin fazlalığı endotel indüksiyon disfonksiyonu, yangısal reaksiyonların uyarılması, stres, trombosit göçü, hipertrofi ve damar düz kas hücrelerinin çoğalmasının uyarılması gibi birçok aterojenik etki gösterir. Leptin eksikliği ve leptin reseptörlerinin eksikliği olan farelerde arteriyel tromboz ve neointimal hiperplazi düşüktür. Çeşitli klinik çalışmalarda yüksek leptin seviyeleri akut kardiyovasküler olaylar, koroner anjiyoplasti sonrası resteroz ve serebral felçlere yol açtığı görülmüştür. Leptin uyarılarının engellenmesi hiperleptinematik obez bireylerde aterosklerozisin ilerlemesini yavaşlatmak için umut verici yöntem olabilir (13).

Obez köpeklerde leptin konsantrasyonunun arttığı bildirilmiş olmakla birlikte bunun kalp hastalıkları üzerindeki rolü bilinmemektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerle kalp hastalıkları olan köpeklerden kan alarak leptinin bu durum üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Testler sonucunda kalp rahatsızlığı bulunmayan sekiz köpek ve konjestif kalp yetmezliği olan sekiz köpekten alınan kan örneklerinden leptin mRNA'sı analiz edilmiş, buna ek olarak 10 tane kalp rahatsızlığı bulunmayan köpekten myokardiyal biyopsi örnekleri alınmıştır (interventriküler septum,

sağ ve sol atriumlar, ventriküller). Edinsel olarak kalp hastalığına yakalanmış 7 köpek ve konjenital kalp yetmezliğine yakalanmış 3 köpek PCR yöntemiyle incelenmiştir (13).

Konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerin sağlıklı normal köpeklere göre kanlarında aşırı derecede leptin mRNA konsantrasyonuna sahip oldukları tespit edilmiştir (P=0,013). Myokardiyal leptin sentezi edin sel olanlarda gözle görülür miktarda yükselmiş (P=0.035), konjenital kalp hastalarında ise düşmüştür (P=0.016). Myokardiyal bölgelere göre leptin konsantrasyonlarında farklılıklar gözlenmiş, kalp hastalıklarına sahip köpeklerde atriumlarda ventriküllere göre daha yüksek leptin konsantrasyonu tespit edilmiştir (P=0,005). Kalp hastalıklarına sahip olan dişi ve erkek köpekler kıyaslandığında dişi köpeklerde leptin konsantrasyonunun yüksek olduğu gözlenmiştir (P=0,01). Bu bulgulara dayanarak leptin mRNA konsantrasyonu kalp hastalıklarına, kalp hastalıklarının derecesine, myokardiyal bölgeye ve cinsiyete göre değişmektedir. Bu nedenle köpeklerin kalp hastalıklarında kan leptin düzeyi rol oynayabilir (13).

Leptin ve Üreme Sistemi

Leptin hormonu birçok sistem üzerine etkili olduğu gibi üreme sistemi üzerine de etkisinin olduğu yapılan araştırmalar sonucu ortaya konulmuştur. Memelilerde üreme organızmanın en çok enerji harcadığı biyolojik zamandır. Canlıların üreyebilmesi ve reproduktif sistemin iyi çalışması için yeterli beslenmelidir. Kronik ve tek yönlü beslenmede enerji açıklığının yanı sıra enerji fazlalıkları yaşanabilir bu durumda gametler, gebelik ve laktasyon dahil olmak üzere reproduktif kapasite bozulabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda enerji dengesinin homeostatik kontrolünden sorumlu olan çok sayıda hipotalamik peptiderjik sistemlerin GnRH nöron-

larına sinyalizasyonda rol oynadığı belirlenmiştir (7).

Yapılan bir çalışmada infertil ve doğuştan leptin eksikliği olan obez farelerde leptinin üreme üzerine etkileri incelenmiştir. Erkek ve dişi farelere günde iki defa 50 mikrogram 14 gün süreyle leptin uygulanmıştır. Leptin uygulanan dişi farelerde kontrol grubuna göre serum LH seviyelerinde, yumurtalık ve uterus ağırlıklarında artış tespit edilmiştir. Leptin verilen erkek farelerde ise kontrol grubuna göre serum FSH düzeyleri artmış, testis ve seminal vezikül ağırlıkları, daha fazla vezikül epitel hücreleri ve sperm sayısında da artış görülmüştür (15).

Leptin ve İmmun Sistem

Leptin hormonu birçok fonksiyon üzerine etkisinin olduğu gibi immün sistem üzerine de etkisinin olduğu araştırmalar sonucu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmada gerek leptin defekti (ob/ob), gerekse leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar hücre aracılı immün yanıtın dolaylı olmaktadır ve özel viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları olarak kendini göstermektedir. Leptin lökosit sentezini uyarır ve eritropoietin hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır (16). Tıpkı bakteriler gibi leptin hormonu da makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve onlardan pro ve anti-enflamatuar sitokin salınımını uyarır. Aynı zamanda yara iyileşmesini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu arttırdığı da tespit edilmiştir (17).

Akut yangılarda görülen anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel çalışmalarda pro-inflamatuar etki gösterirken, bazı durumlarda ise anti-enflamatuar etki sağlamıştır. Bunun nedeni yangının farklı dönemlerinde araştırmaların yapılmasından kaynaklanmaktadır (18).

Leptin ve Diabetes Mellitus

Plazma leptin konsantrasyonları diabetes mellituslu köpeklerde araştırılmıştır. Yirmi normal ve on altı diyabetik köpek sırasıyla, vücut kondisyon skoruna göre obez olmayan ve obez gruba ayrılmıştır. Obez olmayan diyabetik köpeklerde plazma leptin konsantrasyonunun obez normal köpeklerde önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, diyabetik köpeklerde plazma leptin konsantrasyonları yağlanma dışında başka faktörler tarafından da etkilenmiştir. Plazma leptin konsantrasyonları obez olmayan normal köpeklerde 13.1 ± 7.6 ve 1.1 ± 0.3 ng/ml, obez ve diyabetik köpeklerde 1.5 ± 1.0 ng/ml, obez olmayan diyabetik köpeklerde 2.3 ± 2.7 ng/ml ölçülmüştür (19).

İnsanlarda yapılan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda serum leptin düzeyi ile kan lipitleri ve vücut adipöz dokusu arasındaki ilişki araştırılmış; elde edilen bulgularda kadınlarda erkeklere oranla serum leptin düzeyi daha yüksek bulunmuş, vücut yağ oranı arttıkça leptin düzeyinin buna paralel olarak arttığı, diyabetin ise leptin seviyesi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür (20).

SONUÇ

Leptin hormonu gerek insan, gerekse hayvan metabolizmasında hayati derecede öneme sahip hormon olması ve vücutta birçok sistemde düzenleyici ve kontrol edici rollerde görev alması bilim insanlarının ilgisini çekmiş araştırmalar sonucu leptinin önemi canlılar için hayati olduğu açığa kavuşturulmuştur. Canlı metabolizmasında karmaşık birçok sistemde etkisinin olduğu birçok hastalığın tedavisinde, hastaların sağlığına kavuşmasında yararlı olduğu gün yüzüne çıkmıştır. İnsan ve hayvanlarda glikoz, yağ, protein mekanizmalarında, kardiyovasküler sistem, üreme ve endokrin sistemlerde önemli görevler aldığı yapılan bilimsel

çalışmalarda tespit edilmiştir. Günümüzde beşeri ve veteriner hekimliği alanında leptin hormonuyla ilgili yeni bilgiler ve gerçekler hızla bilim dünyasında aydınlatılmaya devam etmektedir (18,21,52).

KAYNAKLAR

- 1-Allison A, Venner, Martha, E.Lyon, Patricia, K.Doyle-Baker. Leptin : a potential biomarker for childhood obesity. An Clin Biochem . 2006; 46, 65-72.
- 2-Kirsz K, Zieba DA. Selected hypothalamic factors integrating reproduction and energy balance control in animals. Medycyna weterynaryjna. 2012; 68, 1, 35-39.
- 3-Alver A. Sıçan Yağ Hücrelerinde Leptin Hormonu ile Karbonik Anhidraz 3 İzoenzimi Arasındaki Etkileşmenin İn Vitro İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü . Trabzon, 2003.
- 4-Considine RV, Sinha MK, Heinman ML. Serum immunoreactive-Leptin concentrations in normal weight and obese human. New England Journal Of Medicine. 1996; 334, 292-295.
- 5- Cava AL, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. J Mol Med. 2004; 82, 4-11.
- 6- Topal ÇA. Meme kanserli hastalarda serum Leptin Düzeyleri ve Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği İstanbul, 2004.
- 7- Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FWJ, Grabowski, S, Kaplan J, Adair C, Brewer GJ. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. Journal of the American College of Nutrition. 1998; 17, 270-275.

- 8- Mangian HF, Lee RT, Paul GL, Emmert JL, Shay NF. Zinc deficiency suppresses plasma leptin concentrations in rats. *J Nutr Biochem.* 1998; 9,47-51.
- 9-Ott ES, Shay NF. Zinc deficiency reduces leptin gene expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med.* 2001; 226, 841-846.
- 10-Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin Tıp Bilimleri.* 1998; 18, 220-225.
- 11-Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent measurement of plasma leptin and weight-reduced subjects. *Nature Medicine.* 1995; 1,1155-1161.
- 12-Eryavuz A, Avcı G, Küçükkurt I, Fidan AF. Comparison of plasma leptin, insülin and thyroid hormone concentrations and some biochemical parameters between fat-tailed and thin-tailed sheep breeds. *Revue Med Vet.* 2007; 158,244-249.
- 13-Fonfara S, Hetzel U, Tew S. R, Dukes-McEwan J, Cripps P, Clegg P. D. Leptin expression in dogs with cardiac disease and congestive heart failure. *Journal of veterinary internal medicine.* 2011; 25, 1017-1024.
- 14-Guzel S, Tanrıverdi M, Gunes N. Remove from marked Record Serum leptin concentrations in some ruminant species and breeds. *Journal of Animal and Veterinary Advances.* 2012; 11, 2753-2755.
- 15- Barash IA, Cheung C C, Weigle D S, Ren H , Kabigting E B, Kujiper J L, Clifton D K, Steiner R A. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology.* 2013; 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/endo.137.7.8770941>.
- 16- Lee FYJ, Li Y, Yang EK. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient obese mice. *Am J Physiol.* 1999; 276, 386-394.
- 17-Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 1995; 269,540-543.
- 18- Cava AL, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med.* 2004; 82, 4-11.
- 19-N.Naohito, Y.Miho, T.Masaki, H.Tsutomu, S. Haruki, O.Yoshihiko, T. Satoshi O, Yasunori K, Hitoshi. (2010): Plazma Leptin Concentration in Dogs with Diabetes Mellitus. *J Vet Med Sci.* 2010; 72(6), 809-811.
- 20- Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997; 272, 6093-6096.

Antioksidanlar

Hayrullah KARABULUT¹, / Mehmet Şükrü GÜLAY¹

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, 15030, BURDUR

Geliş Tarihi: 18-04-2016 Kabul Tarihi: 22-04-2016

Makale Kodu: 5000185894

ÖZET

Son yıllarda en fazla çalışılan konulardan olan serbest radikaller ve antioksidanlar gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Normal şartlar altında canlı metabolizması sağlıklı iken antioksidanlar ile serbest radikaller denge halindedir. Ancak bu denge serbest radikaller lehine değiştiği zaman, oksidatif stres kaynaklı hastalıklara yatkınlık gözlenmektedir. Özellikle çevre kirliliği, alkol ve sigara kullanımı, orman yangınları, X-rays ve UV ışınları gibi eksojen serbest radikal kaynaklarının artışı, insan vücudunda bulunan karbonhidratların, yağların, proteinlerin ve DNA'nın zarar görmesine yol açarak oksidasyona neden olabilmektedir. Serbest radikallerin artmasıyla, endojen antioksidanlar yetersiz kalabilmekte ve bu da eksojen antioksidanların alınmasını gerektirebilmektedir. Bu derlemede, endojen ve eksojen antioksidanlar sınıflandırılarak endojen antioksidanlar ve vitamin eksojen antioksidanlar hakkında genel bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Endojen Antioksidanlar, Eksojen Antioksidanlar, Vitamin Antioksidanlar*

ANTIOXIDANTS

ABSTRACT

Free radicals and antioxidants are among the most studied topics in recent years. As a result, they are gaining more importance with each passing day. Under normal circumstances, antioxidant levels and production of free radicals are in normal balance. However, when this balance changes in favor of free radicals, susceptibility to oxidative stress-induced diseases can be observed. Particularly, the increase in exogenous sources of free radicals, such as environmental pollution, alcohol and tobacco use, forest fires, X-rays and UV radiation, can lead to oxidation causing damage of the carbohydrates, fats, proteins, and DNA in the human body. Due to the increase in free radicals, endogenous antioxidants may be inadequate. Therefore, consumption of exogenous antioxidants can be needed. In this review, after the classification of endogenous and exogenous antioxidants, it is intended to give general information about endogenous antioxidants and exogenous vitamin antioxidants.

Keywords: *Endogen Antioxidant, Exogen Antioxidant, Vitamin Antioxidant*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, TR 15030 Burdur TÜRKİYE



0248 213 2118



hkarabulut@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

İnsan vücudunun serbest radikaller tarafından oluşturulabilecek oksidatif stresi ortadan kaldırmak için en önemli silahı antioksidanlardır. Antioksidanlar serbest radikalleri temizleyebilen ve hücre hasarını engelleyebilen maddelerdir. İnsanda bulunan antioksidanlar ya vücut tarafından doğal olarak üretilirler ya da dışarıdan ilave olarak alınırlar. Hem endojen hem de eksojen antioksidanlar serbest radikal süpürücü olarak hareket ederler. Bundan dolayı savunma sisteminin etkisini artırarak hastalık riskini de azaltırlar (1).

Antioksidanlar, normal hücre metabolizmasının toksik yan ürünü olan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek koruyucu etki gösterirler (2).

Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir (3). Antioksidanlar, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyon/

Tablo 1: Antioksidanların sınıflandırılması (6,7)

ENDOJEN ANTIOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)	
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddelerdir (4). Antioksidanların rolleri arasında serbest radikallerin fazlasını etkisizleştirmek, serbest radikallerin toksik etkilerine karşı hücreleri korumak ve hastalıkları önlemede katkı sağlamak sayılabilir (5).

Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir (Tablo 1; 6,7). Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikallerden vücudu korur ve serbest radikalleri etkisizleştirmek için kullanılırlar (7).

Endojen Antioksidanlar

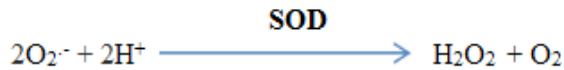
Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak iki alt grupta sınıflandırılabilir (2,5,6).

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx) ve Glutasyon redüktaz (GR) enzimatik savunma hattını oluşturan enzimsel antioksidanlardır (2,5,7,8).

Süperoksit Dismutaz

Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur (2,7). Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) katalizleyen enzimatik bir antioksidandır. Hidrojen peroksit daha sonra, CAT ya da GPx ile ortamdan uzaklaştırılır (9).



İnsanlarda SOD'un üç formu bulunur. Bunlardan bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) sitozolde, manganez (Mn) içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) mitokondride ve ekstrasellüler

süperoksit dismutaz (EC SOD) hücre dışı sıvılarda bulunur (7,9).

Süperoksit dismutaz izoenzimlerinden sitozolik dimerik Cu/Zn SOD, 32 kDa molekül ağırlığına sahiptir ve iki eşit alt üniteden oluşur. Her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu içerir. Hücrelerde en bol bulunan SOD formudur (10,11).

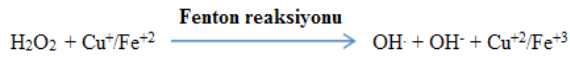
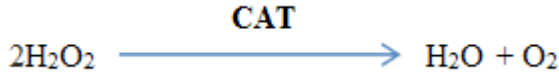
Bir diğer SOD izoenzimi olan Mn SOD, 80 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Mitokondriyal bir enzim olup dört eşit alt üniteye sahiptir. Aktif bölgesinde Mn^{+3} bulundurmaktadır. Farklılıklara rağmen Cu/Zn SOD ile aynı reaksiyonu katalizlemektedir (12-14).

Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD), 135,000 kDa moleküler ağırlığına sahiptir. Organizmalarda öncelikli olarak homotetramer formda bulunmasına rağmen, tetramer, dimer ya da multimer formlarda da bulunabilir. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz, her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu içerir. Bakır ve çinko enzimatik aktivite için gereklidir. Ekstrasellüler süperoksit dismutazın öncelikli yeri ekstrasellüler matriks ve hücre yüzeyleridir. Bu bölgelerde plazmada bulunandan daha yüksek yoğunlukta bulunur. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz, fibroblast hücreleri, glia hücreleri ve endotel hücreleri tarafından salgılanmakta ve sentezlenmektedir. Akciğer dokusunda tip II epitel hücrelerinin ve solunum yolları ile kan damarlarını çevreleyen düz kas hücrelerinin yoğunluğuna bağlı olarak EC SOD sevipleri yüksektir. Ekstrasellüler düzeyde enzimatik olarak $O_2^{\cdot-}$ 'leri etkisizleştirebilen tek antioksidan olması sebebiyle, EC SOD oksidan hasarı, yangı ve fibrozis gibi bir çok akciğer hastalıklarından korunmada çok önemli bir role sahiptir (15).

Katalaz

Katalaz, dört protein alt birimden meydana gelir. Her bir alt birim, bir hem grubu ve bir NADPH molekülü içerir (9,16).

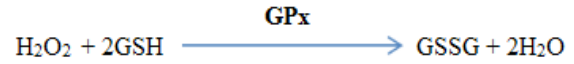
Birçok katalazda NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkıca bağlıdır (17). Katalaz, büyük ölçüde peroksizomlar gibi hücre içi organellerde ve daha az olarak mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunur. Hidrojen peroksitin, H_2O ve O_2 'ye dönüşümünü katalize eder (18). Süperoksit radikali, SOD aracılığıyla H_2O_2 dönüştürülür. Hidrojen peroksit bir radikal olmamasına ve biyolojik önemi olan moleküllerin çoğu ile reaksiyona girmemesine rağmen, Cu ve Fe iyonlarının katalizörlüğünde Fenton reaksiyonu ile en reaktif oksijen türü olan hidroksil radikali (OH) oluşumunda bir ön madde olarak rol oynamaktadır (19,20).



Glutasyon Peroksidaz

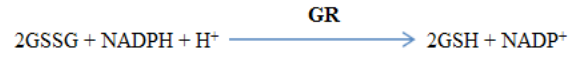
Glutasyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında bulunup H_2O_2 'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri korur. Böylece H_2O_2 'den OH'nin oluşmasını engeller. Glutasyon peroksidaz, dört protein alt biriminden oluşur. Her bir alt birim bir selenyum atomu içerir (7). Glutasyon peroksidaz, elektron kaynağı olarak glutasyonu (GSH) kullanarak H_2O_2 'yi ve organik hidroperoksitleri (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) metabolize eden bir enzimdir. Glutasyon peroksidaz enziminin iki ana tipi saptanmıştır. Bunlardan biri aktif bölgesinde selenyum içeren selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz (Se-GPx)'dir. Selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz, H_2O_2 ve organik hiperoksitlere karşı etkilidir. Selenyuma bağımlı olmayan glutasyon peroksidaz (GST) ise daha çok organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesinde faaliyet gösterir (21-25). Bu metabolize etme reaksiyonları sırasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiğinden dolayı H_2O_2 ve hidroperoksitler indirgenirken GSH okside olur (25). Okside glutasyon, glutasyon disülfittir (GSSG). Glutasyon redüktaz (GR) enzimi varlığında okside glutasyon redükte glutasyon haline geri indirgenir. Bu indirgenme reaksiyonu esnasında GR elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanır (7,25).

onları sırasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiğinden dolayı H_2O_2 ve hidroperoksitler indirgenirken GSH okside olur (25). Okside glutasyon, glutasyon disülfittir (GSSG). Glutasyon redüktaz (GR) enzimi varlığında okside glutasyon redükte glutasyon haline geri indirgenir. Bu indirgenme reaksiyonu esnasında GR elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanır (7,25).



Glutasyon Redüktaz

Glutasyon redüktaz, flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren flavoprotein bir enzimdir. Glutasyon redüktaz, NADPH'nin bir elektronunu okside glutasyonun disülfid bağlarına aktararak yeniden GSH'ye dönüştürülür. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarını engellemek için gereklidir ve en önemli kaynağı heksoz monofosfat (pentoz fosfat) yoludur (2,26).



Nonenzimatik Antioksidanlar

Enzimsel olmayan antioksidanlar arasında glutasyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin sayılabilir (2,5,7,8,27,28).

Glutasyon

Glutasyon, hemen hemen bütün ökaryotik hücrelerde sentezlenir. Bundan dolayı yüksek yoğunluklarda bulunur. Glutasyon bir antioksidan olarak hareket eder ve ayrıca hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında, eikozonoidlerin sentezlenmesinde, hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, gen ekspresyonunda ve apoptozisde de antioksidan olarak faaliyet gösterir (29).

Glutatyonun yaklaşık olarak %85-90'ı sitoplazma da bulunur. Fakat bazen GSH sitoplazmada sentezlendikten sonra mitokondri, çekirdek, peroksizomlar ve endoplazmik retikulumda da bulunabilir (30,31).

Glutatyonun sentezlenmesi iki önemli aşamada olur. İlk olarak glutamin-sistein ligaz (GCL), glutamin ve sisteini bağlayarak γ -glutamilsisteini oluşturur. İkinci olarak glutatyon sentetaz (GSS), γ -glutamilsisteine glisinini bağlayarak GSH molekülünü meydana getirir. Glutamin-sistein ligaz, katalitik (GCLC) ve düzenleyici (GCLM) alt birimlerden oluşmaktadır. Glutamin-sistein ligazın katalitik alt birimi, katalitik aktivite için sistein ve glutaminin bağlanmasından sorumludur. Glutamin-sistein ligazın düzenleyici alt birimi ise GCLC'nin etkisini artırır (32,33).



Glutatyon, GPx'in katalitik etkisiyle lipit peroksitleri ve H_2O_2 'yi detoksifiye eder ya da singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ve $\text{OH}\cdot$ 'yi temizler. Ayrıca GSH plazma membranından aminoasit transportunu sağlar, bazı önemli antioksidanları yeniden oluşturur. Vitamin E ve vitamin C GSH tarafından düzenlenir. Örneğin GSH direkt olarak vitamin E'nin tokoferol radikalini, dolaylı olarak da askorbatı semidehidroaskorbata indirgeyebilir (7).

Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin), temel olarak pineal bezden endojen olarak üretilir ve dolaşıma salgılanır. Ayrıca diğer birçok yerde de sentezlenir. Karanlık sırasında triptofandan sentezlenir (34).

Melatonin, serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltır. Bütün hücre içi bölümlerde makromolekülleri oksidatif hasardan korur. Melatonin, protein ve lipitlerin yanı sıra hem çekirdek DNA'sını hem de mitokondriyel DNA'yı korur. Melatonin, doğrudan bir serbest radikal süpürücüsü ve dolaylı bir antioksidan olarak her yerde faaliyet göstermesi sayesinde çok geniş çaplı bir koruma sağlar. Böylece melatonin hidroksil radikali, hidrojen peroksit, singlet oksijen, nitrik oksit, peroksinitrit anyonu ve peroksinitrik asit içeren reaktif türleri ve serbest radikallerin farklı formlarını temizler. Bunlara ek olarak, SOD, CAT, GPx ve GR içeren antioksidan enzimlerin bazılarını uyarır. Ayrıca deneysel olarak melatonin, γ -glutamilsistein sentetazın uyarılmasıyla hücre içi GSH seviyesini artırır. Ek olarak melatonin, lipooksijenaz ve nitrik oksit sentaz gibi prooksidatif enzimleri baskılar. Melatonin hücrel membranları sağlamlaştırır ve böylece oksidatif hasara karşı direnmede hücre membranına yardımcı olabilir. En son olarak melatonin elektron taşıma sisteminin etkinliğini artırarak serbest radikal üretilmesini ve elektron kaçaklarını azaltır (35).

Ürik Asit

Bir atık ürün olarak da kabul edilen ürik asit, yüksek yoğunluklarda bulunduğu zaman kristalize olduğundan, böbrek taşları ve provoke gut artritisine sebep olabilir. Ürik asitin kanın toplam antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ürik asit, hidroksil, singlet oksijen, süperoksit, peroksinitrit anyonu, peroksinitrik asiti etkisizleştirir ve geçiş metallerini şelatlar. Lipit peroksidasyonu engelleyerek koruyucu olarak görev yapabilir. Ürik asit, güçlü bir serbest radikal süpürücü olmasının yanı sıra Fe ve Cu gibi metal iyonlarının şelatları olarak da hareket eder (36,37).

Ürik asit insanda pürin katabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Hipoksantin ürik asite dönüştüğü son metabolik adım, ksantin oksidoredüktaz enzimi tarafından düzenlenir. Bu işlemin bir parçası olarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretilmektedir. Ksantin oksidoredüktazın en önemli kaynakları karaciğer ve ince bağırsaklar olmasına rağmen, endotel ve miyokard tarafından da yerel olarak ksantin oksidoredüktazın üretilmesine ait kanıtlar bulunmaktadır (38).

Bilirubin

Bilirubin, esas olarak ömrünü dolduran eritrositlerin parçalanmasıyla eritrositlerin içerisinde bulunan hem proteinlerinin yıkımı sonucunda meydana gelir. Dolaşım esnasında karaciğer tarafından alınır, biyotransformasyona uğratarak safra veya idrarla atılır. Bilirubin aynı zamanda etkili bir antioksidandır ve peroksil radikallerini etkileyerek zincir kırıcı etki gösterir (39,40).

Albumin

Albumin, 585 aminoasit içerir ve 66 kDa'luk bir molekül ağırlığına sahiptir. Bu protein yüksek derecede çözünür ve insan plazmasında 35-50 mg/ml arasında bulunur. Albumin birçok fizyolojik ve farmakolojik öneme sahiptir. Vücut içerisindeki farklı bölümler arasındaki sıvının dağılımında ve ozmotik basıncın düzenlenmesinde kilit bir proteindir. Genel olarak, albumin plazmadaki en önemli ve en etkili antioksidanlardan biridir.

Sağlıklı yetişkinlerde, albüminde bulunan sistein 34'ün yaklaşık %70-80'i serbest sülfidril grupları içerir. Geri kalanı sistein, homosistein ya da GSH gibi çeşitli bileşikler ile bir disülfid oluşturur. İndirgenmiş sistein 34 sayesinde albümin OH⁻'yi süpürebilir.

Hipokloröz asit, güçlü bir oksidan bileşiği oluşturur. Nötrofil ve monosit gibi aktif fagositler myeloperoksidaz enzimini salıver-

ir. Bu enzim hipokloröz asitin (HOCl) oluşmasını katalize eder. Albümin oluşan HOCl oksidanlarını süpürebilir, böylece HO-Cl'nin öncelikli biyolojik hedefindeki α -antiproteazın değiştirilmesini engeller (41).

Koenzim Q10

Koenzim Q10 (CoQ10, ubikinon, vitamin Q10, ubidekakinon, ubidekarenon), insan vücudunda doğal olarak sentezlenen vitamin benzeri benzokinon bileşiğidir. Aerobik solunum, aerobik metabolizma ya da hücre solunumu işlemlerinde enerji üretiminde hayati öneme sahiptir.

Koenzim Q10, ubikinonlar olarak bilinen bileşiklerin bir ailesidir. Bütün hayvanlarda ve insanlarda ubikinonlar sentezlenebildiklerinden dolayı vitamin olarak kabul edilmezler. İnsan hücreleri tirozinden koenzim Q10 sentezleyebilir. Koenzim Q10, lipitlerdeki çözünürlüğü yüksek olan, hemen hemen bütün hücre membranlarında bulunmasının yanı sıra lipoproteinlerde de bulunur. Ayrıca, mitokondri iç zarında bulunan, en az üç mitokondri enzimi (Kompleks I, II, III) için bir kofaktör olup oksidatif fosforilasyonda önemli bir rol oynar.

Koenzim Q10 bir antioksidan olarak, serbest radikalleri süpürür, lipit ve protein peroksidasyonunu baskılar. İndirgenmiş formu, ubikinol (CoQH₂), bir lipofilik antioksidan olarak hareket eder ve elektron taşıma sisteminde elektron ve proton taşınmasına katılır. Ubikinol, oksidanları nötralize etmek için elektron verir ve çok güçlü bir antioksidan aktivitesi gösterir. Böylece koenzim Q10, H₂O₂ ve O₂⁻ gibi toksik ROS'lara karşı etkin bir koruma sağlar. Koenzim Q10, vitamin E'ye benzer oranlarda lipid peroksidasyonunu önler. Koenzim Q10, α -tokoferol ile sinerjik olarak çalışır, aktif formlarını yeniden oluşturur ve vitamin C ile benzer bir mekanizmayla etkisini gösterir (42).

α-Lipoik asit

α -Lipoik asit (1,2-ditiolan-3-pentanoik asit) ve α -lipoik asitin indirgenmiş formu dihidrolipoik asit (DHLA) güçlü antioksidanlardır. α -Lipoik asit (LA), hidrok-sil, hipokloröz asit, peroksinitrit anyonu ve singlet oksijeni süpürür. Dihidrolipoik asit ayrıca süperoksit ve peroksil radikallerini de süpürür. α -Lipoik asit ve dihidrolipoik asit tarafından süpürülen reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri tablo 2’de gösterilmektedir (43).

Tablo 2: α -Lipoik asit ve Dihidrolipoik asitin reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri üzerindeki süpürücü etkileri (43)

Serbest radikal	α -Lipoik asit	DHLA
Süperoksit radikali	-	+
Hidroksil radikali	+	+
Hipokloröz asit	+	+
Hidrojen peroksit	+	+
Singlet oksijen	+	-
Nitrik oksit radikali	+	+
Peroksinitrit	+	+
Peroksil radikali	-	+

Selenyum

Selenyum, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici fonksiyona sahip temel bir elementtir. Selenyum aminoasit sentezi için kullanılır, selenosistein olarak adlandırılır ve selenoprotein fonksiyonu için çok önemlidir. İnsan vücudunda en azından 25 selenoprotein bulunur ve bunlar antioksidan enzimler (glutasyon peroksidaz), antioksidan proteinler (selenoprotein P ve W) ve diğer metabolik enzimlerin fonksiyonuna göre sınıflandırılır. Selenyum, GPx aktivitesini artırarak ROS oluşumunu baskılar (44).

Seruloplazmin ve Transferrin

Seruloplazmin ve transferrin beyin dâhil birçok dokuda sentezlenen önemli antioksidan proteinlerdir. Seruloplazmin kandaki

Cu’nun % 95’ini taşıyan bir α 2 serum gliko-proteini iken, transferrin hücrelere Fe^{+3} taşınmasından sorumlu bir taşıyıcı proteindir.

Seruloplazmin, Cu’ya geri dönüşümü olarak bağlanır ve Cu metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca, ferrok-sidaz ve SOD gibi hareket eder ve eritrosit zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini aktif oksijen türlerinin zararlarından korur.

Transferrin, esas olarak serumda bulunmasına rağmen, diğer vücut sıvılarında da daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Transferrinin temel fonksiyonu hücrelere Fe^{+3} taşır ve aynı zamanda önemli bir büyüme faktörüdür. Ferröz iyon (Fe^{+2}), fenton reaksiyonu tarafından H_2O_2 ’nin çok fazla derecede toksik olan OH’ye dönüşümünü katalizleyerek oksidatif strese sebep olur. Transferrin, serbest ferröz iyon konsantrasyonu azaltarak bir antioksidan olarak hareket eder (45).

Eksojen Antioksidanlar

Eksojen kaynaklı antioksidanları, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırabiliriz.

Vitamin Eksojen Antioksidanlar

α -Tokoferol (Vitamin E), β -karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve folik asit (Vitamin B9) dışarıdan alınan vitamin kaynaklı antioksidanlardır (3,4,6).

Vitamin E

Vitamin E, yüksek antioksidan potansiyeli olan yağda çözünen bir vitamindir. Bu vitamin, sekiz stereozomeri olan asimetrik bir bileşiktir. Bu asimetrik formlar α , β , γ , δ tokoferol ve α , β , γ , δ tokotrienol olarak sınıflandırılmaktadır. İnsanlarda en biyoaktif formu α -tokoferoldür. α -tokoferol, serbest radikallerin hasarlarından hücre membranlarını korur. α -tokoferolün antioksidan olarak

temel fonksiyonu lipid peroksidasyonuna karşı korumada bulunmaktır. Vitamin E; kolon, prostat ve göğüs kanserleri, bazı kardiyovasküler hastalıklar, iskemi, katarakt, artrit ve nörolojik bozukluklara karşı koruma özelliğine sahiptir (5).

Vitamin E serbest radikalleri sabit hale getirerek peroksidasyon zincirini kırar ve bu olgu 1O_2 'nin çoğunlukla OH'ye ya da $O_2^{\cdot-}$ 'ye indirgenmesi ile gerçekleştirilir. Vitamin E, radikallerin yok edilmesi, zincirin kırılması, baskılama, bozulan yapıların onarılması ve endojen savunma sistemlerinin güçlendirilmesi gibi mekanizmaların tamamını kullanarak antioksidan görevini yerine getirdiğinden antioksidan kapasitesi çok geniş ve yüksektir. Vitamin E'nin hücre zarında gösterdiği antioksidan etkiyi, hücre içerisinde genelde GPx üzerine alır (46). Glutasyon peroksidaz ve α -tokoferol birbirlerini tamamlayıcı bir antioksidan etki gösterirler. α -Tokoferol peroksidlerin oluşumunu engellerken, GPx oluşmuş olan peroksidleri ortadan kaldırır (47).

Vitamin C

Askorbik asit olarak da bilinen Vitamin C, suda çözünebilir bir vitamindir. Kollajen, karnitin ve nörotransmitter biyosentezi için gereklidir (48). Vitamin C süperoksit, hidroperoksil, singlet oksijen, ozon, peroksinitrit, nitrojen dioksit, ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerini kolaylıkla temizler ve dolayısıyla oksidatif hasara karşı etkin bir şekilde koruma sağlar. Vitamin C lipidlerde çözünen radikallerin temizlenmesi yoluyla üretilen α -tokoferoksil radikallerinden α -tokoferolu yeniden oluşturarak bir koantioksidan olarak hareket edebilir (49). Vitamin C, sayılan bu antioksidan görevlerinin yanı sıra, Fe^{+3} 'ü lipid peroksidasyonunu artıran Fe^{+2} 'ye dönüştürerek, oksidan bir davranış da göstermektedir (46).

β -karoten

β -karoten, karotenoidlerin yağda çözünen bir üyesidir. Bunlar aktif A vitaminine dönüşebildikleri için provitamin olarak tanınırlar. β -karoten retinada retinole dönüşür ve karanlıkta görüş için gereklidir. β -karoten, güçlü bir antioksidan ve en iyi 1O_2 temizleyicidir (5).

Folik Asit

Folik asit (pteroilglutamik asit, vitamin B9 ya da vitamin M) suda çözünebilir bir vitamin B üyesidir. Folik asit, DNA sentezi ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi için gereklidir. Kadın ve erkeklerde normal fertilité için önemlidir. Ayrıca, gebelik ve çocukluk gibi büyüme periyotlarında ve hücre bölünmesi sırasında rol alır. Folik asit erkeklerde spermatogenez için de gereklidir (50). Folik asit ROS'u temizleyen çok güçlü bir antioksidandır (51).

Folik asit hem tek başına hem de diğer B vitaminleri ile birlikte plazma homosistein seviyesini düşürmede etkilidir. Buna ilaveten, vitamin C ve vitamin E gibi antioksidan vitaminler homosistein aracılı oksidatif vasküler hasarını engellemede yardımcı rol oynayabilir (52).

SONUÇ

Canlı metabolizmasında sürekli olarak oksidasyon olayları meydana gelmekte, dışarıdan alınan reaktif oksijen maddeler de bu oksidasyon olaylarını hızlandırmaktadır. Serbest radikallerin canlı vücudunda artması sonucu meydana gelebilecek hücre hasarları, sağlık açısından önemli sorunlar oluşturma potansiyeline sahiptir. Çünkü serbest radikallerin artışı gastrointestinal hastalıklardan infertiliteye, kardiyovasküler hastalıklardan solunum ve boşaltım sisteminde bozukluklara kadar birçok rahatsızlığa karşı yatkınlığı arttırabilir. Serbest radikal seviyeleri ile

doğrudan ilişkili olan bu hastalıkların önlenmesi için oksidan maddelerin antioksidanlar ile dengede olması sağlanmalıdır. Dengeli beslenme ve yeterli miktarda antioksidan alımı ile serbest radikallerin olumsuz etkilerinden kurtulmak mümkün olabilir. Dolayısı ile oksidan kaynaklı hastalıkların görülme riskini azaltmak ve daha kaliteli ve uzun yaşam için antioksidanlar önemli bir savunma mekanizması olarak tavsiye edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. *J Dent Allied Sci.* 2012; 1(2): 63-66.
2. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2010; 3(1): 91-100.
3. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2009; 22: 5-13.
4. Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi.* 1999; 2(2): 134-142.
5. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 2008; 4(2): 89-96.
6. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal.* 2009; 2(2): 56-60.
7. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. *American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy.* Chapter 1: 1-37. 2011.
8. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 44-84.
9. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54(3): 176-186.
10. Mruk DD, Silvestrini B, Meng-Yun MO, Cheng CY. Antioxidant Superoxide Dismutase - a Review: Its Function, Regulation in the Testis, and Role in Male Fertility. *Contraception.* 2002; 65(4): 305-311.
11. Nordberg J, Arner SJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidant, And The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31(11): 1287-1312.
12. Fridovich I. Superoxide Radical and Superoxide Dismutase. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64: 97-112.
13. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 3rd ed. p.10-121. Oxford University Press, New York, USA; 1999.
14. Orbea A, Fahimi HD, Cajaraville MP. Immunolocalization of Four Antioxidant Enzymes in Digestive Glands of Molluscs and Crustaceans and Fish Liver. *Histochem Cell Biol.* 2000; 114(5): 393-404.
15. Gao F, Kinnula VL, Myllärniemi M, Oury TD. Extracellular Superoxide Dismutase in Pulmonary Fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10(2): 343-354.
16. Kirkman HN, Galiano S, Gaetani GF. The function of catalase-bound NADPH. *J Biol Chem.* 1987; 262(2): 660-666.
17. Zamocky M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 1999; 72(1): 19-66.

18. Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res.* 2009; 674(1-2): 137-147.
19. Cheung CCC, Zheng GJ, Li AMY, Richardson BJ, Lam PKS. Relationship Between Tissue Concentrations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Antioxidative Responses of Marine Mussels, *Perna viridis*. *Aquat Toxicol.* 2001; 52(3-4): 189-203.
20. Larson RA. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry.* 1988; 27(4): 969-978.
21. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van-Zanden J, Van Bladeren PJ. The Interplay of Glutathione Related Processes in Antioxidant Defense. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2001; 10(4): 141- 152.
22. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-Associated Oxidative Stress. *Clinical Techniques Equine Practice.* 2003; 2(3): 278-291.
23. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological Variability of Superoxide Dismutase, Glutathione peroxidase, and Catalase in Blood. *Clin Chem.* 1991; 37(11): 1932- 1937.
24. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Res.* 1999; 31(4): 261-272.
25. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuna-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res.* 1995; 18(1): 1-11.
26. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi.* 2004; 14: 52-60.
27. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002; 82(1): 47-95.
28. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44(4): 275-295.
29. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother.* 2003; 57(3-4): 145-155.
30. Green RM, Graham M, O'Donovan MR, Chipman JK, Hodges NJ. Subcellular compartmentalization of glutathione: correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity. *Mutagenesis.* 2006; 21(6): 383-390.
31. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Role of Glutathione, Glutathione Transferase, and Glutaredoxin in Regulation of Redox-Dependent Processes. Published in *Uspekhi Biologicheskoi Khimii.* 2014; 54: 299-348.
32. Lagman M, Ly J, Saing T, Kaur Singh M, Vera Tudela E, Morris D, et al. Investigating the Causes for Decreased Levels of Glutathione in Individuals with Type II Diabetes. *PLoS ONE.* 2015; 10(3): e0118436. doi:10.1371/journal.pone.0118436.
33. Pei S, Minhajuddin M, Callahan KP, Balys M, Ashton JM, Neering SJ, Lagadinou ED, Corbett C, Ye H, Liesveld JL, O'Dwyer KM, Li Z, Shi L, Greninger P, Settleman J, Benes C, Hagen FK, Munger J, Crooks PA, Becker MW, Jordan CT. Targeting Aberrant Glutathione Metabolism to Eradicate Human Acute Myelogenous Leukemia Cells. *The J Biol Chem.* 2013; 288(47): 33542-33558.
34. Hevia D, Mayo JC, Tan DX, Rodriguez-Garcia A, Sainz RM. Melatonin Enhances Photo-Oxidation of

- 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein by an Antioxidant Reaction That Renders N1-Acetyl-N2-Formyl-5-Methoxykynuramine (AFMK). *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e109257. doi:10.1371/journal.pone.0109257.
35. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Dun-Xian T, Burkhardt S. Free Radical-Mediated Molecular Damage. Mechanisms for the Protective Actions of Melatonin in the Central Nervous System. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 939(1) doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03627.x
36. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK. Review of Concepts and Controversies of Uric Acid as Antioxidant and Pro-Oxidant. *Archives Medical Review Journal*. 2015; 24(1): 19-40.
37. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *QJM*. 2002; 95(10): 691-693.
38. Ilesiu A, Campeanu A, Duceac D. Serum uric acid and cardiovascular disease. *Maedica J Clin Med*. 2010; 5(3): 186-192.
39. Gutteridge JMC. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin Chem*. 1995; 41(12): 1819-1828.
40. Burtis CA, Ashwood ER. Vitaminler. Aslan D. Eds. *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Palme Yayınları, Ankara; 2005.
41. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008; 582(13): 1783-1787.
42. Gürkan AS, Bozdağ-Dündar O. Coenzyme Q10. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara*. 2005; 34(2): 129-154.
43. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular Aspects of Lipoic Acid in the Prevention of Diabetes Complications. *Nutrition*. 2001; 17: 888-895.
44. Kim Y, Kim DC, Cho ES, Ko SO, Kwon WY, Suh GJ, Shin HK. Antioxidant and anti-inflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Inflamm*. 2014; 11(36) doi:10.1186/s12950-014-0036-1.
45. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. *Life Sci*. 2004; 75: 2539-2549.
46. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*. 1999; 9(1-2): 32-39.
47. Aydın A, Sayal A, İşimer A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Ayın Kitabı No:20*. GATA Basımevi, Ankara; 2001.
48. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr*. 2007; 137(10): 2171-2184.
49. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(6): 1086-1107.
50. Hussein HK, Elnaggar MH, Al-Zahrani NK. Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice. *Glo Adv Res J Environ Sci Toxicol*. 2012; 1(4): 66-71.
51. Ebaid H, Bashandy SAE, Alhazza IM, Rady A, El-Shehry S. Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats. *Nutr Metab*. 2013; 10(20) doi:10.1186/1743-7075-10-20.

52. Title LM,Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA. Effect of Folic Acid and Antioxidant Vitamins on Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2000; 36(3): 758-765.

A Case of Splenic Histiocytic Sarcoma in a Dog

Şima ŞAHİNDURAN¹✉, Özlem ÖZMEN², Sefer KÜÇÜKER³

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Mehmet Akif Ersoy University, Burdur

²Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Mehmet Akif Ersoy University, Burdur

³Lara Animal Hospital, Antalya

Geliş Tarihi: 24-03-2016 Kabul Tarihi: 08-04-2016

Makale Kodu: 5000182987

ABSTRACT

The present report describes a rare case of splenic histiocytic sarcoma (HS) in a 10 years old Rottweiler dog. In anamnesis owner stated that history of anorexia, weakness and lethargy since from 3 weeks ago. Clinically body temperature, heart and respiratory rate were normal. Anemia diagnosed at the hematological analysis. Transabdominal ultrasonography revealed numerous masses on the spleen and laparotomy decided. Splenectomy performed and the spleen presented to pathological examination. At the gross examination splenomegaly and numerous whitish tumoral foci were observed the spleen. Histopathological examination revealed numerous anaplastic, pleomorphic histiocytic cells in the tumoral masses. According the pathological findings tumors diagnosed as HS.

Keywords: *Histiocytic sarcoma (HS), spleen, dog, pathology.*

BİR KÖPEKTE DALAKTA HİSTİYOSİTİK SARKOMA OLGUSU

ÖZET

Bu olgu sunumunda 10 yaşında Rottweiler ırkı bir köpekte nadir görülen, dalakta histiyositik sarkoma rapor edildi. Hasta sahibinden alınan anamnezde hayvanda 3 haftadır devam eden iştahsızlık, kilo kaybı ve uyuşukluk görüldüğü ifade edildi. Klinik muayenede köpeğin solunum ve kalp frekanslarıyla vücut ısısının normal olduğu saptandı. Hematolojik muayenede anemi teşhis edildi. Abdominal ultrasonografide dalak üzerinde çok sayıda kitle tespit edildi ve laparotomiye karar verildi. Splenektomi gerçekleştirildi ve dalak patolojik muayeneye gönderildi. Dış bakıda splenomegali ve dalak üzerinde çok sayıda beyazımsı renkli tümöral kitleler gözlemlendi. Histopatolojik muayenede tümöral kitleler içerisinde çok sayıda anaplastik, pleomorfik histiositik hücre olduğu dikkati çekti. Patolojik bulgular ışığında tümör HS olarak teşhis edildi.

Anahtar Kelimeler: *Histiositik sarkoma (HS), dalak, köpek, patoloji*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR 15030 Burdur TURKEY



0248-213 22 02



sahinduran@mehmetakif.edu.tr

INTRODUCTION

Histiocytic sarcoma (HS) is a rare malignant neoplasm of histiocytic cells such as macrophage or dendritic cells (1). Localized histiocytic sarcomas are rapidly growing malignant neoplasms occurring most often in the skin, subcutis, and associated soft tissues of the extremities. Other reported sites for localized form include the spleen, brain, liver, gastric wall and tongue. Disseminated form of histiocytic sarcoma has been reported in the spleen, lung, liver, lymph nodes, bone marrow, central nervous system, kidneys, skeletal muscle, stomach, vertebral bodies, and adrenal glands. Cutaneous involvement is rare. HS generally occur in dogs but there are some reports available in cats. The most commonly effected breeds are Bernese Mountain Dogs, Golden, Labrador, and Flat-coated Retrievers, and Rottweilers, but can occur in any breed (2). There is a general belief that Rottweilers and Bernese Mountain dogs are increased risk for HS, although good epidemiologic data is thus far lacking (1). The disseminated form of the disease has a rapid and aggressive clinical course. The spleen, lung, lymph nodes, bone marrow, skin and subcutis are the commonly involved sites. Liver involvement generally occurs secondary to disease in the spleen. There is no sex predilection and reported age range is 2-11 years (2).

Most of the cases of the HS are of dendritic antigen presenting cell origin, with a similar immunophenotype to cutaneous histiocytoma but different biologic behavior. Fewer cases of HS are of macrophage cell origin. These malignant cells have an immunophenotype characteristic of resident macrophages in the splenic red pulp and the bone marrow, and frequently show marked phagocytosis of erythrocytes (hemophagocytic histiocytic splenic

sarcoma) (1). Splenic histiocytic sarcomas are comprised of cells phenotypically characteristic of interdigitating dendritic cells of the White pulp while histiocytic sarcomas arising in periarticular regions have phenotypic evidence of interstitial dendritic cell origin (2).

Grossly, the tumors are comprised of white, multinodular tissue that invades and destroys surrounding tissues. Metastasis to regional lymph nodes has been reported. Splenic histiocytic sarcomas metastasize to the liver. Histologically, histiocytic sarcomas consist of a mixture of pleomorphic, anaplastic, plump, round histiocytic cells and pleomorphic spindle-shaped cells. Tumor cells have abundant eosinophilic cytoplasm and large oval-to-indented or twisted vesicular nuclei. Multinucleated giant cells are common. Neutrophils and lymphocytes may be present as well. Mitotic activity is high and phagocytosis may be evident. Histologic differential diagnoses include a wide variety of other sarcomas (2). The tumor is generally invasive with a high recurrence rate. The prognosis is extremely poor and the condition is rapidly progressive and there no known successful therapy.

The aim of this study is to report a case of splenic HS in a Rottweiler dog. This is the first splenic HS cases in a dog in Turkey.

Case report

A 10 years old female Rottweiler dog was brought to the private veterinary hospital in Antalya in Turkey with a history of anorexia, weakness and lethargy since from 3 weeks ago. On clinical examination, heart and respiratory rate and temperature were all within normal ranges. Haematologic parameters were determined using an VetScan HMII (a product of Abaxis) hematologic analyzer.

Erythrocyte (2.36 M/ml), hemoglobin (5.2 g/dL), HTC (17.74%), MCHC (29.1 g/dL), total leukocyte counts (8.01K/ml), and platelet count were 12 K/ml. According to the haematological results severe anemia was diagnosed.

whitish foci were observed both surface and cut surface of the spleen. The foci were irregular and hard. In addition some hemorrhagic areas were also detected in spleen (Fig. 2).



Figure 1: Ultrasonographic image of the mass in the spleen.
Figür 1: Dalaktaki kitlenin ultrasonografik görünümü

Transabdominal ultrasonography was performed using a 5.0 MHz linear array transducer (Mindray DC-6Vet). In ultrasonography of the abdomen revealed a mass on spleen (Fig. 1).

For correct blood values, were given blood-forming drugs and interavenously serum. Haematological analyzers were repeated for five days, but not observed significant changes in results. After fifth days the mass was removed by operation and the mass was presented to the Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Mehmet Akif Ersoy University. The dog died within 5 days after surgery.

At the gross examination marked splenomegaly was observed. Numerous



Figure 2: Gross appearance of the spleen, splenomegaly and numerous tumoral masses in the spleen.

Figür 2: Dalağın makroskopik görünümü, splenomegali ve dalakta çok sayıda tümöral kitleler

Tissue samples were taken from the spleen and fixed 10% neutral formalin solution. Then samples were routinely processed and embedded in paraffin, 5µm sectioned and stained with hematoxylin-eosin (HE).

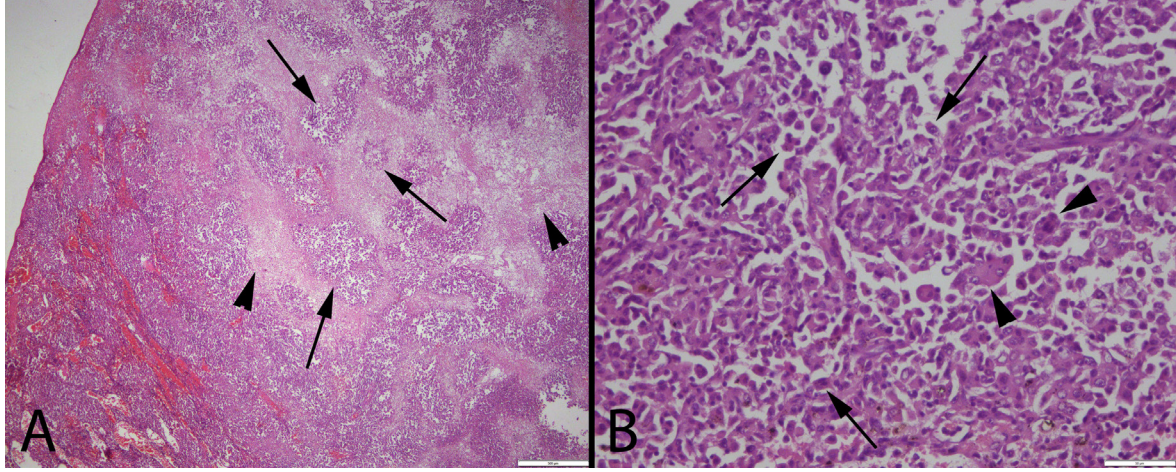


Figure 3: Histopathological appearance of the tumor. (A) Tumoral masses (arrows) and necrotic areas (arrow heads), HE, Bar= 500µm, (B) Appearance of the anaplastic pleomorphic tumoral cells (arrows) and giant cells (arrow heads), HE, Bar= 50µm.
Figür 3: Tümörün Histopatolojik Görünümü. (A) Tümöral kitleler (oklar) ve Nekrotik bölgeler (ok başları), HE, Bar= 500µm, (B) Anoplastik Pleomorfik tümöral hücrelerin Görünümü (oklar) ve dev hücreler (ok başları), HE, Bar= 50µm.

At the histopathological examination of the spleen numerous tumoral foci that consisted of numerous histiocytic cells were observed. The tumoral masses were well circumscribed but unencapsulated. The tumoral cells exhibited marked anaplasia, pleomorphism and giant cells. Necrotic areas were commonly observed in the tumoral masses. Mitotic figures and invasion were common findings. Hemorrhages especially near the necrotic areas were also noticed (Fig 3). According to the histopathological findings the tumor diagnosed as splenic HS.

DISCUSSION

Malignant tumors originated from histiocytes and they have been rarely reported in animals (3, 4). Histiocytic tumors are occasionally reported in dog, cat, and cattle. In most reported animal cases, it has been described as single, often invasive, soft tissue mass in skin or subcutis (5, 6, 7). In this study a case of HS described in spleen in a dog.

HS cases was originally described in Bernese Mountain Dogs but has since

been documented in Golden and Labrador Retrievers and Rottweilers. It is likely that cases in other breeds will be reported as well (1, 2). In this case the dog belongs the Rottweiler breed and predisposition these breed supported in present report.

Grossly, the tumors are comprised of white, multinodular tissue that invades and destroys surrounding tissues. Metastasis to regional lymph nodes has been reported. Splenic histiocytic sarcomas metastasize to the liver (2). In this study the gross appearance of the tumors closely resembles to the classical knowledge but there were no gross metastasis was observed in regional lymph nodes or liver.

At the microscopical examination of the histiocytomas generally revealed presence of histiocytic cells with nuclear enlargement, nuclear atypia and numerous a typical mitoses. Bizarre and giant cells were widely scattered and in some cases inflammatory infiltrates may be seen (1, 2, 8).

REFERENCES

1. Fry MM, McGavin MD. Histiocytic neoplasia. In: McGavin MD, Zachary JF, editors. *Pathologic Basis of Veterinary Diseases*, 4th. Ed. China; Mosby Elsevier. P.803-804; 2007.
2. Brown CC, Baker DC, Baker IK. Histiocytic sarcomas. In: Maxie MG, editor. *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, 5th ed. p. 770. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
3. Yamate J, Fumimoto S, Kuwamura M, Kotani T, Lamarre J. Characterization of a rat subcutaneous malignant fibrous histiocytoma and its tumor lines, with reference to histiocytic features. *Vet Pathol.* 2007; 44: 151–160.
4. Marcin N, Madej JA, Gotowiecka M, Kanzawa H, Dziegicł P. Inflammatory form of histiocytoma with a malignant course in a dog. A casereport. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2009; 53 : 153-157.
5. Pérez-Martínez C, García-Fernández RA, Reyes Avila LE, Pérez-PérezV, González N, García-Iglesias MJ. Malignant fibrous histiocytoma (giant cell type) associated with a malignant mixed tumor in the salivary gland of a dog. *Vet Pathol.* 2000; 37: 350–353.
6. Goldschmidt MH, Hendrick MJ. Tumors of the skin of soft tissues. In: Meuten, D.J. ed., *Tumors in Domestic Animals*. 4th edn., Iowa State Press, Ames, Iowa. 45-117; 2002.
7. Aydın Y, Atalay Vural S, Öznur N. Malignant fibrous histiocytoma of the giant-cell type in a cat. *Ankara Üniv. Vet Fak Derg.* 2003; 50: 247-249.
8. Hendrick MJ, Brooks JJ, Bruce EH. Six cases of malignant fibrous histiocytoma of the canine spleen. *Vet Pathol.* 1992; 29:351-354.

Bir Kedide Ekstramedüller Plazmasitom (EMP) Olgusu

Nilay SERPİN¹, Özlem ÖZMEN¹, Birol Can EREN²

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Burdur

²Konyaaltı Veteriner Kliniği, Antalya

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 01-04-2016

Makale Kodu: 5000183428

ÖZET

Bu çalışmanın materyalini 10 yaşlı, melez ırk, erkek bir kedinin dilaltından alınan tümöral kitle oluşturdu. Alt çenede molar dişleri hizasında gingival mukozaya yerleşen kitle dilin ventral yüzüne doğru yayılım gösteriyordu. Üst yüzeyi mukoza ile kaplı kitle 1x1x1.5 cm boyutlarında, oval şekilli ve üst yüzü pürüzlü görünümdeydi. Kesit yüzü pembe renkli olan kitle yer yer kanamalı sahalar içeriyordu. Kitlenin histopatolojik yoklamasında submukozada, çok sayıda, iyi diferansiye olmuş, çekirdekleri hücrenin bir ucuna yerleşmiş, belirgin ve bazofilik sitoplazmalı tipik plazma hücrelerinden oluşan bir kitle gözlemlendi. Kitle iyi damarlaşmış ve kapsülsüz bir yapıya sahipti. Bazı alanlarda mukozanın epitel tabakasının ülserleşmiş olduğu ve bu bölgelerde nötrofil lökosit infiltrasyonları bulunduğu gözlemlendi. Histopatolojik bulgulara göre kitleye ekstramedüller plazmasitom (EMP) tanısı konuldu. Ekstramedüller plazmasitomların kedilerde ağız içinde yerleşiminin ender görülmesi sebebiyle rapor edilmesi uygun bulundu.

Anahtar Kelimeler: Ekstramedüller plazmasitom (EMP), kedi, patoloji.

A CASE OF EXTRAMEDULLARY PLASMACYTOMA (EMP) IN A CAT

ABSTRACT

The material of this study was composed of a tumoral mass which is extirpated from the sublingual area of a 10 years old, crossbreed and male cat. The mass localized in gingival mucosa adjacent to molar teeth of mandibula was elongated to the ventral side of the tongue. The surface of the mass was covered by mucosa and 1x1x1.5 cm in diameter, the mass was spherical in shape and has an irregular surface. Cut surface of the mass was pinkish color and including hemorrhagic areas. At the histopathological examination, the mass localized to the submucosa and consisted of numerous well differentiated cells with basophilic cytoplasm and eccentrically localized nucleus, characteristic for plasma cells. The mass was well vascularized and unencapsulated. In some areas, mucosal ulcers and neutrophil leucocyte infiltration were seen in epithelial layer of the mucosa. According to the microscopical findings the mass was diagnosed extramedullary plasmacytoma. Because of the rare oral localization of the tumor in cats, the case was decided to report.

Keywords: Extramedullary plasmacytoma (EMP), cat, pathology.



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, TR 15030 Burdur TÜRKİYE



0248-213 21 72



nserpin@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Veteriner pratikte plazma hücre tümörleri multiple myeloma (MM) ve plazmasitoma olmak üzere başlıca iki tipe ayrılır. MM plazma hücrelerinin kemik iliğinden köken alan malign tümördür. Kutan plazmasitomlar ise deri veya müköz membranlarda şekillenen tümörlerdir. Ekstramedüller plazmasitom (EMP), plazma hücrelerinden köken alan kemik iliği dışındaki bölgelere yerleşen malign tümörleri içerir (1-4). Bu form hayvanlarda çok nadir şekillenir, tüm plazma hücre neoplazileri arasında EMP'ler %3'den daha az oranda görülür. En sık şekillendiği hayvanlar köpekler olup at ve nadiren kedilerden de rapor edilmiştir (1, 4). Köpek ırklarından Cocker spaniel, Airedale terrier, Kerry blue terrier, Standard poodle ve Scottish terrier'ler çoğunlukla etkilenen ırklardandır (5). EMP olguları genellikle orta yaşlı köpeklerde görülür (6, 7). EMP kemik iliği dışında vücudun herhangi bir bölgesine yerleşebilir ancak sıklıkla gastrointestinal sistem yerleşimlidir bunu dışında, trake, dalak, böbrek, uterus ve merkezi sinir sisteminin herhangi bir bölgesine de yerleşebilir (1-3,5).

Makroskobik olarak tümör kırmızı renkli, lobüler yapıda ve multinodüler şekillidir. Köpeklerde oral yerleşimli tümörler genellikle gingiva veya dudaklara lokalize olur. Bazı olgularda kemik iliğine nadir de olsa invazyonlar gözlenebilir (1, 4, 5). Gastrointestinal yerleşimli tümörler mide bağırsak duvarında kalınlaşmalarla karakterize olur. Bölgesel lenf düğümlerine metastazları sık görülür (1).

Histopatolojik olarak tümör hücreleri iyi veya kötü diferensiyasyonlu olabilir (1). Kitle sınırlı fakat kapsülsüz bir şekilde mukoza altına yerleşir. Mukoza büyük tümörlerde travmatize olabilir ancak genellikle sağlamdır (1, 4, 5). Tümör hücreleri pleomorfik şekilli değişik derecelerde amfofilik veya bazofilik sitoplazmalıdır. Çekirdekler oval veya yuvarlak şekilli nükleer membran girintili

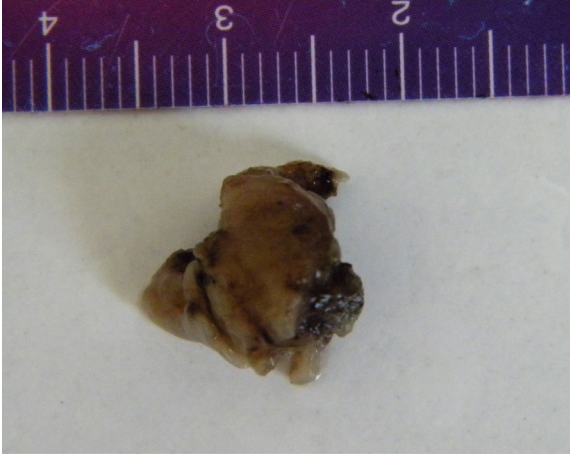
çıkıntılıdır. Tümöral hücreler kümeler halinde paketlenmiş şekildedir ve ince bir fibrovasküler stroma bu kümeler arasında dallar gönderir. Anizokaryozis belirgindir, özellikle tümörün merkezi kısımlarında iki veya çok çekirdekli dev hücreler gözlenebilir, karakteristik özellikteki iyi diferensiyasyonlu plazma hücreleri tümörün perifer kısımlarında daha iyi ayrt edilir. Mitotik indeks tümörden tümöre farklılık gösterir. Total rezeksiyondan sonra nüks pek gözlenmez (4). Binükleasyon, multinükleasyon, anizositozis, anizokaryozis ve dev çekirdekli hücreler sıklıkla EMP için bildirilen özelliklerdendir (8-11). Bu hücreler özelliklere rağmen tümör genellikle iyi huylu bir seyir takip eder (8, 10).

Olgu sunumu

Bu çalışmanın materyalini, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na özel bir Veteriner Kliniğinden getirilen 10 yaşlı, melez, erkek bir kedinin ağız içinden alınan kitle oluşturdu. Klinik olarak salya akıntısı, halitosis, katı gıda tüketememe şikayetiyle muayeneye getirilen kedinin muayenesi sırasında ağızda gingival mukoza ile dilin ventraline doğru ilerleyen solid bir kitle gözlemlendi.

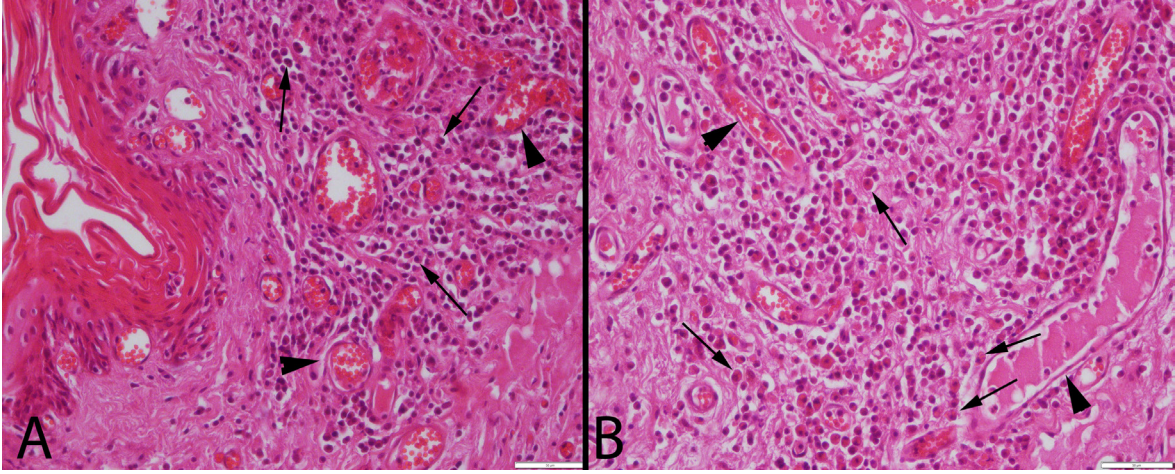
Kitle, genel anestezi altında cerrahi olarak ekstirpe edildi. Kediye rutin post şirürjikal bakım uygulandı ve bir hafta sonra dikişleri alındı. Bir ay sonra yapılan rutin kontrolde tamamen iyileştiği ve herhangi bir komplikasyonun olmadığı saptandı. Hastanın genel durumu hakkında bilgi alabilmek amacıyla 2 ay sonra hasta sahibi ile iletişime geçildi. Hastanın genel durumunun iyi olduğu bilgisi alındı.

Kitle lobüler yapıda pembemsi renkte ve orta sert kıvamdaydı. Makro olarak 1x1x1.5 cm boyutlarında olan kitlenin kesit yüzü beyazımtırak renkte olup yer yer kanamalı sahalar dikkati çekti (Fig 1).



Figür 1. Kitlenin formaldehit tespiti sonrası görünümü

Kitle %10'luk tamponlu formalin tespitinin ardından rutin Patoloji prosedüründen geçirilerek parafine bloklandı. Bloklardan alınan 5 μ kalınlığındaki kesitler, Hematoksi-len-Eozin (HE) ile boyanarak ışık mikrosko-bunda incelendi.



Figür 2. (A-B). Kitlenin histopatolojik görünümü, karakteristik plazma hücreleri, damarlaşmada artış (oklar) ve hiperemi (ok başları), HE, Bar= 50 μ m.

Histopatolojik incelemede submukozada paketlenmiş şekilde iyi diferansiye plazma hücresi kümeleri dikkati çaktı. Hücrelerin granüller içeren, bol ve bazofilik sitoplazmaları ve belirgin bir çekirdekleri bulunuyordu. Ekzantrik yerleşim gösteren çekirdeklerin belirgin ve çekirdeğin merkezine yerleşmiş bir çekirdekçik içerdikleri dikkati çaktı. Çekirdekteki kromatin kaba ve granüler görü-

nümdeydi. Az sayıda anaplastik ve pleomorfik hücreler rastlandı. Dev hücre oluşumları, nekroz ve amiloidozise rastlanmadı. Kitlede damarlaşma artmış ve fibrovasküler stroma kitleye ince dallar göndererek lobüler bir görünüm oluşturmuştu (Fig 2).

TARTIŞMA

Genel olarak plazma hücre tümörleri hayvanlarda nadir gözlenen tümörlerdir ve en sıklıkla kemik iliği yerleşimi gösteren MM'lar tespit edilir. Veteriner pratikte plazmasitomlara en sıklıkla yaşlı köpek ve atlarda rastlanmakta, kedi vakaları oldukça seyrek rapor edilmektedir. Özellikle kedilerde EMP, plazma hücre neoplazileri içinde ender görülen bir durum olup ağızda yerleşimi oldukça nadirdir (1, 4). Bu olgu sunumunda melez bir kedide rastlanan gingival bölgeden dilaltına kadar uzanan bir EMP olgusu rapor edilmiştir.

EMP'ler kedilerde nadir gözlenen tümörler olduğu için klinik semptomlar ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Yerleştiği yere göre klinik semptom oluşturduğu bildirilmiştir (1-3, 5). Bizim olgumuzda ağız içine yerleşen kitle hayvanın gıda almasında zorluğa, salya akımına ve ağız kokusuna sebebiyet vermişti. Gıda almada zorlanan kedinin halsiz ve zayıflamış olduğu da dik-

kati çekiyordu. Operasyondan sonra yapılan kontrollerde tüm bu semptomların düzeldiği gözlemlendi.

Köpeklerdeki vakalarda histopatolojik olarak anaplazi ve malignite kriterleri belirlenmesine rağmen EMP olgularında iyi bir cerrahi yaklaşımdan sonra nüks olaylarının oldukça nadir şekillendiği ve prognozun özellikle soliter vakalarda iyi olduğu bilinmektedir (1, 5). Bizim olgumuzda da operasyon bölgesinde herhangi bir komplikasyon veya nüks saptanmadı. Bu özelliği ile kedi EMP'lerinin de köpeklerde olduğu gibi iyi prognozlu tümörler olduğu düşünüldü.

Bu olguda klinik gelişimi yavaş olan kitlenin histopatolojik yoklamasında tipik plazma hücrelerinin saptandığı bu iyi diferensiyel EMP olgusunda karakteristik literatür ile uyumlu bulgular gözlemlendi. Özellikle kliniklere ağız bölgesinde tümöral oluşumlarla başvuran hayvan sayıları gün geçtikçe artmaktadır. Bu olgu sunumu kedilerde ağız içi tümörlerde EMP'nin de göz önünde tutulması gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Fry MM, McGavin MD. Plasma cell neoplasia. In: McGavin MD, Zachary JF, editors. Pathologic Basis of Veterinary Diseases, 4th. Ed. China; Mosby Elsevier. p.802-803, 2007.
2. Majzoub M, Breuer W, Platz SJ, Linke RP, Hermanns W. Histopathologic and immunophenotypic characterization of extramedullary plasmacytomas in nine cats. Vet Pathol. 2003; 40: 249-253.
3. Wright, ZM, Rogers KS, Mansell J. Survival data for canine oral extramedullary plasmacytomas: a retrospective analysis. JAVMA 2008; 44: 75-81.
4. Brown CC, Baker DC, Baker IK. Plasmacytomas. In: Maxie MG, editor.

Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals, 5th ed. p. 31. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.

5. Meuten DJ. Tumors in Domestic Animals, Fourth Edition, Iowa State Press, p. 113, 2002.
6. Clark GN, Berg J, Engler SJ, Bronson RT. Extramedullary plasmacytomas in dogs: results of surgical excision in 131 cases. J Am Anim Hosp Assoc. 1992; 28: 105-111.
7. Jackson MW, Helfand SC, Smedes SL, Bradley GA, Schultz RD. Primary IgG secreting plasma cell tumor in the gastrointestinal tract of a dog. JAVMA 1994; 204: 404-406.
8. Rakich PM, Latimer KS, Weiss R, Steffens WL. Mucocutaneous plasmacytomas in dogs: 75 cases (1980-1987). JAVMA 1989; 194: 803-811.
9. Goldschmidt MH, Hendrick MJ. Tumors of the skin and soft tissues. In: MeutenDJ, ed. Tumors in Domestic Animals. 2nd ed. Ames, Ia: Iowa State University Press; 2002:113-114.
10. Baer KE, Patnaik AK, Gilbertson SR, Hurvitz AI. Cutaneous plasmacytomas in dogs: a morphologic and immunohistochemical study. Vet Pathol. 1989; 26: 216-221.
11. Baker R, Lumsden JH. The skin. In: Baker R, Lumsden JH, eds. Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat. St. Louis, Mo: CV Mosby; 2000: 39-70.

First Case of Enzootic Nasal Adenocarcinoma (ENA) in a Sheep in Turkey

Özlem ÖZMEN¹, Nilay SERPİN¹

¹ Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Burdur

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 01-04-2016

Makale Kodu: 5000183436

ABSTRACT

A 2-year-old sheep presented with complains of nasal discharge and respiratory distress from a flock consisting 125 animals. Owner stated that the ewe started having clear nasal discharge more than three months and 15 sheep died with similar clinical symptoms in 3 years of period. During the clinical examination, depression and inappetence were observed to the sheep. Because of poor prognosis the ewe was euthanatized. At necropsy, bilateral tumors were seen in nasal cavity. Masses were soft, pinkish color, covered by mucinous exudate and completely filled the nasal cavity, invasion to the nasal sinuses were observed. The tumors localized in the right and left side of nasal cavity were 4,5x4x2 cm and 9,5x10x4 cm in diameters respectively. At the histopathological examination, the mass consisted of well-differentiated cuboidal to columnar cells with moderate amount of eosinophilic cytoplasm and round to oval nuclei. According to clinical and pathological findings the mass diagnosed as Enzootic Nasal Adenocarcinoma. This is the first Enzootic Nasal Adenocarcinoma report in a sheep in Turkey.

Keywords: *Enzootic Nasal Adenocarcinoma, Sheep, Pathology.*

TÜRKİYE'DE BİR KOYUNDA İLK ENZOOTİK NAZAL ADENOKARSİNOM (ENA) OLGUSU

ÖZET

İki yaşlı bir koyun, 125 hayvanlık bir sürden burun akıntısı ve solunum güçlüğü semptomları ile getirildi. Hayvan sahibi koyunda 3 aydan daha fazla devam eden, şeffaf bir burun akıntısı olduğu ve sürüde 3 yıllık bir sürede bu semptomlar ile 15 koyunun öldüğünü bildirdi. Klinik muayenede koyunda depresyon ve iştahsızlık gözlemlendi. Prognozun kötü olması sebebiyle hayvana ötenazi yapıldı. Nekropside, burun boşluğunda bilateral tümörler saptandı. Burun boşluğunu tamamen dolduran kitleler yumuşak, pembe renkli ve üzeri mukoid bir eksudatla kaplı görünümdeydi ve nazal sinuslara invazyon gözlemlendi. Sağ burun boşluğuna lokalize olan tümör kitlesi 4,5x4x2 cm ve sol taraftaki kitle ise 9,5x10x4 cm boyutlarındaydı. Histopatolojik incelemede kitlenin iyi diferensiyeli kübik veya kolumnar şekilli, bol, eozinofilik sitoplazmalı ve yuvarlak veya oval çekirdekli hücrelerden oluştuğu gözlemlendi. Klinik ve patolojik bulgulara göre tümör Enzootik Nasal Adenokarsinom olarak teşhis edildi. Bu Türkiye'de bir koyunda saptanan ilk Enzootik Nasal Adenokarsinom raporudur.

Anahtar Kelimeler: *Enzootik Nasal Adenokarsinom, Koyun, Patoloji.*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, İstiklal Yerleskesi,
TR 15030 Burdur TURKEY



0248 213 21 70



ozlemozmen@mehmetakif.edu.tr

INTRODUCTION

Enzootic Nasal Adenocarcinoma (ENA) is a neoplasm of the secretory epithelial cells of the nasal cavity of small ruminants (1-5). The tumors can arise unilaterally or bilaterally, originating from the mucosal glands of ethmoidal area and often expanding to occlude the nasal cavity. The causal agent of ENA is a retrovirus (4). The main clinical finding is related with respiratory problems and the tumor easily diagnosed by pathological examination of nasal cavity. Pathoanatomic diagnosis of ENA is usually confirmed with the histopathological examination. ENA is classified as a low-grade adenocarcinoma and metastasis of the tumors are very rare but invasions may be seen (1,2). The classical clinical signs of ENA include persistent nasal discharge, stridor, nostril flaring, head shaking, sneezing, open mouth breathing, dyspnea and sometimes facial asymmetry. This tumor generally occurs in goats and has been reported from numerous countries (3,6-8). ENA cases in goats also diagnosed in Turkey but there is no report available about occurrence of this tumor in sheep in our country (9).

A 2-year-old sheep from a herd numbering 125 animals with a 3-year history of respiratory nasal problems and death with respiratory distress were presented to Mehmet Akif Ersoy University, Veterinary Faculty, Department of Pathology for diagnosis from Isparta Gelendost. Clinically, emaciation, respiratory distress and mucous nasal discharge were observed. Owner stated that 15 sheep died with similar clinical symptoms in 3 years period.

The sheep was depressed and humanely euthanized for differential diagnosis. At necropsy, bilateral expansile, friable intranasal tumors that localized in the nasal cavity were found. The nasal tumor localized

right side of the nasal cavity was originated from the ethmoidal mucosa and 4,5x4x2 cm in diameter. The tumor localized in left nasal cavity was 9,5x10x4 cm in diameter. Masses were soft, pinkish color and completely filled the nasal cavity, invasion to the nasal sinuses were observed (Fig.1). The surface of the tumoral masses was covered by clear mucous exudate. Tumors were in lobular appearance and some areas of the tumor were firm and friable. Slightly softening but not perforation was observed on the nasal bones. The mass compressed and invade in the frontal sinuses. No metastases detected in any organ both on gross and microscopical examination.

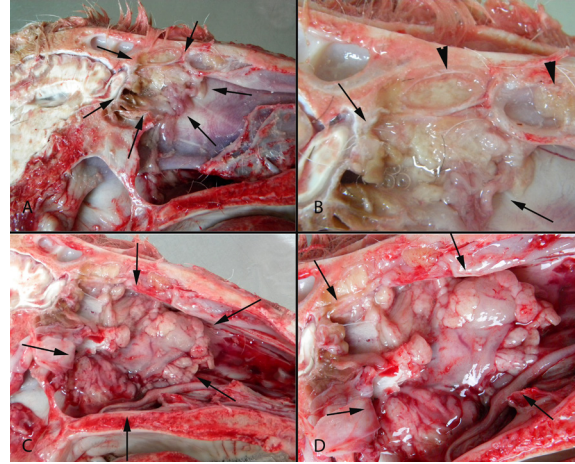


Figure 1. Sagittal section of the head of sheep with enzootic nasal adenocarcinoma. (A) Localization of the tumors in right nasal cavity (arrows), (B) Higher magnification of the Fig (1A), tumor (arrows), infiltrative masses in the nasal sinuses (arrow heads). (C) Gross appearance of the tumor localized and totally filled the left side of the nasal cavity (arrows) (D) Higher magnification of the Fig (1C), tumoral mass (arrows).

Figür 1. Enzootik nazal adeno karsinomlu koyun başının sagital kesiti. (A) Sağ burun boşluğunda tümörün yerleşimi (oklar), (B) Figür (1A)'nın yakın görünümü, tümör (oklar), nazal sinüslerde tümör infiltrasyonları (ok başları). (C) Burun boşluğu son tarafını tamamen dolduran Tümör kitlenin makroskopik görünümü (oklar) (D) Figür (1C)'nin yakın görünümü, tümör kitleler (oklar)

For histopathological examinations, tissue samples were taken from tumors and the visceral organs, fixed in 10% neutral formalin, routinely processed. Five micrometer section were taken by rotary microtome (Leica-2155)

and stained with Hematoxylin-Eosin (HE). At the histopathological examination, acinar type was diagnosed. A well-differentiated, epithelial cells contained acini and tubules supported by scant fibrovascular stroma. The tumoral cells were cuboidal or columnar with distinct cell borders and a moderate amount of eosinophilic cytoplasm. The nuclei were uniform round to oval and centrally located. No indication of pleomorphism and cellular atypia were observed (Fig.2). In well vascularized mass, slight necrosis, inflammatory infiltrations and mitoses were very rarely seen.

The ENA is a chronic and afebrile disease characterized by a profuse initial seromucous and then purulent nasal exudate associated with clinical signs of respiratory distress. In the late period of the disease, facial swellings, sometimes with seromucous exudation are found because of nasal bone erosion and skin ulceration (8,10). At necropsy, the tumors may be unilateral or bilateral. They present as polipoid to confluent masses originated from the ethmoid region with strong association with etmoidal mucosa. In most cases, they have a granular or papillary surface covered by mucus (1,8,11).

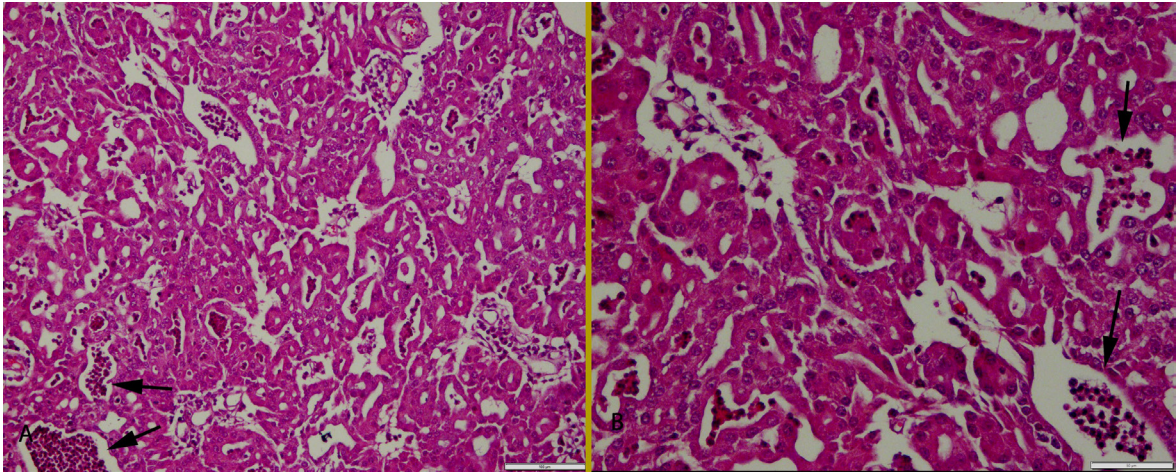


Figure 2. (A) Histopathological appearance of the acinar type ENA, slight inflammatory infiltrations (arrows) in the mass, HE, Bar= 100 μ m. (B) Higher magnification of the tumoral cells and inflammatory infiltrations (arrows), HE, Bar= 50 μ m.

Figür 2. (A) Asiner tip ENA'nın histopatolojik Görünümü, kitledeki belirgin yangısal infiltrasyonlar (oklar), HE, Bar= 100 μ m. (B) Tümör hücreleri ve yangısal infiltrasyonların yakından görünümü (oklar), HE, Bar= 50 μ m.

DISCUSSION

ENA is a contagious neoplasm of the nasal mucosal glands and occurs following infection by retrovirus in sheep or goats and caused important economical loses in small ruminant industry. ENA has been reported from Spain, Italy, Greece and Slovenia (2,4). This tumor has been also diagnosed in goats in Turkey (9). But there is no ENA report in sheep in Turkey.

Clinical and pathological findings in this case were characteristic and similar to those described previously. No facial deformities observed in this case.

The most common subtype is papillary type. In addition, mucinous, tubular, and acinar patterns are seen. The tumors in goats are interpreted to be well-differentiated (low grade) carcinomas, also with papillary, tubular, or acinar patterns (2,4,9). In this case the tumor had benign cellular appearance and at the histopathological examination acinar type was diagnosed.

ENA is a fatal viral disease of ruminants. It always should be taking into consideration of the differential diagnoses, when dyspnea

and chronic nasal discharge are noticed in the small ruminants. The suspicion of ENA can be easily confirmed by pathoanatomic examination of sagittal section of the head and histopathologic examination of the tumor. In this case, the owner stated contagious history of the disease but origin of the disease was unknown. Characteristic progressive respiratory clinical signs were described for this sheep because of the large size of the tumor. We report ENA in goats previously and now in a sheep in Turkey. The aim of this case report is to take attention of practitioner to ENA in respiratory distress problems in goats and sheep. This disease may be a problem in our small ruminant industry due to contagious and progressive behavior. The only way to control of ENA is the culling of the affected animals. For that reason, early diagnosis of the disease is very important. This study showed that ENA exists also in sheep in Turkey.

REFERENCES

1. De las Heras M, Garcia de Jalon JA, Balaguer L, Badiola JJ. Pathology of enzootic nasal tumor in thirty-eight goats. *Vet Pathol.* 1991; 28: 474-481.
2. Jones TC, Hunt RD, King NW. Nasal passages and paranasal sinuses neoplasms. In: *Veterinary Pathology*, 6th ed. Blackwell Publishing, Iowa. 2006
3. De las Heras M, Minguijon E, Ferrer LM, Ortin A, Dewar P, Cebrian LM, Pascual Z, Garcia L, Garcia de Jalon J, Sharp JM. Naturally occurring enzootic nasal tumor of sheep in Spain: pathology and associated retrovirus. *Eur J Vet Pathol.* 1998;4: 11-16.
4. Lopez A. Respiratory system. In: Carlton WW, McGavin MD, Zachary JF (Eds.) *Thomson's Special Pathology*, 3rd ed, Mosby-Year Book Inc, Missouri. 2001
5. De las Heras M, Ortin A, Cousens C, Minguijon E, Sharp JM. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep and goats. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003; 275: 201-223.
6. McKinnon AO, Thorsen J, Hayes MA, Misener CR. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep in Canada. *Can Vet J.* 1982; 23: 88-94.
7. Duncan JR, Tayler DE, Van der Maaten MJ, Andersen JR. Enzootic nasal adenocarcinoma in sheep. *JAVMA.* 1967; 151,732-734.
8. Svara T, Gombac M, Vrecl M, Jntes P, Kostanjsek R, Pogacnic R, Pogacnik M. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep in Slovenia. *J Vet Med A.* 2006; 53: 26-29.
9. Ozmen O, Sahinduran S, Haligur M, Demir N. Clinical, pathological, immunohistochemical and ultrastructural observations on Enzootic Nasal Adenocarcinoma in five goats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2010; 16(4): 633-639.
10. Palmarini M, Mughetti L, Tollis M, Alunni L, Vitellozzi G. Il tumore intranasale enzootico della capra. *Summa.* 1994; 3: 49-53.
11. Wilson DW, Dungworth DL. Tumors of the respiratory tract. In: Meuten DJ (Ed), *Tumors in the Domestic Animals*, 4th ed. Iowa State Press, Iowa. 2002

MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DERGİSİ
YAYIN BAŞVURU VE YAZIM KURALLARI

Amaç ve Kapsam

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 6 ayda bir ve yılda 2 sayı olarak yayımlanan, tüm ulusal veteriner hekimliği kurumları ve kişilerine elektronik ortamda ücretsiz olarak ulaşmayı hedefleyen, bilimsel ve hakemli bir dergidir. Kısaltılmış adı “MAEÜ Vet. Fak. Derg.” dir. Derginin yayım dili Türkçe ve İngilizce’dir. Derginin amacı; veteriner hekimlik ve hayvancılıkla ilgili olarak Temel Bilimler, Klinik Öncesi Bilimler, Klinik Bilimler, Zootekni ve Hayvan Besleme ile Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bilimlerini kapsayacak şekilde yapılan tüm çalışmaları yayımlamaktır. Bu dergide yer alan makaleler, bağımsız hakemlik (“peer-review”) ilkeleri doğrultusunda bir danışma kurulu tarafından değerlendirilir. Danışma kurulu, yayım kurallarına uymayan makaleleri yayımlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri göndermek ve biçim olarak yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir. Gönderilen makaleler, en az 2 danışman tarafından değerlendirildikten sonra Danışma kurulu kararıyla yayımlanır. Fiziki ortamda basılmış haliden Türkiye’deki Veteriner Fakülteleri Dekanlıklarına birer adet gönderilir. Yayım ücreti bulunmamaktadır. Dergiye gönderilen makalelere telif hakkı ödenmez ve yazar makalenin tüm yayım haklarının Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi’ne ait olduğunu kabul eder. Yayımlanan makalelerin bilimsel ve hukuksal sorumluluğu yazarlara aittir.

Bilimsel Sorumluluk

Makalelerin tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen makalede belirtilen yazarların çalışmaya belirli bir oranda katkısının olması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Sorumlu yazar, yazar sıralamasını “Yazar Sorumluluk ve Yayım Hakkı Devir Formu’nu” doldurarak tüm yazarlar adına kabul etmiş sayılır. Yazarların tümünün ismi makale başlığının altındaki bölümde yer almalıdır.

Etik Sorumluluk

Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, çalışma protokolünün çalışmanın yapıldığı kurumdaki hayvan deneyleri etik kurulu tarafından onaylandığı belirtilmelidir. Yazarlar etik kurul onayını makale ile birlikte göndermelidir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. var ise yazarlar; yayım hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır. Makalenin değerlendirilmesi aşamasında, yayım kurulunun gerek görmesi halinde, makale ile ilgili araştırma verilerinin ve/veya etik kurul onayı belgesinin sunulması yazarlardan talep edilebilir.

Makale Türleri

Dergide yukarıda bildirilen amaçlara uygun olarak özgün araştırma makalesi, olgu sunumu, derleme, kısa bildiri ve editöre mektup türünde makaleler yayımlanır.

Özgün araştırma makaleleri; yeterli bilimsel inceleme, gözlem ve deneylere dayanarak bir sonuca ulaşan özgün çalışmalardır.

Olgu sunumları; uygulama, klinik veya laboratuvar alanlarında ender olarak rastlanılan olguların sunulduğu makalelerdir.

Derlemeler; güncel ve önemli bir konuda, yazarın kendi görüş ve araştırmalarından elde ettiği bulguların da değerlendirildiği özgün yazılardır.

Kısa Bildiri; konu ile ilgili yeni bilgi ve bulguların bildirildiği fakat orijinal araştırma olarak sunulamayacak kadar kısa olan yazılardır.

Editöre Mektup; bilimsel veya pratik yararı olan bir konunun veya ilginç bir olgunun resimli ve kısa sunumudur.

Metin kısmı, figürler, çizelgeler ve tablolar dâhil olmak üzere özgün araştırma makaleleri ve derlemeler 15, olgu sunumları 8, kısa bildiriler 6 ve editöre mektuplar 2 sayfayı geçmemelidir.

Makalelerin Hazırlanma Kuralları

Yayımlanmak üzere gönderilen makalelerin daha önce basılı olarak veya elektronik bir formatta yayımlanmamış olması veya yayımlanma amacıyla gönderildiği sırada bir başka dergide veya elektronik ortamda yayımlanmaya yönelik değerlendirme aşamasında bulunmaması, tarafımızdan kabul edildiğinde benzer bir formda herhangi bir dilde yayımlanmamış olması gereklidir. Kongre, sempozyum veya elektronik ortamda sunulmuş bildirimler veya ön çalışmalar, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir. Yayım için gönderilmiş makalelerini, gecikme ya da herhangi bir nedenle dergiden çekmek isteyen yazarların, durumu bildiren bir yazı ile başvurmaları gerekir.

Tüm makaleler Microsoft Word yazılım programı ile Times New Roman yazı karakteri kullanılarak, 12 punto, 1,5 satır aralıklı, sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılarak, A4 kâğıdı boyutunda (210 x 297 mm), tek sütun halinde ve iki yana yaslanmış olarak yazılmalıdır. Sayfa başlarına satır numarası eklenmelidir. Ayrıca ilk sayfa hariç her sayfaya numara üst ortada olacak şekilde sayfa numarası verilmelidir.

Makalelerde aşağıdaki bölümler bulunmalıdır:

a. Başlık Sayfası: Gönderilen makalenin kategorisini, başlığını (Türkçe-İngilizce ve büyük harfle), yazarların adlarını (sadece baş harfleri büyük yazılır), çalıştıkları kurum(ları) (rakamla dipnot olarak belirtilmeli), yazışmaların yapılacağı sorumlu yazarın adını, açık adresini, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresini içermelidir. Sorumlu yazar yıldız (*) ile belirtilir. Makale daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantının adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

b. Özet ve Anahtar Sözcükler: Türkçe özgün araştırma makaleleri, derlemeler ve olgu sunumları İngilizce özet; İngilizce özgün araştırma makaleleri, derlemeler ve olgu sunumları da Türkçe özet içermelidir. Özet, 250 kelimeyi aşmamalı ve tek paragraf halinde yazılmalıdır. Kısa bildirimlerde özet 100 kelimeyi aşmamalıdır. Türkçe ve İngilizce özetler, amaç, gereç ve yöntem(ler), bulgular ve sonuç(lar) hakkında kısa bilgiler içermelidir. Özette kısaltma kullanılmamalıdır. Özetlerin altına en fazla 7 kelimelik “anahtar kelimeler” (İngilizce özet için “keywords”) eklenmelidir.

c. Metin: Özgün araştırma makaleleri ve kısa bildirimler giriş, gereç ve yöntem, tartışma ile sonuçları içerecek şekilde dört ana başlık altında düzenlenmelidir. Giriş kısmında makalenin konusu ile doğrudan ilgili bilgiler yazılmalı ve araştırmanın amacı belirtilmelidir. Gereç ve yöntem mümkün olduğunca detaylı yazılmalıdır ve birden çok yöntem kullanılmışsa alt bölümlere ayrılabilir. Ancak klasikleşmiş ve sık kullanılan yöntemlerin detaylı açıklanmasına gerek yoktur. Eğer bir marka belirtiliyorsa üretici firmanın adı ve adresi (şehir, ülke) verilmelidir. Bulgular metin, tablo, grafik ve figür olarak sunulabilir. Tartışma yeterli ve doğrudan ilgili kaynaklarla yazılmalıdır. Sonuç kısmında araştırmanın sonuçları ile temel önerileri, bulgular tekrar edilmeden bildirilmelidir. Kısaltmalar metinde, tablo, figür ve grafiklerde ilk geçtiği yerde açıklanmalıdır. Derlemelerde giriş, metin ve sonuç başlıkları bulunmalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular ve tartışma bölümleri yer almalıdır. Makalenin sonunda kaynaklardan önce varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara “teşekkür” yazılabilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle

yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır. Eğer finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

d. Kaynaklar: Kaynaklar “International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)” tarafından geliştirilen “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” kurallarına göre düzenlenmelidir. Bu çerçevede sıklıkla kullanılan kaynaklar için aşağıda örnekler verilmiştir. Burada belirtilmeyen diğer kaynak biçimleri için ilgili web sitesi http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html rehber olarak kullanılmalıdır. Her kaynak metinde kullanım sırasına göre ayrı ayrı numaralandırılmalı ve numaralar metinde cümlelerin sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Dergi isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus’da dizinlenen dergiler listesine veya <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> adresine bakınız. Index’e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmaz. Sadece yayımlanmış veya yayımlanmak üzere “basıkıda” olan makaleler kaynaklarda gösterilebilir. Makale kaynakları verilirken eğer varsa kaynaklara ait DOI ve PMID numaralarının da kaynağın sonuna eklenmesi gerekmektedir. Dergiye gönderilen makalelerin, araştırma makalesi için 35 kaynak, kısa bildirimler için 15 kaynak ve olgu sunumları için 10 kaynağı geçmemesine özen gösterilmelidir.

Dergiler: Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N, Adams JS, Nishimura I. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 1337-49. DOI: 10.1002/jbmr.23.

Kitaplar: Percy DH, Barthold SW. Pathology of laboratory rodents and rabbits. 3rd ed. p.14-15. Iowa: Blackwell Publishing; 2007.

Kitap bölümleri: Goldschmidt MH, Hendrick MJ. Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten DJ, editor(s). *Tumors in Domestic Animals.* 4th ed. p. 81-83. Iowa: Iowa State Press; 2002.

e. Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler: Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda numaralandırılarak belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna her biri ayrı sayfada olacak şekilde eklenmelidir. Tablo başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar ise altta yer almalıdır. Tablolar metin içindeki bilgileri tekrarlamaktan ziyade kendini açıklayıcı nitelikte olmalıdır. Şekil ve resimler metin içinde kullanım sıralarına göre numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Resimler, TIFF veya JPEG olarak kaydedilmeli ve ayrı dosya olarak gönderilmeli, metin dosyasına eklenmemelidir. Elektronik fotoğraflar, radyograflar ve taranmış görüntüler en az 300 dpi ve 1200x960 piksel çözünürlükte olmalıdır. Bütün resim ve şekiller için alt yazı yazılmalıdır. Alt yazılar kısa ve öz bir şekilde yazılmalı, kullanılan boya/yöntem ve orijinal büyütme belirtilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve kısaltmalar tanımlanmalıdır. Grafikler metin içinde kullanım sıralarına göre numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Açıklama ve alt yazı karakterleri resim ve şekillerdeki yazı karakterleri ile aynı olmalıdır.

Makalelerin Gönderilmesi

Makaleler yalnızca internet üzerinden e-mail yolu ile kabul edilmektedir. Sorumlu yazar, makale ile birlikte göndereceği tüm dosyaları ve “Yazar Sorumluluk ve Yayım Hakkı Devir Formu’nu” veterinerdergi@mehmetakif.edu.tr e-mail adresine göndermelidir. İstenilen düzeltmeler 1 ay içinde tamamlanıp gönderilmediği takdirde makale otomatik olarak iptal edilecektir.

