



## Koyunlarda Doğum Öncesi ve Sonrası Haptogloblin Düzeylerinin Araştırılması\*

İbrahim ÜNAL<sup>1</sup>, Vehbi GÜNEŞ<sup>2</sup>, Ertan ORUÇ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gıda, Tarım ve Hayvancılık İlçe Müdürlüğü, Tomarza-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum-TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada, peripartum dönemde, normal vücut kondüsyon skoruna sahip koyunlarda Haptogloblin (Hp) düzeyleri ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla normal vücut kondüsyon skoruna sahip 25 adet gebe Akkaraman ırkı koyun çalışmaya dahil edildi. Kullanılan koyunların ortalama canlı ağırlıkları 65±5.7 kg'dı. Doğumdan yaklaşık üç hafta önce ve doğum sonrası üç hafta süresince haftada bir kez olmak üzere kan örnekleri alındı. Daha sonra biyokimyasal, hematolojik parametreler ve Hp analizleri yapıldı. Süt kesiminden sonra rastgele seçilen dört koyundan alınan karaciğer örneklerinde histopatolojik değerlendirme yapıldı. Doğum sonrası aspartat amino transferaz (AST) ve alkalin fosfataz (ALP) değerlerinin doğum öncesi alınan verilere göre istatistiksel açıdan farklı olduğu belirlendi. Ortalama kalsiyum (Ca) değerlerinin de doğum öncesi ve sonrasında farklılıkları olduğu görüldü. Haptogloblin sonuçlarının özellikle doğumdan bir hafta önce alınan değerlerin, hem doğum öncesi hem de doğum sonrası düzeylerden istatistiksel açıdan farklı olduğu belirlendi. Karaciğer doku örneklerinin histopatolojik incelemelerinde belirgin bir yağ dejenerasyonu görülmedi. Sonuçta koyunlarda Hp düzeylerinde oluşan doğumdan önceki artışların karaciğer yağlanmalarından bağımsız oluşabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, haptogloblin, karaciğer yağlanması, koyun

### The Investigation of Haptoglobin Levels in the Sheep at Prepartum and Postpartum Period

**Summary:** In this study, it was aimed to determinate the relationship in between Haptoglobin (Hp) levels and fatty liver disease at the peripartum period in sheep. For this purpose, A total of 25 pregnant Akkaraman breed sheep having with the normal body condition score were included to this study. The mean live body weight of the sheep used in this study was 65 ± 5.7 kg. Blood samples were collected from these sheep at about three weeks before birth and three weeks after birth once a week. Biochemical, hematological parameters and Hp were analyzed after sampling process. Necropsy and histopathological examination were performed on liver samples collected from four sheep liver after they were weaned. The mean aspartate amino transferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) values during postpartum period were significantly higher than those of prepartum values. Calcium (Ca) values also were determined as different in prepartum and postpartum periods. The mean Hp values determined at first week before birth were significantly different than those of both prenatal and postnatal mean Hp levels. Mean Hp values at postpartum period were determined to be significantly higher than the mean Hp at the first two weeks values in prenatal period. There was no lipidosis in histopathological examination of liver sections. It was concluded that Hp levels at the prepartum period may increase independently from fatty liver in pregnant sheep.

**Key Words:** Fatty liver, haptogloblin, pregnancy, sheep

### Giriş

Akut faz cevap (AFC); immunolojik hastalıklar, neoplastik oluşumlar, travmalar, doku yaralanmaları veya enfeksiyonların sebep olduğu lokal veya sistemik hemostazis bozukluğuna karşı oluşan önemli sistemik bir reaksiyondur (10, 17, 26). Diğer yandan; AFC terimi, vücuttaki yanıtla ilişkili bir dizi plazma proteininin konsantrasyonlarındaki değişimleri de ifade eder. Bu değişimler karaciğerdeki protein sentezinde meydana gelen etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar (4, 32). AFC boyunca en önemli metabolik değişiklik akut

faz proteinlerinin (AFP) karaciğerdeki sentezinin yüksek düzeyde artışıdır (5, 9, 11, 21, 23, 32). AFP'nin bilinen fonksiyonları ile ilgili bilgiler gün geçtikçe artmakta ve yeni fonksiyonları keşfedilmektedir (8, 30). Son 10 yıldır yapılan araştırmalarda plazma veya serumdaki AFP konsantrasyon seviyelerinin hastalığın sürecinde, prognozunda ve tespitinde önemli diagnostik bilgiler sağladığı gözlenmiştir (7). Akut faz reaksiyon genellikle yangı, enfeksiyon, yanık ve travma sonucu oluşan doku hasarları ve tümörlere karşı organizmanın nonspesifik bir savunma mekanizmasıdır. Ayrıca nonenfeksiyöz durumlar, uzun nakiller, hayvanların kapalı alanlarda barındırılması, açlığa maruz kalma gibi stres durumlarında da AFP düzeylerinin artabileceği belirlenmiştir (10).

Geliş Tarihi / Submission Date : 06.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted Date : 02.04.2014

\* Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-10-2944 nolu proje ile desteklenmiştir.

Haptoglobin (Hp), çifttırnaklı hayvanlarda da bulunan ve çeşitli durumlarda primer özellik gösteren önemli bir AFP'dir. Araştırmacılar sağlıklı ineklerde doğum öncesi ve sonrası Hp düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, doğum sonrasında doğum öncesine göre Hp düzeylerinin önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (17, 26).

Yapılan çalışmalarda Hp'nin karaciğer yağlanmasında da arttığı ve bu nedenle hepatik lipidozis için indikatör olabileceği bildirilmiştir (25). Bununla birlikte Skinner (36) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise Hp'nin sığırlarda hipokalsemi ve ketozis olgularında konsantrasyonun değişmediği de bildirilmiştir. Akut ve kronik inflamasyonlar, neoplastik hastalıklar, kortikosteroid tedavisi ve bilier obstrüksiyonlarda serum Hp seviyesi artarken, in vivo hemoliz (hemoglobino patiler, eritrosit membran defektleri, otoimmün hemolitik hastalıklar, mekanik hemoliz, hipersplenizm), karaciğer hastalıkları, östrojen tedavisi, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı ile Hp seviyesi düşer (29, 30).

Koyunlar üzerinde özellikle doğum öncesi Hp düzeylerinin karaciğer yağlanması ile ilişkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan ruminantların karaciğer yağlanmalarında Hp düzeylerinin de bir belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağına belirlemesi çalışmanın özgün değerini oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmanın ruminantlardaki karbonhidrat ve yağ metabolizması ile metabolik hastalıklar üzerine yapılacak çalışmalara da ışık tutacağı düşünülmektedir. Çalışmanın temel amaçları; hayvanlarda enfeksiyöz ve patolojik bir çok durumda kandaki düzeyleri arttığı rapor edilen AFP'lerden özellikle ruminantlar için daha spesifik olan Hp düzeylerinin, gebeliğin son ayı içerisinde bulunan koyunlarda değişimlerini belirlemek, bu değişimlerin karaciğer yağlanma düzeyleri ile ilişkilerini ortaya koymak ve koyunlarda yağlanma ile bozulan karaciğer fonksiyonlarında Hp değişimlerini saptamaktır.

### Gereç ve Yöntem

#### Hayvan materyali

Bu çalışmada, bir koyunculuk işletmesinden temin edilen 25 adet sağlıklı Akkaraman ırkı koyun kullanıldı. Koyunların gözlem, bel ve sırt bölgesinin palpasyonu yöntemiyle normal vücut kondisyon skoru'na (VKS=3) sahip olduğu belirlendi. Gebeliğin son bir ayı içerisinde olan koyunların canlı ağırlıkları  $65 \pm 5.7$  kg olduğu belirlendi. Yapılan klinik muayene ile sağlıklı olduğu belirlenen koyunlara, koç katımından önce antiparaziter (Devormec: İvermektin 0.2 mg/kg, derialtı ve Okzan: oksfendazol 5 mg/kg, oksiklozanid 15 mg/kg, oral) ve koruyucu aşı (Enterotoksemi, çiçek) uygulamaları yapıldı. Kapalı bir ağılda beslenen (% 15 ham protein ve 2800 kcal/kg metabolik enerjili besi yemi, hayvan basına; Buğdaygil otu: 1 kg; kuru yonca 150 gr, Fabrika yemi 750 gram) koyunlara adlibitum su

verildi. Yaklaşık 3 yaşında 300 baş koyun içerisinde başlangıçta 40 koyun gebelik yönünden gözlem altına alındı, sonuçta doğum yapan 25 adet koyunun verileri çalışmada kullanıldı. Koç katımından 4 ay sonra gebe koyunlardan doğum zamanına kadar haftada bir kez olmak üzere gerekli kan örnekleri alındı ve fiziksel muayene bulguları kaydedildi. Sürüdeki ikizlik oranının % 70 (210/300) olduğu görüldü. Çalışma kapsamındaki koyunların 20 tanesinde ikizlik belirlendi. Bu koyunlardan, doğumdan yaklaşık üç hafta önce (prepartum) ve doğum sonrası (postpartum) üç hafta süresince haftada bir kez kan örnekleri her gün aynı saatte ve yem alımından sonraki bir saat içinde alındı.

#### Örnek alımları

Doğum öncesi ve sonrası dönemlerde koyunların vena jugularis'ten serum analizleri için 10 ml ve hematolojik analizler için EDTA'lı tüplere 5'er ml kan örnekleri alındı. Tüm koyunlardan Kan örnekleri holder ve uygun iğne ile vakumlu tüplere toplandı. Glukoz analizi amacıyla plazma örnekleri için glikolitik inhibitör olarak 15 mg Na-Florid içeren cam tüpler kullanıldı. Serum örnekleri için boş cam tüpler kullanıldı. Plazma için kan alınan tüpler santrifüj işlemine kadar ( $920 \times g$ ) 20 dakika süresince  $+4 \text{ }^\circ\text{C}$  de buzda tutuldu Serum örnekleri için alınan kanlar oda ısısında pıhtılaşma için bekletildikten sonra  $2.050 \times g$  de  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  de santrifüj işlemine tabi tutuldu. Serum ve plazma örnekleri analiz işlemlerine kadar  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  de derin dondurucuda saklandı.

#### Biyokimyasal ve hematolojik analizler

Konvansiyonel biyokimya analizlerinden Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalin Fosfat (ALP) aktiviteleri ile Glukoz, Trigliserit (TG), Kalsiyum (Ca) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle bir spektrofotometrede (UV Mini 1240, Shimadzu, spektrofotometer) belirlendi. Her hafta alınan serum örnekleri düzenli olarak Haptoglobin analizleri için soğuk zincirde en kısa sürede laboratuvara iletilmiş ve analizler kayıplardan kaçınmak için süratle yapılmıştır.

Haptoglobin analizleri, özel bir laboratuvar da Haptoglobin (HP)-Undiluted Sample (BEN Biochemical Enterprise) marka 80 testlik kitlerle testin metoduna uygun olarak analiz edildi.

Tam kan örneklerinde ise hemoglobin (Hb), hematokrit (PCV), total lökosit (WBC) ve eritrosit (RBC) düzeyleri manuel olarak belirlendi.

#### Histopatolojik incelemeler

Doğum sonrası, bir aylık süt kesme döneminden hemen sonra, karaciğer dokusunun histopatolojik muayenesi için 4 adet koyunun nekropsisi yapıldı. Elde edilen karaciğer örnekleri % 10'luk tamponlu formalin solusyonunda tespit edildi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında rutin alkol-ksilol takibi sonrası

hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler Hematoksilen Eozin (HE) ile boyandı. Tüm kesitler ışık mikroskopunda (DP72 kameralı Olympus BX52) incelenerek mikroskopik resimler çekildi.

### İstatistik analizler

İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Çalışmada aynı populasyonda farklı zamanlarda alınan örneklerin karşılaştırılmasında "Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart hata ile gösterildi. Gruplar arasındaki farklılığın önem derecesi  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

#### Biyokimyasal bulgular

Belirlenen biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama glukoz değerlerinin doğum sonrasında istatistiksel olarak

anamlı oranda tedrici bir azalma gösterdiği belirlenmiştir. Ortalama trigliserit değerlerinin sadece doğumdan hemen önceki ortalama değerinden doğum öncesi diğer ve doğum sonrası tüm değerlerden istatistikî açıdan anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P < 0.01$ ). Karaciğer spesifik enzimlerden AST ve ALP değerleri karaciğer fonksiyonlarını belirlemek için analiz edildi. Bu iki parametrenin ortalama değerlerinin tüm saatlerde istatistikî açıdan herhangi bir farklılığı belirlenmedi. Ortalama Ca değerlerinin doğum öncesi ve sonrasında farklılıklar gösterdiği belirlendi. Doğum sonrası 1. ve 3. değerlerin doğum öncesine göre azalma eğiliminde olduğu izlendi (Tablo 1).

#### Hematolojik bulgular

Hematoloji bulgularındaki çalışma süresince zamana bağlı değişimler Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Doğum öncesi ve sonrası koyunlarda biyokimyasal parametrelere ait değerler ( $X \pm Sx$ )

PARAMETRELER	n	HAFTALAR						İstatistiksel önem kontrolü
		DÖ 3. Hafta	DÖ 2. Hafta	DÖ 1. Hafta	DS 1. Hafta	DS 2. Hafta	DS 3. Hafta	
Glukoz (mg/dl)	25	70.87±3.63 <sup>b</sup>	122.27±5.63 <sup>a</sup>	55.86±4.46 <sup>b</sup>	78.63±3.29 <sup>a</sup>	65.06±1.50 <sup>b</sup>	51.27±2.39 <sup>b</sup>	P<0.05
Trigliserit (mg/dl)	25	44.39±7.46 <sup>b</sup>	31.56±5.00 <sup>b</sup>	84.90±4.45 <sup>a</sup>	39.21±5.66 <sup>b</sup>	35.67±3.76 <sup>b</sup>	36.77±3.65 <sup>b</sup>	P<0.01
AST (U/L)	25	31.17±2.06	30.07±2.44	30.38±1.77	42.53±3.85	50.05±3.42	52.96±4.14	P>0.05
ALP (U/L)	25	117.94±11.98	173.91±12.01	160.96±14.22	159.86±8.89	176.48±17.77	170.19±10.14	P>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	25	13.92±0.70 <sup>a</sup>	14.88±0.57 <sup>a</sup>	14.19±0.60 <sup>a</sup>	9.74±0.50 <sup>b</sup>	11.28±0.56 <sup>a</sup>	9.64±0.86 <sup>b</sup>	P<0.05

AST: Aspartat Aminotransferaz; ALP: Alkalen Fosfat; DÖ: Doğum öncesi; DS: Doğum Sonrası; a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

**Tablo 2.** Koyunlarda doğum öncesi ve sonrası hematolojik değerler ( $X \pm Sx$ )

PARAMETRELER	n	ZAMAN					İstatistiksel önem kontrolü
		DÖ 2. Hafta	DÖ 1. Hafta	DS 1. Hafta	DS 2. Hafta	DS 3. Hafta	
Hemoglobin (g/dl)	25	11.51±0.57 <sup>b</sup>	10.50±0.73 <sup>b</sup>	15.18±0.97 <sup>a</sup>	9.63±0.93 <sup>b</sup>	9.50±0.57 <sup>b</sup>	P<0.05
Hematokrit (%)	25	28.72±1.47	29.15±1.50	26.87±1.48	26.75±0.39	25.56±0.98	P>0.05
WBC $\times 10^3/\mu l$	25	7.55±0.44 <sup>b</sup>	9.01±0.69 <sup>b</sup>	9.13±0.67 <sup>b</sup>	9.25±0.60 <sup>b</sup>	12.82±0.72 <sup>a</sup>	P<0.05
RBC $\times 10^6/\mu l$	25	7.43±0.32 <sup>a</sup>	7.32±0.31 <sup>a</sup>	6.65±0.32 <sup>a</sup>	6.45±0.18 <sup>a</sup>	5.09±0.36 <sup>b</sup>	P<0.05

DÖ: Doğum Öncesi; DS: Doğum Sonrası; a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

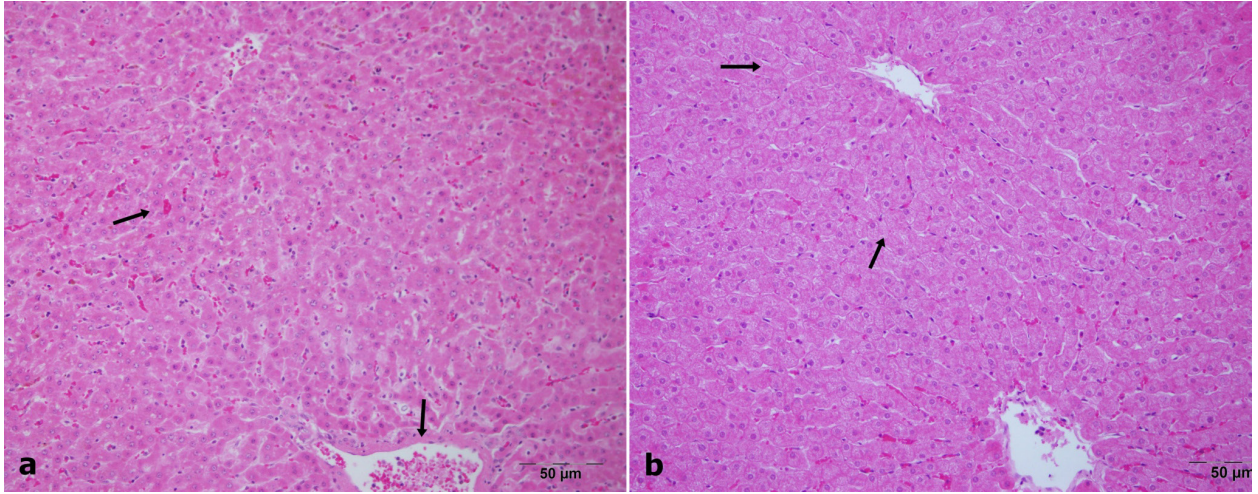
**Tablo 3.** Doğum öncesi ve sonrası koyunlarda haptogloblin değerleri ( $X \pm Sx$ )

PARAMETRE	n	HAFTALAR						İstatistiksel önem kontrolü
		DÖ 3. Hafta	DÖ 2. Hafta	DÖ 1. Hafta	DS 1. Hafta	DS 2. Hafta	DS 3. Hafta	
HAPTOGLOBİN (mmol/L) n=25	25	1.82±0.70 <sup>c</sup>	1.86±0.57 <sup>c</sup>	2.57±0.60 <sup>a</sup>	2.18±0.50 <sup>b</sup>	2.08±0.56 <sup>b</sup>	2.04±0.86 <sup>b</sup>	P<0.05

DÖ: Doğum Öncesi; DS: Doğum Sonrası; a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.



Şekil 1. a. Vena sentralis ve sinüzodilerde hiperemi (oklar); b. Periasiner ve midzonal hepatositlerde dejenerasyon ve nekroz (oklar), HE



### Serum Haptoglobin konsantrasyonları

Doğumdan bir hafta önce alınan ortalama değer, hem doğum öncesi hem de doğum sonrası ikinci, ve üçüncü hafta değerlerinden istatistiksel açıdan önemli oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Doğum sonrası her üç örnekleme döneminde alınan verilerin de birbirinden farklı olmadığı, ancak doğum öncesi ikinci ve üçüncü hafta Hp değerlerinden istatistiksel açıdan farklı ve daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

### Histopatolojik bulgular

Farklı karaciğer kesitlerinin histopatolojik incelemelerinde Vena sentralis ve sinüzoidlerde hafif ya da orta şiddette hiperemi (Şekil 1a), periasiner ve midzonal hepatositlerde dejenerasyon (Şekil 1b), bazı kesitlerde portal bölgelerde sınırlı mononükleer hücre ve bağ doku proliferasyonu görüldü.

### Tartışma ve Sonuç

Periparturient dönemde ruminantlarda bazı önemli biyokimyasal ve hematolojik birçok mekanizmanın etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada doğum öncesi ve sonrası elde edilen başta hematolojik olmak üzere diğer analizlerde de bazı değişiklikler belirlenmiştir. Doğumdan hemen sonra Hb değerlerinde artış şeklinde oluşan değişikliğin (Tablo 2), gebelik döneminde görülen serum demir (Fe) düzeyi farklılıklarına bağlanabilir. Bu çalışmada Fe düzeyleri belirlenmemiştir, ancak yapılan önceki çalışmalarda Tanrıtanır ve ark. (37) ihtiyaçtan dolayı total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve Fe düzeyinin doğumdan önce azaldığını ve doğum sonrası ise arttığını bildirmişlerdir. Koyunlarda yapılan çalışmalarda gebelik süresince bir anemi tablosunun oluştuğu da rapor edilmektedir (34).

Ortalama glukoz değerlerinin doğumdan hemen önce diğer verilere göre azaldığı, doğum sonrasında ise bu azalmanın devam ettiği belirlenmiştir (3). Gebelikte artan enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için kan glukoz düzeyi yaklaşık %40 oranında azalma göstermektedir. Gebelik toksemisi, ketozis ve karaciğer yağlanması gibi, ruminantların yağ ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarında kan glukoz ve trigliserit değişimlerinin belirlenmesi önemlidir (14, 20, 31, 35, 38). Glukoz koyunlarda fetal ve plasental oksidatif metabolizma ile doku gelişiminde hayati rol oynar. İleri gebelikte maternal glukozun %30 ile 50'si utero-plasental dokular tarafından alınır (20). Gebe koyunlarda glukoz düzeyleri hakkında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada gebelik süresince değişim belirlenmezken (14), farklı çalışmalarda ise gebelik döneminde, gebe olmayan koyunlara göre serum glukoz düzeyleri önemli oranda düşük belirlenmiştir (12, 28). Gebelikte glukoz düzeyinin değişmediğini belirten çalışmaların gerekçesi; kullanılan koyunların beslenme koşulları yeterli olduğundan ve gebeliklerin de çoğunlukla tek yavru doğumu ile sonuçlandığından glukoz açısından böyle bir farklılığın oluşmayabileceği şeklinde açıklanmaktadır (2). Ayrıca laktasyon döneminde de glukozun, gebelik dönemine göre daha düşük olduğunu belirten çalışmalar da vardır (2, 6, 16, 22). Bu çalışmada glukoz düzeylerinde belirlenen laktasyon dönemindeki azalmanın, meme dokusuna geçen glukoz nedeniyle oluşabileceğini belirten açıklamalarla paralel olduğu görülmüştür (6).

Ortalama trigliserit değerleri incelendiğinde, sonuçların ileri gebelikte doğum öncesi trigliserit düzeyinin arttığını rapor eden çalışmaların bulgularına paralel olduğu görülmüştür (3, 4, 18). Ayrıca laktasyon döneminde de trigliserit düzeyi artabilmektedir (33). Fakat bu çalışmada, özellikle

ileri gebeliklerde şekillenebilen negatif enerji balansına bağlı olarak yetersiz glukoz ile birlikte artan glukagon, adrenokortikotropin ve stresin katkıda bulunduğu hormonların (kortikosteroid, epinefrin) düzeyindeki artış ve hormona duyarlı lipazın etkisiyle vucut rezervlerindeki yağların mobilizasyonu sonucu trigliseritlerin düzeyi yükselmiş (DÖ1), laktasyonla birlikte bir azalma eğilimine girmiştir (Tablo 3).

Doğum öncesi kalsiyum (Ca) değerlerinin, doğum sonrası özellikle birinci hafta değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek olduğu belirlendi (Tablo 1). Akut faz reaksiyon sırasında aktive olmuş dokularda salgılanan sitokinler beyin, karaciğer ve diğer dokuları etkileyerek Ca, Fe ve çinko (Zn) gibi minerallerin seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu çalışmada elde edilen doğum sonrası düşük Ca değerlerinin belirlenmesi, yukarıdaki görüşü desteklemektedir. Özellikle doğumdan sonra sürekli düşük Ca düzeylerinin belirlenmesi; laktasyon döneminde sütle çıkarılan Ca oranlarına bağlanabilir (2, 37).

Bir akut faz reaktantı olan Hp'in; karsinom, iltihabi hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, travma, glomerülonerit durumlarında serumdaki düzeyi artar (15). Damar içi hemoliz ve yaygın karaciğer harabiyeti durumlarında serum Hp düzeyi azalır. Bu nedenle hemolitik olayla birlikte olan inflamasyonların tanısı için akut faz reaktantı olarak plazma Hp düzeyi tayini yanıltıcı olabilir ki bu durumlarda serbest "hem" i bağlayan fakat akut faz reaktantı olmayan hemopeksinin plazma düzeyinin ölçülmesi yararlı olmaktadır. Karaciğer dejenerasyonlarında azaldığı rapor edilmesine rağmen; Hp düzeylerinin karaciğer yağlanmasında arttığı ve bu nedenle hepatik lipidozis için bir gösterge olabileceği de bildirilmektedir (19). Ancak Skinner ve ark. (36) tarafından yapılan bir başka araştırmada ise Hp'nin sığırlarda karaciğer yağlanması ile benzer bir patojeniteye sahip ketozis ve hipokalsemi olgularında konsantrasyonun değişmediği gibi farklı görüşler de bildirilmiştir. Koyunlarda Hp düzeyleri çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Merhan ve Özcan'ın (24) Tuj ırkı sağlıklı gebe koyunlarda yaptıkları bir çalışmada doğumdan önceki 14. ve 7. günler ile doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde Hp düzeylerini sırasıyla ortalama: 0.171±0.01 g/L, 0.276±0.02 g/L ile 0.355±0.02 g/L, 0.293±0.02 g/L ve 0.193±0.02 g/L olarak belirlemişlerdir. Ayrıca doğumdan hemen sonra alınan örneklerde (0.355±0.02 g/L) en yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Nowroozi-Asl ve ark.'nın (27) yağlı kuyruklu sağlıklı İran koyunlarında yaptıkları bir çalışmada ise ortalama Hp düzeylerini en düşük ortalama 0.099±0.062 g/L en yüksek ortalama 0.122±0.104 g/L düzeyinde belirlemişlerdir. Arslan ve ark. (1) küçük ruminant vebası teşhisi konulan koyunlarda Hp düzeylerini 3.13±0.94 mmol/L ve sağlıklı kontrollerde ise 1.54±0.20 mmol/L olarak analiz

etmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen gerek gebelik esnasında, gerekse gebelikten sonraki laktasyon döneminde elde edilen ortalama Hp değerleri ise en düşük 1.82±0.23 mmol/L ve en yüksek 2.57±0.50 mmol/L ve yukarıda her üç çalışmada özellikle sağlıklı bireylerin ortalama değerlerine benzediği ve paralellik gösterdiği değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada ruminantlar için karaciğer spesifik enzimlerden AST ve ALP değerleri, karaciğer fonksiyonlarını belirlemek için analiz edildi. Bu iki parametredeki değişiklikler örnekleme zamanlarında paralellik gösterdi. Karaciğere özgü bu iki parametrenin tüm örnekleme zamanlarında alınan değerlerinin birbirlerinden farklı olmadığı ve normal düzeylerde seyrettiği bu nedenle koyunlarda belirgin bir karaciğer hasarının oluşmadığı belirlenmiştir (24).

Histopatolojik bulgular dikkate alındığında; karaciğerde hiperemi, bazı kesitlerde periasiner ve midzonal hepatosit dejenerasyonu gözlenmiş, hepatositlerde herhangi bir trigliserit birikimine rastlanmamıştır. Bu durumun çalışma kapsamındaki koyunların normal kondüsyonda olmaları ve gebelik süresince karaciğerde yağlanma ve gebelik toksemisi oluşturacak düzeyde bir beslenme ve yönetim bozukluğuna maruz kalmadığını göstermektedir. Haptogloblin'in gebelik toksemisinde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı hala bir soru işareti olarak durmaktadır. Bu durumun yeniden değerlendirilmesi için özellikle deneysel gebelik toksemisi ve/veya saha şartlarındaki Gebelik toksemisi vakalarında tekrarlayan örneklerde Hp analizlerinin yapılması zorunludur. Sonuçta, Haptogloblin düzeylerinde doğumdan hemen önce ve sonra bir takım değişikliklerin oluşacağı görülmüş ve doğumdan hemen önceki artışların oldukça önemli olduğu değerlendirilmiştir. Bununla birlikte doğumdan hemen önce artan Hp düzeylerinin sadece karaciğer hepatositlerindeki yağlanma düzeylerine bağlanamayacağı, karaciğeri ilgilendiren farklı patolojik bozukluklar, doğumla ilgili diğer nöro hormonal mekanizmaların ve doğum sürecinde gelişen stres faktörünün göz önüne alınmasının, ayrıca metrit ve doğum kanalı travmasının yol açtığı diğer yangısal gelişimlerinde göz önünde tutulmasının gerekli olduğu değerlendirilmiştir. Bu nedenle koyunlarda Hp düzeylerinde oluşan doğumdan önceki artışların karaciğer yağlanmalarından bağımsız oluşabileceği kanısına varılmıştır.

### Teşekkür

Analizlerin yapımı esnasındaki yardımlarından dolayı Gıda Teknolojisi ve Hijyeni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi; Doç. Dr. Nurhan ERTAŞ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Dr. İlnur Karaca BEKDİK'e teşekkür ederiz.

**Kaynaklar**

1. Arslan HH, Çenesiz S, Nisbet C, Yazıcı Z. Serum haptogloblin and amyloid a concentrations and clinical findings in sheep with peste des petits ruminants. *Bull Vet Inst Pulawy* 2007; 51 (4): 471-4.
2. Ası T. Elazığ ve yöresinde koyun ve sığırlarda normal ve sağlıklı durumlarda kan serumlarında bakır, kalsiyum, magnezyum ve anorganik fosfat değerleri üzerinde araştırmalar. *Doğa Bil Derg* 1983; 7 (3): 219-31.
3. Atakişi E, Atakişi O, Merhan O, Öğün M, Özcan A, Maraşlı Ş. Koyunlarda gebelik öncesi gebelik ve doğum sonrası  $\beta$ -hidroksi bütirik asit, glukoz ve trigliserit düzeylerinin araştırılması. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2009; 6(1): 37-41.
4. Balıkcı E, Yıldız A, Gurdoğan F. Blood metabolite concentrations during pregnancy and postpartum in Akkaraman ewes. *Small Rumin Res* 1983; 67 (2-3): 247-51.
5. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15 (2): 74-80.
6. Bell AW, Bauman DE. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2 (3):265-78.
7. Boosman R, Niewold TA, Mutsaers CWAAM, Gruys E. Serum amyloid A concentrations in cows given endotoxin as an acute phase stimulant. *Am J Vet Res* 1989; 50 (10):1690-4.
8. Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol* 2005; 34 (2): 85-99.
9. Conner JG, Eckersall PD. Bovine acute phase response following turpentine injection, *Res Vet Sci* 1988; 44 (1): 82-8.
10. Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 1989; 44 (3-4): 153-5.
11. Eckersall PD. Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Comp Haematol Int* 1995; 5 (2): 93-7.
12. Everts H, Kuiper H. Energy intake and pregnancy toxemia in prolific ewes. Fifth International Conference on Production Diseases in Farm Animals. August, 10-12, 1983; Uppsala-Sweden.
13. Ferris TF, Herdson PB, Dunnill MS, Lee MR. Toxemia of pregnancy in sheep: A clinical, physiological, and pathological study. *J Clin Invest* 1969; 48(9):1643-55.
14. Firat A, Ozpinar A. Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakiz ewes. 1. changes in plasma glucose, 3-hydroxybutyrate and cortisol levels. *Ann Nutr Metab* 2002; 46(2): 57-61.
15. Gökce HI, Bozukluhan K. Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2009; 1(1):1-14.
16. Grummer RR. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 1993; 76 (12): 3882-96.
17. Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint MJM. Diagnostic significance of major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry. A review, *Vet Bull* 1994; 64 (11):1009-18.
18. Hamadeh ME, Bostedt H, Failing K. Concentrations of metabolically relevant parameters in the blood of highly pregnant ewes. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1996; 109 (3): 81-6.
19. Humblet MF, Guyot H, Boudry B, Mbayahi F, Hanzen C, Rollin F, Godeau JM. Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. *Vet Clin Pathol* 2006; 35(2): 188-93.
20. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27(12 Suppl 2):1893-902.
21. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389 (xi): 39-48. (Doi number: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb22124.x)
22. Lewis MR, Tracy RP. The role of the immune system in the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2002; 2(1): 96-9.
23. Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H. Acute Phase Proteins: Molecular Biology, Biochemistry and Clinical Applications. London: CRC Press, 1993; p. 3-19.
24. Merhan O, Ozcan A. Peripartum dönemdeki koyunlarda seruloplazmin, haptogloblin, fibrinojen, albümin ve transferrin düzeylerinin araştırılması. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2010; 7 (1): 13-20.
25. Nakagawa H. Detection of serum haptoglobin by enzyme linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Res Vet Sci* 1997; 62 (2): 137-41.
26. Niewold TA, Toussaint MJM, Gruys E. Monitoring health by acute phase proteins. Fourth European Colloquium on Acute Phase Proteins. September, 25-26, 2003; Segovia-İspanya.



27. Nowroozi-Asl A, Nazifi S, Bahari A. Determination of serum haptoglobin reference value in clinically healthy Iranian fat-tailed sheep. Iran J Veterinary Re 2008; 9 (2): 171-3.
28. Oftedal OT. Use of maternal reserves as a lactation strategy in large mammals. Proc Nutr Soc 2000; 59(1): 99-106.
29. Pannen BHJ, Robotham JL. The acute phase response. New Horiz-Sci Pract 1995; 3 (2): 183-97.
30. Petersen HH, Neilsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. J Vet Res 2004; 35 (2): 163-87.
31. Pires JA, Souza AH, Grummer RR. Induction of hyperlipidemia by intravenous infusion of tallow emulsion causes insulin resistance in Holstein cows. J Dairy Sci Jun 2007; 90 (6): 2735-44.
32. Raynes JG. The acute phase response. Biochem Soc T 1994; 22 (1): 69-74.
33. Regnault TR, Oddy HV, Nancarrow C, Sriskandarajah N, Scaramuzzi RJ. Glucose-stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-esterified fatty acid concentrations. Reprod Biol Endocrinol 2004; 7 (2): 64.
34. Sarıpınar D, Karadeniz A, Şireli M, Sulu N, Sakız koyunlarında gebelik ve doğum sonrası belirlenen bazı hematolojik parametreler. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 2004; 10 (1): 53-7.
35. Scott PR, Woodman MP. An outbreak of pregnancy toxemia in a flock of Scottish blackface sheep. Vet Rec 1993; 133 (24):597-8.
36. Skinner JG, Brown RA, Roberts L. Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. Vet Rec 1991; 128 (7): 147-9.
37. Tanrıtanır P, Dede S, Ceylan E. Changes in some macro minerals and biochemical parameters in female healthy Siirt hair goats before and after parturition. J Anim Vet Adv 2009; 8 (3): 530-3.
38. Van Saun RJ. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. J Am Vet Med Assoc, 2000; 217 (10): 1536-9.

**Yazışma Adresi:**

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ  
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Kayseri-Türkiye  
Tel: 0352 207 66 66/29625  
E-posta: gunesvehbi@hotmail.com



## Şanlıurfa'da Safkan Arap Atlarında Döl Verimini Etkileyen Önemli Aerobik Bakteriyel ve Mikotik Etkenlerin Araştırılması\*

Osman Yaşar TEL<sup>1</sup>, Ömer KORKMAZ<sup>2</sup>, Birten EMRE<sup>2</sup>, Oktay KESKİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Şanlıurfa-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji AD, Şanlıurfa-TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada Safkan Arap atlarında infertiliteye neden olan önemli bakteriyel ve mikotik etkenlerin, Şanlıurfa bölgesindeki epidemiyolojileri araştırıldı. Bu amaçla infertilite problemi olan 50 kısıraktan alınan uterus svapları bakteriyolojik olarak incelendi. Elli kısıraktan alınan uterus svaplarının 6 (%12)'sından üreme olmazken, 44 (%88)'ünden üreme saptandı. Üreyen bakteriyel etkenlerin 20 (%45.4)'si β-hemolitik streptokok, 8 (%18.2)'i *Escherichia coli* (*E. coli*), 5 (%11.4)'i *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), 5 (%11.4)'i *Lactobacillus* spp., 3 (%6.8)'ü *Micrococcus* spp. ve 3 (%3.8)'ü *Acinetobacter* spp. olarak saptandı. Ayrıca mantar yönünden yapılan ekimler sonucunda 4 (%33.3) *Aspergillus fumigatus* ve 8 (%66.7) *Candida albicans* izole edildi. *Taylorella equigenitalis* (*T. equigenitalis*) yönünden yapılan ekimlerde üreme saptanmadı. Sonuç olarak, Şanlıurfa bölgesinde infertilite problemi olan atlardan en sık β-hemolitik streptokoklar izole edildi. İnfertil kısıraklardan, bakteriyel etkenler yanında mantar etkenlerinin de izole edilmesi, tedavi ve koruma programlarında mantar etkenlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** At, bakteri, infertilite, mantar

### Evaluation of the Aerobic Bacterial and Fungal Agents Affecting the Fertility of Thoroughbred Arabian Horses in Sanliurfa Province, Turkey

**Summary:** In this study, the epidemiology some of the important bacterial and fungal agents that cause infertility in purebred arabian horses was investigated in Sanliurfa province. For this purpose, 50 uterus swabs taken from mares with infertility problems were examined bacteriologically. While only 6 (12%) uterus swabs exhibited growth, there was growth in the 44 (88%) swabs. Bacterial agents isolated were identified as 20 β hemolytic streptococci (45.4%), 8 *E. coli* (18.2%), 5 *S. aureus* (11.4%), 5 *Lactobacillus* spp. (11.4%), 3 *Micrococcus* spp. (6.8%) and 3 *Acinetobacter* spp. (6.8%). Cultures prepared for fungal agents resulted in 4 (33,3%) isolates of *Aspergillus fumigatus* and 8 isolates of *Candida albicans* (66,7%). There was no growth for *T. equigenitalis*. In conclusion, β-hemolytic streptococci were isolated the most from mares having infertility problems in Sanliurfa province. Isolation of both the bacterial and the fungal agents from mares with infertility showed that it might be worthwhile consider the to add antifungal agents in the treatment and protection programs of horses with infertility.

**Key Words:** Bacteria, fungus, horses, infertility

### Giriş

Atlarda infertilite, noninfeksiyöz (vulvada dejenerasyon, uterus kistleri, ovaryum tümörleri gibi yapısal bozukluklar ve düzensiz sikluslar, embriyonik ölümler, çift ovulasyon gibi fonksiyonel bozukluklar) ve infeksiyöz (bakteriyel, viral, mikotik) nedenlerden ileri gelebilmektedir. (5, 6, 10, 17, 28, 31). Endometritislerden çeşitli bakteriler izole edilmesine rağmen bunlardan altısı çok önemli kabul edilmektedir. Bu bakteriler oportunistik ya da veneral olarak sınıflandırılmaktadır. *Streptococcus zooepidemicus*, hemolitik *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* önemli oportunistik bakterilerdir. Veneral bakteriler,

sadece çiftleşme yolu ile bulaşır. Aygır ve kısıraklarda sperma ve üreme kanalında bulunan bakteriler çiftleşme ile bulaşarak endometritislere neden olurlar. *Taylorella equigenitalis*, *Klebsiella pneumoniae* (kapsül tip 1, 2, 5) ve *Pseudomonas aeruginosa* önemli veneral bakteriyel etkenlerdir (14).

Kısıraklarda mikotik infeksiyonlar çok sık ve uzun süren antibiyotik kullanımı, uterus manipulasyonları gibi nedenlerden artış göstermiştir. Uterus ve vajinada görülen bozukluklar, pneumovajina, inatçı endometritisler, tekrarlanan uterus içi antibiyotik tedavileri, mikotik endometritislerin oluşması için predispose faktörlerdir. Mantar ve özellikle de mayaların neden olduğu endometritisler yaygın prognozu ve tedaviye direnç göstermesi bakımından önemlidir. Uterustan en yaygın izole edilen mantarlar *Candida* spp., *C. albicans* ve *Aspergillus fumigatus*'tur. Bunlar dışında pek çok maya ve mantar izole edildiği bildirilmiştir (*Cryptococcus neoformans*, *Fusarium*

Geliş Tarihi / Submission Date : 01.11.2013

Kabul Tarihi / Accepted Date : 26.03.2014

\* Proje: Şanlıurfa Bölgesindeki Safkan Arap Atlarında Döl Verimini Etkileyen Önemli Bakteriyel Etkenlerin Araştırılması. HÜBAK Proje No:1137. Şanlıurfa, 2011.



spp., *Hensenula anomala*, *Hensenula polymorpha*, *Rhodotorula* spp., *Scedosporium apiospermum*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichosporon beigeli* ve *Torulopsis candida* (8).

Bu çalışmada, Şanlıurfa yöresindeki atlarda infertiliteye neden olan önemli bakteriyel ve mikotik etkenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma kapsamında Şanlıurfa'nın farklı bölgelerinden, bir önceki sezonda aşım sonrası yapılan kontrollerde gebe kalmadığı bildirilen veya fertilitate problemi belirlenen 50 baş safkan Arap kısrağından alınan uterus svapları bakteriyolojik ve mikolojik açıdan incelendi. *Taylorella equigenitalis* izolasyonu amacıyla kısraqlarda vulva yıkanmadan önce kliitoristen svap örnekleri alınarak amies transport besiyerine konularak laboratuara ulaştırıldı. Uterusdan alınacak örneklerde ise fekal kontaminasyonu engellemek için dış genital bölge, vulva dudakları ve rima vulva antiseptik emdirilmiş kağıt havlularla birkaç defa temizlenerek dezenfekte edildi. Sonrasında serviks, steril bir vaginal spekulum ile görünür hale getirilerek çift korumalı svaplar (Equivet uterine culture swab; Kruse, Marslev, Denmark) yardımı ile endometriyal örnekler alındı. Örnekler soğuk zincirde en kısa sürede laboratuara ulaştırıldı.

### Mikrobiyolojik analiz

Alınan materyallerden, aerobik bakteri izolasyonu için kanlı Columbia agar (Oxoid) ve McConkey agara (Oxoid) ekimler gerçekleştirildi. Besiyerleri 37 °C'de 24-72 saat inkübe edildi. Besi yerinde aerobik olarak inkubasyon sonrasında 1-4 koloniyeye kadarki üremeler önemsiz kabul edildi ve beş veya daha fazla sayıda olan benzer kolonilerin subkültürleri yapılarak standart metodlara göre identifikasyonları yapıldı (19, 28). Mantar etkenlerinin izolasyonu için Sabouraud

Dekstroz Agar (SDA) (Oxoid) kullanıldı. Alınan svaplar SDA'ya ekimleri gerçekleştirilerek 28 °C'de, 7-10 gün süreyle inkubasyona bırakıldı. Inkubasyon sonunda üreyen koloniler makroskopik ve mikroskopik morfolojilerine göre identifiye edildi (19).

*Taylorella equigenitalis* izolasyonu, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE)'nin bildirdiği yöntemle göre yapıldı. Besiyerlerine ekimler gerçekleştirildikten sonra 37 °C'de, % 5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda 6 gün boyunca inkübe edildi. Inkubasyon sonrasında üreyen bakteri kolonileri, makroskopik ve mikroskopik morfolojileri ve biyokimyasal özelliklerine göre identifiye edildi (32).

### Bulgular

İnfertilite problemi olan 50 kısrağından alınan uterus svaplarından 6 (% 12)'sında üreme olmazken 44 (% 88)'ünde etken üremiştir. Ayrıca mantar yönünden yapılan ekimler sonucunda 38 (% 76) adet örnekte üreme saptanmazken, 12 adet örnekte (% 24) ise mantar izole edilmiştir. Kısrağılardan alınan svapların kültürü sonucu üreyen bakteri ve mantar sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Bu çalışmada incelenen 50 kısrağından alınan svaplardan *T. equigenitalis* izole edilememiştir.

### Tartışma ve Sonuç

İnfertilite problemi bulunan kısrağılardan alınan svaplar ile bakteriyel infeksiyonların varlığının ortaya konulması büyük önem taşımaktadır (30). Kısrağıların genital organlarından sıklıkla izole edilen etkenler arasında, β-hemolitik streptokoklar, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Pasteurella* spp. ve *Corynebacterium* spp. gibi bakteriler bulunmaktadır (11, 12, 16, 30, 33). Bursa yöresinde 55 baş kısrağı klinik olarak muayene edilmiş ve bunlardan 24 tanesinde klinik muayene yanında bakteriyolojik ve sitolojik incelemeler yapılmış, muayenesi yapılan kısrağılarda yaygın bir şekilde genital infeksiyona rastlanılmıştır.

**Tablo 1.** Uterus svaplarından üreyen bakteriyel ve mantar etkenlerinin izolasyon oranları

Mikroorganizma	Sayı	%
<i>B-hemolitik streptokok</i>	20	45,4
<i>E. coli</i>	8	18,2
<i>S. aureus</i>	5	11,4
<i>Lactobacillus</i> spp.	5	11,4
<i>Micrococcus</i> spp.	3	6,8
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	6,8
<i>Taylorella equigenitalis</i>	0	0
<b>Toplam</b>	<b>44</b>	<b>100</b>
<b>Mantar</b>		
<i>Candida albicans</i>	8	66,7
<i>Aspergillus fumigatus</i>	4	33,3
<b>Toplam</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

Yirmi dört kısrağın 14'ünden (% 58,3); 8 (%40) *E. coli*, 3 (% 15) *Bacillus* spp., 3 (% 15) *Streptococcus* spp., 1 (% 5) *S. aureus*, 1 (% 5) *Neisseria* spp., 1 (% 5) *K. pneumoniae*, 1 (% 5) *Corynebacterium* spp., 1 (% 5) *Proteus vulgaris* ve 1 (% 5) *C. albicans* izole edilmiştir (26). Sharma ve ark. (27), kısraklardan izole ettikleri bakteriler arasında ilk sırayı  $\beta$ -hemolitik streptokokların aldığını, onu *E. coli* ve *S. aureus*'un izlediğini bildirmişlerdir. Merkt ve ark. (21), 1961-1985 yılları arasında Almanya'da gebe kalmayan, toplam 2118 kısraktan aldıkları klitoris ve serviks örneklerinin % 72 sinden  $\beta$ -hemolitik streptokok izole ettiklerini bildirmişlerdir. Amsberg ve ark. (4), 1969-1973 yılları arasında inceledikleri 6028 serviks örneğinden en çok  $\beta$ -hemolitik streptokok ve diğer streptokok türlerini izole etmişlerdir. Burleson ve ark. (9) ile Frontoso ve ark. (13) yaptıkları benzer çalışmalarda, dominant suş olarak  $\beta$ -hemolitik streptokok, ikinci sırada *E. coli* izole ettiklerini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada da kısraklardan izole edilen bakteriler ve  $\beta$ -hemolitik streptokokların en sık izole edilmesi bakımından diğer araştırmacıların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Goncagül ve Seyrekintaş (15), Almanya'da bulunan ve fertilité sorunu olan Alman sıcakkanlı ırkı kısrakların uterus svab örneklerinin mikrobiyolojik olarak incelenmesi sonucunda, izolasyon oranını % 89,8 olarak bildirmişlerdir. Araştırmacılar izole ettikleri etkenleri ve oranlarını, % 20,8 *E. coli*, % 1,2 hemolitik *E. coli*, % 4,4 koliform bakteriler, % 12,7  $\beta$ -hemolitik streptokok, % 12,3  $\gamma$ -hemolitik streptokok, %14,3  $\alpha$ -hemolitik streptokok, % 2,9'u maya ve mantarlar, % 31,4 27 farklı bakteri türü olarak rapor etmişlerdir. Yine Albihn ve ark. (2) yaptığı çalışmada uterus svab örneklerinden en fazla *E. coli*, bunu takiben de  $\beta$ - hemolitik streptokok izole ve identifiye ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da araştırmacıların bildirdiği bakteri profiline benzer türler izole edilmiş olup, ilk iki sırada yer alan bakterilerin izolasyon oranlarındaki farklılığın, değişik çevresel koşullardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

*Taylorella equigenitalis*'in neden olduğu Contagious Equine Metritis (CEM), kısraklarda servisit, vaginitis ve endometritis ile karakterize olup fertilité ile sonuçlanmaktadır. Bu çalışmada, infertil kısrakların genital kanalından *T. equigenitalis* izolasyonu yapılamamıştır. Türkiye'nin farklı bölgelerindeki infertil kısra ve/veya aygırlarda yapılan bakteriyolojik çalışmalarda etken izole edilememiştir (1, 25, 29, 30, 33). Erdeğer ve ark. (12), Gemlik'te yaptıkları çalışmada 114 fertil, 136 infertil olmak üzere toplam 250 adet hayvandan alınan örneklerden kültür yöntemiyle etken izole edememişlerdir. *Taylorella equigenitalis* izolasyonu ile ilgili diğer çalışmalarda, kısraklardan değişik oranlarda etken izolasyonu bildirilmiştir (7, 18, 23). Bu çalışmada *T. equigenitalis* izole edilememesi, etkenin kültüre edilmesinin zor olması, in vitro koşullarda düşük üreme oranına sahip olması ve kolaylıkla flora bakterileri tarafından üremesinin inhibe

edilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Kısraklarda mikotik infeksiyonlar çok sık ve uzun süren antibiyotik kullanımı, uterus manipulasyonları gibi nedenlerden artış göstermiştir (8, 20). Uterus ve vajinada görülen bozukluklar, pneumovajina, inatçı endometritisler, tekrarlanan uterus içi antibiyotik tedavileri mantar endometritislerinin oluşması için predispose faktörlerdir. Mantar ve özellikle de mayaların neden olduğu endometritisler zayıf prognozu ve tedaviye direnç göstermesi bakımından önemlidir. Uterustan en yaygın izole edilen mantarlar *Candida* spp. ve özellikle de *C. albicans* ve *A. fumigatus*'tur (8). Menhace ve ark. (22) yaptıkları çalışmada safkan infertil atların serviks ve uterusundan 2 *C. albicans*, 1 *A. fumigatus* ve 1 *Rhizopus equi*'yi izole ettiklerini bildirmişlerdir. Amaral ve ark. (3), uterus kültürlerinden sık olarak *Penicillium* (% 35.4), *Aspergillus* (% 20.3) ve *Candida* (% 13.9) izole etmişlerdir. Bu çalışmada izole edilen maya ve mantar türleri bakımından diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak Şanlıurfa bölgesinde fertilité problemi bulunan atlardan en sık olarak  $\beta$ -hemolitik streptokoklar izole edilmiştir. İnfertil kısraklardan bakteriyel etkenler yanında mantar etkenlerinin de izole edilmesi, tedavi ve koruma programlarında mantar etkenlerinin de gözönünde bulundurulması gerektiği kanısını ortaya koymaktadır.

#### Kaynaklar

1. Ak S, Hasöksüz M, Horoz H, Kiliçarslan MR, Minbay A, İleri İK. İnfertilité problemi olan kısraklarda uterus ve aygırlarda sperma mikroflorasının incelenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1995; 25 (2): 149-54.
2. Albihn A, Baverud V, Magnusson U. Uterine microbiology and antimicrobial susceptibility in isolated bacteria from mares with fertility problems. Acta Vet Scand 2003; 44 (3-4): 121-9.
3. Amaral MG, Pimentel CA, Meireles M, Fiala SM, Schramm R, Xavier EG. Equine endometritis. Fungi and bacteria. Arch Zootec 2007; 56 (216): 875-84.
4. Amsberg G, Krabisch P. Ergebnisse der Bakteriologischen Zervixtopferuntersuchung von Varmblutstuten in den Jahren 1969-1973. Dtsch Terarztl Wschr 1975; 82 (5): 97-136.
5. Arthur GH, Noakes DE, Pearson H, Parkinson TJ. Veterinary reproduction and obstetrics .7th edition, W.B., Saunders company limited, London , England,1996.
6. Asbury AC, Lyle SK. Infectious causes of infertility. McKinnon AO, Voss JL. eds. In: Equine Reproduction. London: Lea & Febiger, 1993; pp. 381-91.

7. Bleumink-Pluym NMC, Werdler MEB, Houwers DJ, Parlevliet JM, Colenbrander B, Van Der Zeijst BAM. Development and evaluation of PCR test for detection of *Taylorella equigenitalis*. *J Clin Microbiol* 1994; 32 (4): 893-6.
8. Blue MG. Mycotic endometritis in mares. Review and clinical observations. *NZ Vet J* 1987; 35 (11): 181-3.
9. Burleson MD, LeBlanc MM, Riddle WT, Hendricks KEM. Endometrial microbial isolates are associated with different ultrasonographic and endometrial cytology findings in Thoroughbred mares. *Anim Reprod Sci* 2010; 121 (Suppl): 103.
10. Caudle AB. Bacterial causes of infertility and abortion. Youngquist RS. ed. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997; pp. 179-85.
11. Dhingra PN, Sandhu KS. Culture and sensitivity of aerobic bacteria isolated from mares suffering from reproductive disorders. *Ind J Anim Sci* 1987; 57 (6): 525-7.
12. Erdeger J, Akan M, Dakman A. Identification and serological grouping of beta-haemolytic streptococci isolated from genital organs of mares. *Ankara Univ Vet Fak Derg* 1999; 46 (1): 69-76.
13. Frontoso R, Carlo E, Pasolini MP, Meulen K, Pagnini U, Iovane G, Martino L. Retrospective study of bacterial isolates and their antimicrobial susceptibilities in equine uteri during fertility problems. *Res Vet Sci* 2008; 84 (1): 1-6.
14. Gary CW. *Fertility and Obstetrics in the Horse*, Third Edition. England: Wiley-Blackwell, 2005.
15. Goncagül G, Seyrekintaş K. Fertilité sorunu olan Alman sıcakkanlı ırkı kısırakların uteruslarından izole edilen bakteri profili ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Etilik Vet Mikrobiyol Derg* 2013; 24 (1): 1-6.
16. Hinrichs K, Cummings MR, Sertich PL, Kenney RM. Clinical significance of aerobic bacterial flora of the uterus, vagina, vestibule, and clitoral fossa of clinically normal mares. *JAVMA* 1988; 193 (1): 72-5.
17. Jasko DJ. Noninfectious causes of infertility in the mare. Youngquist RS. ed. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997; pp. 172- 6.
18. Keskin O, Öngör H, Çetin H, Çetinkaya B, Rişvanlı A. Şanlıurfa ve çevresindeki safkan Arap kısıraklarda *Taylorella equigenitalis*'in PCR tekniği ile araştırılması. *Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi* 146-7, 4-6 Eylül 2003; Konya-Türkiye.
19. Larone DH. *Medically Important Fungi: A Guide to Identification*. Fourth Edition. Washington: ASM Press, 2002.
20. LeBlanc MM. The equine endometrium and the pathophysiology of endometritis. *Proc Reprod Pathol* 1997; 78-84.
21. Merkt H, Wockener A, Heilkenbrinker T, Zemhe M, Wittenbrink MM, Bisping W. Mikrobielle untersuchung in der stutengynakologie. *Der praktische Tierarzt* 1987; 3: 5-12.
22. Menchaca ES, Moras EV, Barboni de Stella AM, Palacios Bacque H. Infectious diseases of Thoroughbreds. I. Genital infections causing infertility. *Rev Mil Vet* 1981; 27: 127-128.
23. Parlevliet JM, Bleunink-Pluym NMC, Houwers D, Remnien JLAM, Sluijter FJH, Colenbrander B. Epidemiologic aspects of *Taylorella equigenitalis*. *Theriogenology* 1997; 47 (6): 1169-77.
24. Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ, Leonard FC. *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. United Kingdom: Blackwell Publishing Company, 2002.
25. Sevinç A, İstanbulluoğlu E, Yurdaydın N, Çelebi M. Çifteler Arap aygırlarının spermatolojik özellikleri, spermalarındaki bakteriyel flora ve döl verimleri üzerinde araştırmalar. *Doğa Bil Derg* 1984; 8 (3): 288-93.
26. Seyrek-İntaş K, Ülgen M, Mısırlıoğlu D. Bursa yöresinde kısıraklarda klinik bakteriyolojik ve sitolojik muayene ile genital infeksiyonların belirlenmesi. *Ankara Univ Vet Fak Derg* 1997; 44 (1): 31-8.
27. Sharma DR, Kwatra MS, Kumar A. Some of the aerobic bacteria isolated from uteri of brood mares. *J Res Punjab Agric Univ* 1986; 23 (2): 305-8.
28. Sonmez G, Seyrek-İntaş K, Ülgen M. Clinical, microbiological and pathological findings in the genital tract of infertile mares. *Indian Vet J* 2003; 80 (8): 752-7.
29. Tel OY, O Keskin, AK Zonturlu, A Dakman, N Yurdaydın, Şanlıurfa bölgesi'nde atlarda *Taylorella equigenitalis*'in kültür ve PCR yöntemi ile saptanması. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2010; 16 (4): 605-9.
30. Ülgen M, Seyrek-İntaş K, Kocabiyik L, Uzman M. İnfertilité problemi olan atlarda bakteriyolojik incelemeler. *J Fac Vet Med* 2001; 20 (1-2): 61-5.
31. Vural R, Erdeger J, Bastan A, Çelebi M, İzgür H. Investigation of the aerobic and microaerophilic bacterial flora of the reproductive tract of healthy and subfertile Arabian mares. *Ankara Univ Vet Fak Derg* 1997; 44 (2-3): 225-36.

32. World Organisation for Animal Health (OIE). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (Mammals, Birds and Bees). Sixth Edition. 2008; Vol: 1-2.
33. Yurdaydın N, Erdeğer J, Tekin N, Daşkın A, Keskin O, Klug E. Atlarda infertiliteye neden olan mikrofloranın saptanması. Etlik Vet Mikrobiyol Derg 1992; 7 (2): 93-107.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç.Dr. Birten EMRE  
Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Doğum ve Jinekoloji AD  
Eyyübiye Kampüsü / Şanlıurfa, Türkiye  
Tlf:+90 414318 3859  
E-posta: birten@gmail.com  
Fax:+90 414 318 392







## Merkeplerde (*Equus asinus*) Vena portae'nin Oluşumu Üzerine Makroanatomik Bir Araştırma\*

Yasin DEMİRASLAN, Kadir ASLAN, İftar GÜRBÜZ

*Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE*

**Özet:** Çalışmada, merkeplerde vena (v.) portae'yi oluşturan damarların ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu amaçla, 4-6 yaşları arasında 10 adet merkep (5 dişi, 5 erkek) kullanıldı. Çalışmada merkeplerde v. portae'nin v. gastrica sinistra parietalis, ramus (r.) pancreaticus, v. pancreaticoduodenalis caudalis, v. gastroduodenalis, v. lienalis ve v. mesenterica cranialis et caudalis'in birleşiminden oluştuğu belirlendi. V. caecalis lateralis et medialis'in ayrı ayrı v. ileocolica'ya açıldığı tespit edildi. V. colica media'nın v. mesenterica cranialis'e, v. pancreaticoduodenalis caudalis'in de doğrudan v. portae'ya açıldığı görüldü. Çalışmada cinsiyetler arası fark gözlenmedi. Sonuç olarak, çalışmadan elde edilen bulguların genel olarak atlara benzediği, bunun yanı sıra bazı farklılıkların da olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Makroanatomik, merkep, vena portae

### A Macroanatomical Study on the Existence of Portal Vein in Donkeys (*Equus asinus*)

**Summary:** In this study, it was aimed to present the vessels composing the vena (v.) portae in donkeys. For this purpose, ten donkeys (five female and five male) at ages between 4 and 6 were used. It was found that v. portae in donkeys is formed by v. gastrica sinistra parietalis, ramus (r.) pancreaticus, v. pancreaticoduodenalis caudalis, v. gastroduodenalis, v. lienalis and v. mesenterica cranialis et caudalis. It was noted that v. caecalis lateralis et medialis separately opened to v. ileocolica. The direct openings of v. colica media to v. mesenterica cranialis, and v. pancreaticoduodenalis caudalis to v. portae were confirmed. No differences were found between the sexes. It was concluded that the findings obtained in this study were similar to those in horses, except for some differences.

**Key Words:** Donkey, macroanatomy, vena portae

### Giriş

Merkep (*Equus asinus*), ungulata takımının perissodactyla alt takımında bulunan equidae familyasında yer alır (1, 5). Aynı familyada yer alan at (*Equus caballus*), zebra (*Equus zebra*) ve hibrid bir hayvan olan katır (*Equus mulus*) ve bardo (*Equus hinnus*) ile büyük benzerlikler gösterir (5, 13, 19). Merkepler equidae familyasında yer alsa da, atlardan morfolojik bakımdan oldukça farklı olup, kendilerine has bir takım özelliklere sahiptirler (5).

V. portae mide, barsak, dalak ve pankreas'ın venöz kanını toplayıp, karaciğere ulaştıran portal sistemin ana damarıdır. V. portae equidae'de v. lienalis, v. gastroduodenalis, v. mesenterica cranialis et caudalis, v. gastrica sinistra parietalis ve r. pancreaticus'un birleşiminden oluşmaktadır (4, 7, 11, 17). Portal sistem genel dolaşım ile karaciğerin içerisindeki kapıllarlar ve v. hepaticae sayesinde birleşir (11). Portal sistemin oluşumu ve intrahepatik dağılımı üzerinde pek çok araştırmacı, değişik tür ve ırklarda birçok çalışma yapmıştır. Bu çalışmalar rat (3), koyun (6, 8, 18),

köpek (10), tavşan (12), domuz (14), kedi (15), at (16) ve keçiyi (6, 18) kapsamaktadır. Ancak literatür taramasında merkeplerde portal sistem anatomisine ait herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. Bu nedenle çalışmada merkeplerde v. portae'yi oluşturan damarların ortaya konulması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmada 4-6 yaşları arasında 10 adet merkep (*Equus asinus*) (5 dişi, 5 erkek) kullanıldı. Merkeplerin ötenazisi için Kafkas Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan 2011-42 sayılı ve 28.11.2011 tarihli etik kurul onayı alındı. Hayvanların derin anestezisi için xylazin hidroklorür (8 ml/100 kg intravenöz) ve clorohydrate (20 mg/kg intraperitoneal) uygulandı. Genel anestezisi altında kanları boşaltılan merkeplerin karın boşluğu açıldı. Karın boşluğu organları dışarı alındıktan sonra v. mesenterica cranialis'ten girilerek, portal sisteme % 0.9'luk tuzlu su solüsyonu verildi. Sistemdeki tuzlu su v. rectalis cranialis kanüle edilerek (latex enjeksiyonundan önce kapatılmak üzere) dışarı çıkarıldı. Portal sisteme v. mesenterica cranialis'ten kırmızı kumaş boyası (Artdeco, ABD) ile renklendirilmiş latex solüsyonu (renkli boya/latex = 5/100) enjekte edildi (2). Dallanma sayısı ve ulaşım kolaylığı bakımından latex enjeksiyonu için v. mesenterica cranialis tercih edildi. Materyaller

Geliş Tarihi / Submission Date : 06.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted Date : 20.03.2014

\* Bu çalışma 25-29 Haziran 2013 tarihli İstanbul'da düzenlenen VIII. Ulusal (Uluslararası Katılımlı) Veteriner Anatomi Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

4°C'de soğuk hava deposunda 48 saat bekletildikten sonra diseke edildi. Diseksiyondan sonra damarların bulguları alınarak, fotoğraflandı (Canon 600D, Tayvan). Çalışmada Nomina Anatomica Veterinaria (9) ve Nickel ve ark. (11)'daki terimler esas alındı.

### Bulgular

Çalışmada merkep v. portae'sının (Şekil 1. a, Şekil 3. 1) v. gastrica sinistra parietalis (Şekil 3. 6) , r. pancreaticus (Şekil 3. 7), v. pancreaticoduodenalis caudalis (Şekil 1. h, Şekil 3. 8), v. gastroduodenalis (Şekil 1. g, Şekil 3. 2), v. lienalis (Şekil 1 ve 2. d, Şekil 3. 3), v. mesenterica cranialis (Şekil 1. b, Şekil 3. 4) et caudalis'in (Şekil 1. c, Şekil 3. 5) birleşiminden oluştuğu belirlendi.

R. pancreaticus'un tek dal halinde pancreas'ın venöz kanını alıp doğrudan v. portae'ya katıldığı belirlendi.

V. gastroduodenalis; v. pancreaticoduodenalis cranialis (Şekil 3. 9), v. gastroepiploica dextra (Şekil 3. 10) ve v. gastrica dextra'nın (Şekil 3. 11) birleşiminden oluştuğu ve sırasıyla bu damarların, pancreas, duodenum ve curvatura ventriculi minor'un venöz kanını topladığı belirlendi. V. gastroepiploica dextra et sinistra'nın gaster'in pars pylorica'sı seviyesinde anastomoz yaptığı gözlemlendi.

V. gastrica sinistra parietalis'in curvatura ventriculi minor'un venöz kanını toplayıp v. portae'ya açıldığı saptandı.

V. pancreaticoduodenalis caudalis'in pancreas'ın bir kısmının venöz kanını toplayarak doğrudan v. mesenterica cranialis'in açıldığı kısımda v. portae'ya katıldığı tespit edildi.

V. lienalis; vv. gastricae breves (Şekil 3. 12), v. gastrica sinistra visceralis (Şekil 1. e, Şekil 3. 13), v. gastroepiploica sinistra (Şekil 1. ve 2. f, Şekil 3. 14) ve vv. pancreaticae'yı (Şekil 3. 15) alarak oluştuğu görüldü. Sırasıyla vv. gastricae breves lien'in, v. gastrica sinistra visceralis gaster'in facies visceralis'inin, v. gastroepiploica sinistra curvatura ventriculi major hizasında midenin iki yüzü, omentum (Şekil 2.) ve lien'in, vv. pancreaticae pancreas'ın venöz kanını drene ediyordu. Ayrıca v. lienalis'in bölge omentum'unun venöz kanını da topladığı tespit edildi (Şekil 2.). Sonuçta v. lienalis'in de v. mesenterica cranialis ve v. mesenterica caudalis gibi v. portae'ya açılarak sonlandığı saptandı.

V. mesenterica cranialis; v. ileocolica (Şekil 3. 22), venae (vv.) ilei (Şekil 3. 16), vv. jejunales (Şekil 3. 17), v. colica dextra (Şekil 3. 24) ve v. colica media'nın (Şekil 3. 23) birleşmesinden oluştuğu tespit edildi. Onüç adet dal ile ileum'un venöz kanını toplayan r. ilei mesenterialis'in (Şekil 3. 19) tek kök halinde v. caecalis medialis'e (Şekil 3. 18) açıldığı saptandı. V. caecalis medialis ile ileum'un son kısmında v. mesenterica cranialis'e açılan venae (vv.) ilei'nin (ortalama 25

adet) anastomoz yaptığı gözlemlendi. V. caecalis lateralis (Şekil 3. 20), v. caecalis medialis ve r. colicus'un (Şekil 3. 21) ayrı ayrı v. ileocolica'ya açıldığı belirlendi. V. ileocolica'nın da bu birleşmeden ortalama 4 cm sonra v. mesenterica cranialis'e açılarak sonlandığı saptandı. V. caecalis medialis'e rectum ile colon'un birleşme seviyesinde, omentum'dan gelen ortalama 5-6 adet dalın açıldığı tespit edildi. Ayrıca v. caecalis medialis'in caecum'un medial kısmının apex'e kadar olan bölümü ile colon ventrale dextrum'un caecum'a doğru bakan proximal 1/3'lük kısmının (ortalama 5-6 adet dal ile) venöz kanını drene ettiği gözlemlendi. Vv. jejunales'in (ortalama 10 adet dal ile) jejunum'un kanını toplayıp v. mesenterica cranialis'e açıldığı tespit edildi. V. colica dextra'nın colon ventrale'nin venöz kanını toplayan kısmı ile colon dorsale'nin venöz kanını toplayan kısmının flexura diaphragmatica ventrale seviyesinde anastomoz yaptığı görüldü. Bu seviyede anastomoz yapan iki damar kısmının tek kök halinde v. mesenterica cranialis'e açılarak sonlandığı belirlendi. Ayrıca v. mesenterica cranialis'e açılan bir başka damar olan v. colica media'nın flexura diaphragmatica ventralis hizasında colon'un venöz kanını drene ettiği saptandı.

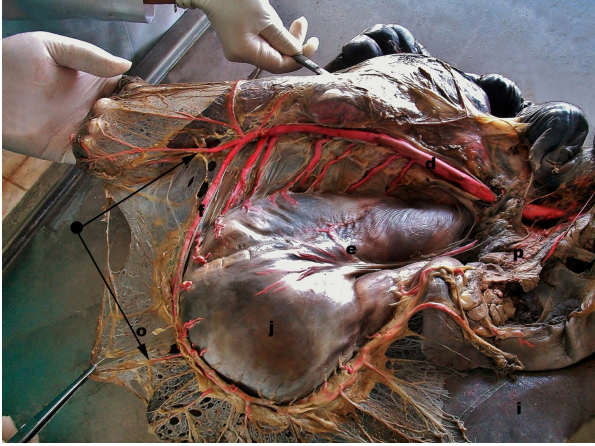
V. mesenterica caudalis; v. rectalis cranialis (Şekil 3. 26) ve v. colica sinistra'nın (Şekil 3. 25) birleşmesinden oluştuğu gözlemlendi. V. rectalis cranialis'in (2 adet) rectum'un başlangıç kısmının kanını topladıktan sonra v. mesenterica caudalis'e açılarak sonlandığı belirlendi. V. colica sinistra'nın ortalama 13 adet dalın (minimum-maksimum, 9-16) caudal'den cranial'e doğru art arda birleşmesiyle oluştuğu ve daha sonra v. mesenterica caudalis'e katıldığı tespit edildi. Colon ventrale sinistrum'un son kısmı (ortalama 11 adet dal ile) ile rectum'un cranial 1/3'lük kısmının (ortalama 2 adet dal ile) venöz kanını v. colica sinistra'nın topladığı görüldü. Dolayısıyla rectum'un başlangıç kısmının v. rectalis cranialis ve v. colica sinistra aracılığıyla drene edildiği belirlendi.

Çalışmada v. portae'nin oluşumu bakımından cinsiyetler arası fark gözlemlenmedi.



**Şekil 1.** Vena portae'nın oluşumuna katılan damarların görünüşü

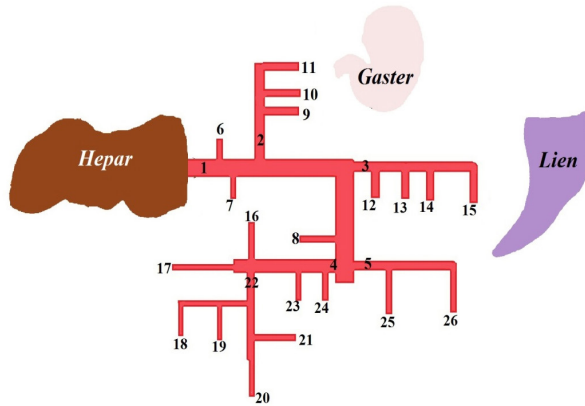
a. v. portae, b. v. mesenterica cranialis, c. v. mesenterica caudalis, d. v. lienalis, e. v. gastrica sinistra visceralis, f. v. gastroepiploica sinistra, g. v. gastroduodenalis, h. v. pancreaticoduodenalis caudalis, i. hepar, j. gaster, k. lien, l. pancreas, m. colon. n. duodenum.



**Şekil 2.** Gaster, lien ve omentum majus'un venöz drenajı

d. v. lienalis, e. v. gastrica sinistra visceralis, f. v. gastroepiploica sinistra, i. hepar, j. gaster, p. pancreas, o. omentum majus, ok: omentum majus'un venöz drenajı.

**Şekil 3.** Merkeplerde v. portae'nın oluşumuna katılan



damarların şematik görünümü

1. v. portae, 2. v. gastroduodenalis, 3. v. lienalis, 4. v. mesenterica cranialis, 5. v. mesenterica caudalis, 6. v. gastrica sinistra parietalis, 7. r. pancreaticus, 8. v. pancreaticoduodenalis caudalis, 9. v. pancreaticoduodenalis cranialis, 10. v. gastroepiploica dextra, 11. v. gastrica dextra, 12. vv. gastricae breves, 13. v. gastrica sinistra visceralis, 14. v. gastroepiploica sinistra, 15. vv. pancreaticae, 16. vv. ilei, 17. vv. jejunales, 18. v. caecalis medialis, 19. r. ilei mesenterialis, 20. v. caecalis lateralis, 21. r. colicus,

22. v. ileocolica, 23. v. colica media, 24. v. colica dextra, 25. v. colica sinistra, 26. v. rectalis cranialis.

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada at, katır ve zebra ile aynı aileden olan merkeplerin portal sistemi makroanatomik olarak incelenmiştir. Elde edilen bulguların karşılaştırılabileceği literatürde aynı aileden olan atlar ve aynı aileden olmayan diğer memeli türlerine ait araştırma sonuçları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda equidae'de v. portae'nın oluşumuna v. lienalis, v. gastroduodenalis, v. mesenterica cranialis et caudalis, v. gastrica sinistra parietalis ve r. pancreaticus'un katıldığını bildirilmiştir (4, 7, 11). Çalışmada ise bu damarlara ek olarak v. pancreaticoduodenalis caudalis'in de v. portae'nın oluşumuna katıldığı belirlenmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada v. colica media'nın v. mesenterica caudalis'e açıldığını (11) bildirmesine rağmen, çalışmada v. colica media'nın v. mesenterica cranialis'e açıldığı tespit edilmiştir. Çalışmada literatüre (11) paralel olarak da, v. portae'nın oluşumuna katılan v. lienalis'in mide, pankreas ve dalağın yanı sıra omentum'un venöz kanını da topladığı saptanmıştır.

Çalışmada literatüre (7, 11) uygun olarak v. gastroduodenalis'in v. pancreaticoduodenalis cranialis, v. gastroepiploica dextra ve v. gastrica dextra'nın birleşiminden, v. lienalis'in vv. gastricae breves, v. gastrica sinistra visceralis, v. gastroepiploica sinistra ve vv. pancreaticae'dan oluştuğu bulgusu elde edilmiştir.

Nickel ve ark. (11) r. ilei mesenterialis'in v. ileocolica'ya açıldığını bildirilmiştir. Çalışmada ise ortalama 13 adet dal ile ileum'un venöz kanını toplayan r. ilei mesenterialis'in tek kök halinde v. caecalis medialis'e açıldığı saptanmıştır.

Nickel ve ark. (11) v. colica dextra'nın v. mesenterica cranialis'e açılan v. ileocolica'da sonlandığını belirtmiştir. Yapılan bu çalışmada ise v. colica dextra'nın flexura diaphragmatica ventralis seviyesinde anastomoz yapan iki kısmının tek kök halinde v. mesenterica cranialis'e açıldığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmada elde edilen bulguların karşılaştırmalı portal sistem anatomisine, özellikle atlar ile yapılacak olan kıyaslamalara katkı sağlayacağı bir gerçektir. Dolayısıyla bu çalışmayla merkeplerde v. portae'nın oluşumuna dair literatür açığı giderilmiştir.

## Kaynaklar

1. Arpacık R. At Yetiştiriciliği. İkinci Baskı. Ankara: Şahin Matbaası, 1996; s: 6.



2. Ayca K ve Bilge A. Plastik enjeksiyon ve korozyon metodu ile vasküler sistem anatomisinin araştırılması. Erciyes Üni Tıp Fak Derg 1984; 6 (4): 545-52.
3. Brand MI, Kononov A, Vladislavljevic A, Milsom JW. Surgical anatomy of the celiac artery and portal vein of the rat. Lab Anim Sci 1995; 45(1):76-80.
4. Çalışlar T. Evcil Hayvanların Anatomisi (Genel). İstanbul: İstanbul Üniv Vet Fak Yayınları, No: 10, 1988; s:121-122.
5. Demirsoy A. Yaşamın Temel Kuralları, Omurgalılar / Amniyota. Cilt III - Kısım II. İkinci Baskı. Ankara: Meteksan A.Ş., 1992; s: 513-7.
6. Dursun N, Tıprdamaz S, Dasci Z. Macroanatomic investigation on the formation of the portal vein in Akkaraman sheep (in Turkish). J Faculty Vet Med University of Selcuk 1994; 10: 71-4.
7. Dursun N. Veteriner Anatomi II. Ankara: Medisan yayınevi, 2000; s: 283-6.
8. Heath T. Origin and distribution of portal blood in the sheep. Am J Anat 1968; 122: 95-106.
9. International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature. Nomina Anatomica Veterinaria. Preface to the 5th edition – revised version, Hannover, Ghent, Columbia and Sapporo, 2012.
10. Kalt DJ, Stump JE. Gross anatomy of the canine portal vein. Anat Histol Embryol 1993; 22(2): 191-7.
11. Nickel R, Schummer A, Seiferle E. The circulatory system, the skin and cutaneous organ of the domestic mammals. In 'The Anatomy of the Domestic Animals'. Vol 3, New York: Verlag Paul Parey, 1981; s: 260-5.
12. Nur IH. The portal vein and its branches in New Zealand rabbits (in Turkish). J Faculty Vet Med University of Yuzuncu Yil 1995; 6: 1-2.
13. Olsen S. 1998. The American donkey and mule society: Donkey. <http://imh.org/donkey.html>; Erişim tarihi: 01.10.2013.
14. Osman FA, Wally YR, El-Nady FA, Rezk HM. Gross anatomical studies on the portal vein, hepatic artery and bile duct in the liver of the pig. J Vet Anat 2008; 1(1): 59-72.
15. Ozudogru Z, Soyguder Z, Aksoy G, Karadag H. A macroscopical investigation of the portal veins of the Van cat. Vet Med Czech, 2005; 50(2): 77-83.
16. Tadjalli M, Moslemy HR. Intrahepatic ramifications of the portal vein in the horse. Iranian J Vet Res University of Shiraz 2007; 8(2): 116-22.
17. Tıprdamaz S, Dasci Z, Yalcin H, Besoluk K. Macro-anatomic investigations on the formation of the portal vein and it's intrahepatic in Angora goat (in Turkish). J Faculty Vet Med University of Selcuk 1997; 10: 133-8.
18. Tıprdamaz S, Yalçın H, Beşoluk K, Eken E. Ruminantlarda Toplar Damarlar. Konya: Selçuk Üni. Basımevi, 1999; s: 103-108.
19. Zhao CJ, Han GC, Qin YH, Wu C. Differentiating among horse (Equus caballus), donkey (Equus asinus) and their hybrids with combined analysis of nuclear and mitochondrial gene polymorphism. J Anim Breed Genet 2005; 122: 285-8.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Yasin Demiraslan  
 Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
 Anatomi AD. Kars-Türkiye  
 Tel: 0542 768 1365  
 Fax: 0474 242 6853  
 E-posta: yasindemiraslan@hotmail.com



## DeneySEL Olarak Oluşturulan Kontrast Madde Nefropatisinde Arginaz, Kreatinin ve Üre Üzerine Kalpain İnhibisyonunun Etkisi\*

Mehtap ÖZÇELİK<sup>1</sup>, Mine ERİŞİR<sup>2</sup>, Osman GÜLER<sup>3</sup>, Kenan Evren ÖZTOP<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Veteriner Kontrol Enstitüsü, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>4</sup>Akyazı Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliniği, Sakarya-TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmanın amacı, kontrast madde (KM) tarafından oluşturulan kontrast madde nefropatisinde (KMN), kalpain inhibisyonunu sağlayan kalpain inhibitörü-1 (KAL-1)'in karaciğer arginaz aktivitesi ile serum üre ve kreatinin düzeyleri üzerine etkilerini araştırmaktır. Çalışmada, 28 adet 8-10 haftalık Sprague Dawley cinsi dişi ratlar kullanıldı. Deney hayvanları her grupta 7 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı: Kontrol grubu, KM verilen grup, KAL-1 verilen grup, KM ve KAL-1 verilen grup (KM+KAL-1). Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. Arginaz enzim aktivitesi Tiyosemicarbazid Diasetilmonoxim Üre (TDMU) metodu, serum kreatinin düzeyi Jaffe yöntemiyle, serum üre miktarı otoanalizörde Kinetik UV Assay yöntemi ile yapıldı. Karaciğer arginaz enzim aktivitesi KM, KAL-1 ve KM+KAL-1 uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Tek başına ve KM ile birlikte KAL-1 uygulaması, KM grubuna göre arginaz aktivitesinde daha fazla düşüşe sebep olmuştur. Serum üre ve kreatininin değerleri KM grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.01$ ). Serum kreatininin ve üre seviyesi KAL-1 ve KM+KAL-1 grubunda, KM grubuna göre önemli ölçüde düşüş gösterdi ( $p<0.01$ ). Kreatinin ve üre seviyesinin KM grubunda yüksek olması nefropatinin geliştiğini, KAL-1 verilen grupta bu değerlerin normale yaklaşması ise nefropatiyi KAL-1'den kaynaklandığını düşündürmüştür. Arginaz enzim aktivitesinin ise KM grubunda önemli derecede düşmesi, KAL-1 uygulanmasının ise bu düşüşü engellememesi; serum üre düzeyinde daha fazla artıştan korunmak için karaciğerin daha fazla üre üretmemesi amacı ile KAL-1'in arginazın düşüşünü engellemediği şeklinde yorumlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Arginaz, kalpain inhibitörü, kontrast madde nefropatisi, kreatinin, üre

### Effects of Calpain Inhibition on Arginase, Creatinine and Urea in Experimental Contrast Medium- Induced Nephropathy

**Summary:** The purpose of this study is to investigate the activity of liver arginase and examine the effects on the levels of serum urea and creatinine of calpain inhibition (CAL-1) in contrast medium nephropathy (CMN) developed by contrast medium. Twenty-eight Sprague Dawley female rats aged 8-10 weeks were used. The experimental animals were divided into 4 groups where there were animals in each namely control, group given contrast medium (CM), group given CAL-1 (CAL-1) and group given CAL-1 and contrast medium (CAL-1 + CM). No application was made to the control group. Arginase enzyme activity was measured by Tiyosemicarbazid Diacetylmonoxim Urea (TDMU) method. The level of serum creatinine was performed by Jaffe method and the amount of serum urea was performed by kinetic UV assay method in autoanalyzer. Liver arginase enzyme activity in rats given CM, CAL-1, CM + CAL-1 was found significantly low compared to the rats in the control group ( $p<0.001$ ). The CAL-1 alone or in combination with CM application led to further declines in arginase activity compared to the CM group. The levels of serum creatinine and urea in the CM group were found significant higher than that of control group ( $p<0.01$ ). The levels of serum creatinine and urea in CAL-1 and CM + CAL-1 showed a significant decrease compared to the CM group ( $p<0.01$ ). That the levels of creatinine and urea are high in the CM group showed the development of nephropathy, and that these values being closer to normal in the CAL-1 group showed that CAL-1 reduced nephropathy. The significant decrease in the activity of the arginase enzyme in the CM group, and the CAL-1 application not preventing this decrease may be interpreted as CAL-1 did not prevent the decrease of arginase because more urea was not produced in the liver to avoid further increases in the level of serum urea.

**Key Words:** Arginase, calpain inhibitor, contrast medium nephropathy, creatinine, urea

### Giriş

Üre döngüsü; amino asitlerin, aminlerin ve nükleik asitlerin katabolizmasıyla oluşan amonyağın detoksifikasyonunda sorumlu bir döngüdür. Döngünün son basamağında fonksiyon gören arginaz (L-arginin amidinohidrolaz, EC 3.5.3.1), L-argininin üre ve ornitine hidrolizini sağlayan bir enzimdir (17). İki izoenzime sahiptir. Arginaz I, sitozolik formu olup karaciğere yerleşmiştir ve amonyağın detoksifikasyonundan sorumludur.

Arginaz II, mitokondrial formu olup, üre döngüsü bulunmayan ekstrahepatik dokularda bulunmaktadır. Bu izoenzim proteinlerin yapısına katılan prolin ve hidroksiprolinin sentezinin prekürsörü olan ornitin sentezinde (10, 11); poliaminlerin biyosentezinde; immun cevap oluşumunda; ayrıca tümör biyolojisinde de rol oynadığı saptanmıştır (8, 13, 25). Kontrast madde (KM), son yıllarda klinik pratikte kullanımı giderek artan ve tanıya gitmede oldukça faydalı olan ajanlardır (18). Kontrast maddeler uygulandıktan sonra tanı için oldukça fazla olan katkıları yanında vücutta istenmeyen etkileri de gözlenebilmektedir. Bu etkilerin bir kısmı ilaç tedavisi gerektirmeyen minör reaksiyonlar iken, bir kısmı medikal destek olmaksızın, engellenemeyen kalıcı hasarlara neden

Geliş Tarihi / Submission Date : 11.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted Date : 03.01.2014

\* Bu çalışma IV. Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

olabilen ciddi komplikasyonlardır (12). Bunlardan en önemlisi kontrast madde nefropatisi (KMN)' dir (14). Kontrast madde nefropatisinin spesifik bir tanısı belirleyicisi olmamasına rağmen halen en çok kabul gören ve ekonomik tanı KM verildikten sonra serum kreatininin ve üre değerlerinin ölçülmesi ile yapılır (1, 18). Tedavisinin ise metabolizmayı desteklemek ve koruyucu önlemlerin alınması gelişecek nefropatiyle mücadelede daha önemli bir yer almaktadır (18, 21). Kalpain inhibisyonu, KMN'i önleme anlamında oldukça önem arz etmektedir. Çalışmalar, hem kalpain hem de kaspazların proksimal tübüllerde hipoksiyle veya toksik ajanlarla indüklenen hücre membran hasarında rol oynadıklarını göstermektedir (4, 5, 19). Kalpainlerin beyin, karaciğer, kalp ve böbrek hücrelerinde hipoksik / iskemik hasarın mediyatörleri oldukları gösterilmiş olup, bunların inhibisyonuyla hasarın azaltılabileceği hatta önleyebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (20, 23). Bir düzineden fazla kalpain inhibitörü bilinmektedir. Bunlar geçiş bölgesi inhibitörleri, irreversible inhibitörler, kalmodulin antagonistleri ve poliaminlerdir (23). Kalpain inhibitör-1 -Acetyl-Leu-Leu-norleucinal peptid aldehit ve keton yapısında olan geçiş bölgesi inhibitörlerinden olup, kalpainin aktif bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Kalpain inhibitör-1 (KAL-1)'in katarakt, iskemik serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü gibi çeşitli patolojik durumlarda kalpain aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir (3). Kalpain inhibitör-1 ile sağlanan kalpain inhibisyonunun ratlarda oluşturulan renal hipoksi modelinde proksimal tübül hücrelerindeki sitoprotektif etkileri gösterilmiştir (2)

Bu çalışmada, KMN'de KAL-1 ile oluşturulan kalpain inhibisyonunun serum üre ve kreatinin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması yanında hem arginaz enziminin hem de üre döngüsünün bulunduğu tek doku olan karaciğer dokusunda, ürenin oluşmasında görev alan arginaz enziminin aktivite düzeylerinin ölçülmesi de amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Kontrast Madde Nefropatisi Oluşturulması

Araştırmacılar ratlarda deneysel olarak kontrast madde nefropatisi indüksiyonu için çeşitli yöntemler kullanılmaktadırlar. Tüm yöntemlerdeki ortak nokta kontrast madde enjeksiyonu öncesi renal hasara yol açıp KMN için predispose bir duurm oluşturmaktır (24). Çalışmalarda en sık kullanılan yöntem belirli bir süre dehidratasyon sonrasında kontrast madde enjeksiyonu olup, çalışmada bu yöntem uygulandı.

### Deney Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma için, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK) 25.05.2010 tarihli 2010/9 toplantı sayılı ve 49 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışma, standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak, Fırat Üniversitesi

Deneysel Araştırma Merkezi'nde FÜDAM yapıldı. Deneysel çalışmalar, ağırlıkları 150- 200 gr olan, 8- 10 haftalık toplam 28 adet Sprague Dawley ırkı rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar dört gruba ayrıldı:

1. *Kontrol grubu* (n=7): 7 günlük deney süresince herhangi bir işlem yapılmadı ve normal laboratuvar koşullarında yaşatıldılar. Çalışma sonunda ratlardan anestezi altında kan ve karaciğer dokusu alındı.
2. *Kontrast madde grubu* (KM, n=7): Bu gruptaki ratlar kontrast madde verilmeden önce 3 gün süreyle susuz bırakıldıktan sonra kuyruk venalarından 6 ml/kg diatrizoate verildi (24). Kontrast madde uygulandıktan 24 saat sonra kontrol grubunda olduğu gibi örnekler alındı.
3. *Kalpain inhibitör-1 grubu* (KAL-1, n=7): Ratlar 3 gün susuz bırakıldıktan sonra 10 mg/kg dozunda KAL-1 intraperitoneal (i.p.) olarak verildi. KAL-1 uygulandıktan 1 saat sonra 6 ml/kg % 0.9 sodyum klorür kuyruk venalarından verildi. KAL-1 uygulandıktan 24 saat sonra kontrol grubunda olduğu gibi örnekler alındı.
4. *Kontrast madde+Kalpain inhibitör-1 grubu* (KM+KAL-1, n=7): Dördüncü gruptaki ratlara, 3 gün süreyle susuz bırakıldıktan sonra ikinci grupta uygulanan şekilde diatrizoate verildi. Diatrizoate verilmesinden 1 saat önce KAL-1 10 mg/kg olacak şekilde i.p. olarak verildi ve 24 saat sonra diğer gruplarda olduğu gibi örnekler alındı.

Araştırmada kullanılan kanların hemen serumları ayrıldı. Serum kreatinin ölçümü Jaffe yöntemi ile serum üre ölçümü otoanalizörde kinetik UV assay yöntemi ile yapıldı. Sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi. Karaciğer dokuları %0.9'luk NaCl içinde en kısa zamanda laboratuvara getirildi. Alınan dokular iki süzgeç kağıdı arasında kurutulduktan sonra distile su (1/10, w/v) ile sulandırılarak homojenize (Ultra turax T-25) edilip homojenatlar soğutmalı santrifüjde +4°C'de (Sorvall RC-5B) 16000xg'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üste kalan süpernatant alınarak enzim kaynağı olarak kullanıldı. Enzim aktivitesi tiyosemicarbazid diasetilmonoxim üre (TDMU) metodu ile ölçüldü (9).

Enzim kaynakları 4 mM'lık MnCl<sub>2</sub> ile 55 °C'de 10 dakika preinkübasyona tabii tutuldu. Deney ortamı için; pH'ları 9.7 olan L-argininden (50 mM) 0.3 ml, karbonat tamponundan (75 mM) 0.4 ml ve üzerine preinkübe edilmiş enzim kaynağından 0.3 ml konularak 37 °C'de 10 dakika çalkalamalı su banyosunda inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 3 ml asit ayırıcı (sülfürik ve fosforik asit karışımı) konularak reaksiyon durduruldu ve 2 ml renk ayırıcı (tiyosemicarbazid ve diasetilmonoxim karışımı) ilave edilerek 10 dakika kaynar su hamamında bekletilip 520 nm'de absorbanslar okundu.

Örneklerin absorbanslarından sıfır zaman körlerinin

**Tablo 1.** Kontrast madde nefropatisinde KAL-1'in karaciğer arginaz aktivitesi ile serum üre ve kreatinin düzeyleri üzerine etkisi

	n	Kontrol	KM	KAL-1	KM + KAL-1	Önem kontrolü (ANOVA)
		$\bar{x} \pm s \bar{x}$	$\bar{x} \pm s \bar{x}$	$\bar{x} \pm s \bar{x}$	$\bar{x} \pm s \bar{x}$	
<b>Arginaz (U)</b>	7	20.43±2.31 <sup>a</sup>	14.17±1.29 <sup>b</sup>	11.77±1.04 <sup>bc</sup>	8.03±1.11 <sup>c</sup>	<b>P &lt;0.001</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	7	39.85±1.95 <sup>a</sup>	46±2.44 <sup>b</sup>	41.28±1.79 <sup>a</sup>	41.14±2.19 <sup>a</sup>	<b>P &lt;0.01</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	7	0.50±0.04 <sup>a</sup>	0.67±0.03 <sup>b</sup>	0.52±0.03 <sup>a</sup>	0.48±0.03 <sup>a</sup>	<b>P &lt;0.01</b>

<sup>abc</sup>: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklılık istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

absorbansları (zero time blank) çıkarılarak üre miktarları ünite olarak değerlendirildi (ÜNİTE:  $\mu\text{mol}$  üre/mg protein x saat). Protein miktarı ise Lowry Metodu ile ölçüldü (15).

### İstatistiksel analiz

Deneme grupları arasında arginaz, üre ve kreatinin düzeyleri arasındaki farkın kontrolünde SPSS 12.0 paket programı kapsamında varyans analizi ve Duncan testinden faydalanıldı ve sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıklar önem seviyesi p<0.05 esas alınarak değerlendirildi.

### Bulgular

Kontrast madde nefropatisinde, KAL-1'in karaciğer arginaz aktivitesi ile serum üre ve kreatinin düzeyleri üzerine etkisi Tablo 1'de verildi. Karaciğer arginaz enzim aktivitesi KM, KAL-1 ve KM+KAL-1 uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre önemli olarak düşük bulundu. Tek başına ve KM ile birlikte KAL-1 uygulaması, KM grubuna göre arginaz aktivitesinde daha fazla azalmaya sebep olduğu ve bu azalmanın ise KM+KAL-1 grubunda istatistik olarak önemli olduğu bulundu (p<0.001). KM grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında, serum üre ve kreatinin düzeylerinde istatistik olarak anlamlı artış saptandı (p<0.01). Tek başına ve KM ile birlikte KAL-1 uygulaması KM grubuna göre serum üre ve kreatinin düzeylerinde anlamlı azalmaya sebep olduğu (p<0.01), böylece serum üre ve kreatinin düzeyleri kontrol değerlerine yaklaştığı gözlemlendi. KAL-1 grubu ve KM+KAL-1 grubu kendi aralarında değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

### Tartışma

KMN'nin spesifik bir tanısız belirleyicisi olmamasına rağmen halen en çok kabul gören ve ekonomik tanı yöntemi KM verildikten sonra serum kreatinin ve üre değerlerinin ölçümüne dayanır (1, 18). KM uygulamasını takiben ilk 24 saat içinde serum kreatinin seviyelerinin yükselmesi KMN tanısı için gereklidir (22). Deneysel hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda tek başına KM verilerek

nefropati oluşturulması güç görünmektedir. Deneysel kontrast nefropatisini indüklemek için dehidratasyon, diüretikler, nefrektomi, gliserol gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır (23). Parvez ve ark. (16), 24 saat dehidratasyon sonrası KM verilmesi ile renal hasar ve serum kreatinin düzeylerinde yükselme gözlenmemiş, gliserol injeksiyonu veya indometazin ile birlikte KM uygulandığında KMN olduğu saptanmıştır. Toprak ve ark. (22) ise 72 saatlik dehidratasyon süresi sonrası intravenöz olarak uygulanan 6 ml/kg diatrizoatin kontrol grubuna göre anlamlı olarak serum kreatinin ve MDA seviyelerini yükselttiğini göstermişlerdir. Bir günlük dehidratasyon sonrası 10 ml/kg KM ile renal hasarlanma ve serum kreatinin değerlerinde yükselme gözlemlendi bildirilmiştir (26). Kontrol grubuna göre, KM grubunun üre ve kreatinin değerleri anlamlı olarak yüksek saptanması (p<0.01) bu çalışmalarla paralellik göstermektedir. KM grubundaki serum kreatinin seviyelerindeki yükselme KMN'nin tanı ve klinik seyri ile benzerlik göstermektedir (1, 12, 14, 18).

Çalışmalar, hem kalp hem de kasların proksimal tübüllerde hipoksiyle veya toksik ajanlarla indüklenen hücre membran hasarında rol oynadıklarını göstermektedir (4-7, 19). Bu çalışmada da KM grubu ile karşılaştırıldığında KAL-1 alanlarda serum kreatinin ve üre değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0.01). Serum üre ve kreatinin değerlerinin KM+KAL-1 grubunda KM grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptanması KAL-1'in renal fonksiyonlar üzerine koruyucu etkisi olduğunu desteklemektedir.

Amonyanın detoksifikasyonunda görevli olan üre döngüsünün, son basamağında fonksiyon gören arginaz, L-argininin üre ve ornitine hidrolizini sağlayan bir enzimdir. Karaciğer, hem arginaz enziminin hem de üre döngüsünün bulunduğu tek dokudur (17). Bu çalışmada, nefropatiye bağlı karaciğer arginaz aktivitesinde azalma kaydedilmiş, ayrıca KAL-1'in karaciğer arginaz aktivitesini azaltıcı etkisinin olduğu ilk olarak gösterilmiş olup KM ile birleştiğinde bu etkinin daha belirgin olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Arginaz enzim aktivitesinin ise KM grubunda önemli derecede düşmesi, KAL-1 uygulanmasının ise daha fazla düşüşe sebep olması; serum üre düzeyinde



daha fazla artıştan korunmak için karaciğerin daha fazla üre üretmemesi amacı ile KAL-1'in arginazın düşüşünü engellemediği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak KM grubunda serum kreatinin ve üre seviyesinin yüksek olması nefropatinin geliştiğini, KAL-1 verilen grupta bu değerlerin normale yaklaşması ve ayrıca karaciğer arginaz aktivitesini de azaltarak serum üre düzeyinin artmasını engellemesi KAL-1'in nefropati üzerine olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir

### Kaynaklar

1. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent-associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 493-503.
2. Chatterjee PK, Brown PA, Cuzzocrea S, Zacharowski K, Stewart KN, Mota-Filipe H. Calpain inhibitor-1 reduces renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *Kidney Int* 2001; 59: 2073-83.
3. Donkor IO. Calpain inhibitors: a survey of compounds reported in the patent and scientific literature. *Expert Opin Ther Pat* 2011; 21(5): 601-36.
4. Dursun B, He Z, Somerset H, Oh DJ, Faubel S, Edelstein CL. Caspases and calpain are independent mediators of cisplatin-induced endothelial cell necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: 578-87.
5. Edelstein CL, Ling H, Gengaro PE, Nemenoff RA, Bahr BA, Schrier RW. Effect of glycine on prelethal and postlethal increases in calpain activity in rat renal proximal tubules. *Kidney Int* 1997; 52: 1271-8.
6. Edelstein CL, Wieder ED, Yaqoob MM, Gengaro PE, Burke TJ, Nemenoff RA. The role of cysteine proteases in hypoxia-induced rat renal proximal tubular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7662-6.
7. Edelstein CL, Shi Y, Schrier R. Role of caspases in hypoxia-induced necrosis of rat renal proximal tubules. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1940-9.
8. Efron DT, Barbul A. Arginine and nutrition in renal disease. *J Nutr* 1999; 9(3): 142-4.
9. Geyer JW, Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Analy Biochem* 1971; 39(2): 412-7.
10. Jenkinson CP, Grigor MR. Rat mammary arginase: isolation and characterization. *Biochem Med And Met Biol* 1994; 51: 156-65.
11. Kaysen GA, Strecker HJ. Purification and properties of arginase of rat kidney. *Biochem J* 1973; 133: 779-88.
12. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl* 2006: 3-7.
13. Konarska L, Tomaszewski L, Rolczyk U. Studies on L-Arginase in developing rat small intestine, brain and kidney. *Biochem Med Metab Biol* 1986; 35: 170-8.
14. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 296-304.
15. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurements with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1971; 193(1): 265-75.
16. Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Invest Radiol* 1989; 24: 697-702.
17. Powers GS, Meister T. Urea synthesis and ammonia metabolism. Arias I, Popper H, Schachter D, Shafrits DA. eds. In: *The Liver: Biology and Pathobiology*. New York: Raven Press, 1982; pp 251-63.
18. Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol* 2009; 22: 333-51.
19. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera NV, Colombo A. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2569-76.
20. Sorimachi H, Ishiura S, Suzuki K. Structure and physiological function of calpains. *Biochem J* 1997; 328: 721-32.
21. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M. Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 331-5.
22. Toprak O, Cirit M, Tanrisev M, Yazici C, Canoz O, Sipahioglu M. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 853-9.
23. Wang KK, Yuen PW. Development and therapeutic potential of calpain inhibitors. *Adv Pharmacol* 1997; 37: 117-52.
24. Wang YX, Jia YF, Chen KM, Morcos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol* 2001; 74: 1103-8.
25. Wu G, Morris S. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998; 336: 1-17.

26. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41: 1008-15.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÖZÇELİK  
Fırat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek  
Yüksekokulu, PK 23119, Elazığ-TÜRKİYE  
Tel: +90 424 237 00 00  
Fax: +90 424 241 55 54  
e-posta: mehtapyo@hotmail.com,  
mozcelik@firat.edu.tr



## Bafra (Sakız x Karayaka G<sub>1</sub>) Kuzularında Et Kalitesinin Değerlendirilmesinde Alternatif bir Yaklaşım: Temel Bileşenler Analizi\*

Aytaç AKÇAY<sup>1</sup>, Akın YAKAN<sup>2</sup>, Necmettin ÜNAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyometri Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni Anabilim Dalı, Hatay-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

**Özet:** Bu araştırma, Bafra kuzularında et kalitesi özelliklerinin belirlenmesi amacıyla ölçülen bazı parametrelerinin Temel Bileşenler Analizi (Principal Component Analysis, PCA) ile başka değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Araştırmada kullanılan et kalitesi parametrelerine ait veriler, 2007 yılında Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğüne bağlı Gökhöyük Tarım İşletmesi'nden (Amasya) elde edilmiştir. Çalışmada 24 adet Bafra kuzusu kullanılmıştır. Bafra kuzularında et kalitesi özelliklerinin arasındaki ilişki PCA ile değerlendirilmiştir (n =24). Et kalitesini değerlendirmede, M. longissimus dorsi'nin pH değeri, 24. saatteki su tutma kapasitesi, 24. saatteki pişirme kaybı, gevreklik değeri, nem, kuru madde oranı, kül oranı, protein oranı, yağ oranı ve renk değerleri (L\*, a\*, b\*) kullanılmıştır. Temel bileşenler analizi ile et kalitesi parametreleri bağımsız bileşenlere ayrılmış, oniki değişken ayrıntılı olarak irdelenmiş ve ilk beş temel bileşenin et kalitesinin toplam varyansın % 79.68'lik bölümünü oluşturduğu tespit edilmiştir. Toplam varyanstaki en yüksek payın, renk değerleri a\*, b\*, protein, gevrekten kaynaklandığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Bafra kuzusu, et kalitesi, temel bileşenler analizi

### An Alternative Approach for Determination of Meat Quality in Bafra (Chios x Karayaka G1) Lambs: Principal Components Analysis

**Summary:** In this study, Principal Component Analysis (PCA) was used to evaluate some of the variables measured in order to describe meat quality characteristics of Bafra lambs. Data on meat quality parameters used in this study were provided in Gökhöyük Agricultural State Farm (in Amasya/ Turkey). Twenty four Bafra lambs were used in this study. The PCA was performed to study the relationship between different meat quality measures (n =24). The measurements used to evaluate the meat quality were pH, water holding capacity at 24<sup>th</sup> hour, cooking loss at 24<sup>th</sup> hour, shear force value, moisture, dry matter, crude ash, crude protein, crude fat and the colour (L\*, a\*, b\*) on longissimus dorsi muscles. PCA applied to the various variables in order to describe meat quality to evaluate results visually and on more a wide angle. The PCA has shown meat quality traits are grouped in independent sets. Twelve variables which are responsible on meat quality, were examined the analysis showed that 79.68% of the meat quality was explained by the first five principal components. Colour data (a\*, b\*), crude protein and shear force values had the highest share in the total variation.

**Key Words:** Bafra lamb, meat quality, principal component analysis

#### Giriş

Hayvancılık ile ilgili araştırmalarda elde edilen veriler içinde çok değişkenli istatistiksel analizler yoğun olarak kullanılmaktadır (7). Çok değişkenli istatistiksel analizde, n tane deney birimine ilişkin p tane değişken veya özellik incelenmektedir. Bu değişkenlerin (p) sayısının fazla olması ve çoğunun birbiri ile ilişkili bir diğer ifade ile birbirine bağımlı olması durumunda başvurulabilecek tekniklerden en önemlisi Temel Bileşenler Analizi (Principal Component Analysis)'dir. Temel bileşenler analizi, çoklu regresyonda çoklu bağıntı durumunu gidermek amacıyla, çok değişkenli regresyonda ise, değişken kümelerinde boyut indirgeme amacıyla kullanılmaktadır.

Bafra koyunu, Sakız x Karayaka G1 düzeyinde melez bir genotiptir. Bafra genotipinin döl ve süt verimi yüksektir. Bu özellikleri ile Bafra genotipinin kuzu eti üretimi bakımından hem saf yetiştirme hem de kullanma melezlemesi yönünden önemli bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (1, 11). Saf yetiştirmede kuzu eti üretimi için farklı kesim ağırlıklarında besi performansı, kesim ve karkas özellikleri ile et kalitesi kriterleri hakkında bu genotip ile ilgili ayrıntılı bilgiler bulunmamaktadır. Etin kalite özelliklerini tanımlamak amacıyla kimyasal, fiziksel ve duyuşal çok farklı analizlere gereksinim duyulmaktadır.

Sunulan bu çalışma, Bafra kuzularında et kalitesi özelliklerinin belirlenmesi amacıyla ölçülen bazı parametrelerinin Temel bileşenler analizi (Principal Component Analysis, PCA) ile değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Geliş Tarihi / Submission Date : 20.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted Date : 24.01.2014

\* Bu çalışmanın özeti 4. Ulusal Veteriner Zootečni Kongresi'nde sunulmuştur.

## Gereç ve Yöntem

Araştırmada kullanılan et kalitesi parametrelerine ait veriler Yakan (2008) tarafından, 2007 yılında Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğüne bağlı Gökhöyük Tarım İşletmesi'nde (Amasya) yürütülen çalışmadan elde edilmiştir (12). Araştırmanın hayvan materyalini Bafra genotipinden ikiz doğmuş 2.5 - 3 aylık yaşta sütten kesilmiş, canlı ağırlıkları 30-45 kg arasında toplam 24 baş erkek kuzu oluşturmuştur.

Et kalitesinin değerlendirmesinde M. longissimus dorsi'nin pH değeri, 24. saatteki su tutma kapasitesi, 24. saatteki pişirme kaybı, gevreklik değeri, nem, kuru madde oranı, kül oranı, protein oranı, yağ oranı (kas lifleri arasında homojenize olmuş yağ) ve renk değerleri ( $L^*$ ,  $a^*$ ,  $b^*$ ) kullanılmıştır.

Et kalitesi özelliklerinden pH, su tutma kapasitesi ve pişirme kaybı analizleri M. longissimus dorsi'nin (MLD) taze numunelerinde yapılmıştır. Nem, kuru madde, kül, protein analizleri için MLD'den hazırlanmış kıyma; gevreklik ve renk analizleri için ise MLD'den hazırlanmış parça et numuneleri - 18 0C'de analizler yapılanaya kadar saklanmıştır. Etin; pH'sı, su tutma kapasitesi (%) ve pişirme kaybı parametrelerinin kesimden sonraki 24. saatteki ölçüm değerleri kullanılmıştır. Nem, kuru madde, kül, protein için numuneler +4 0C'de 12 saat bekletilerek çözdürülmüştür. Renk analizleri için MLD, +4 0C'de çözdürüldükten sonra orta kısımlarından kesit yapılarak Kolorimetre ile  $L^*$  (parlaklık),  $a^*$  (kırmızılık) ve  $b^*$  (sarılık) değerleri tespit edilmiştir.

Anılan analizlerden elde edilen çok sayıda verinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde yaygın kullanılan klasik yöntemler her değişkene göre önemli bilgiler vermektedir.

Ancak bu analizler farklı değişkenler arasındaki ilişkiler hakkında gerçek bir bilgi sunmada yetersiz kalırken, homojen özellikte olan örneklerin gruplandırılmasına da olanak vermemektedir. Bu nedenle bazı bulguları yorumlamada eğilimi az sayıda ölçütle değerlendirmek daha yararlı olabilmektedir. Bu gereksinimi karşılamak için Temel bileşenler analizi gibi çok değişkenli istatistiksel yöntemlerin kullanılmasına gereksinim duyulmaktadır.

Temel bileşenler analizi, p tane değişkenin değerlerinin n denek (birim) üzerinde ölçülmesiyle elde edilen verilere dayanarak p'ye göre daha küçük bir sayı olan k adet yeni değişken belirlemek amacıyla kullanılır. Temel bileşen (özvektör) olarak adlandırılan bu yeni k adet değişken, p kadar orijinal değişkendeki değişkenliğin büyük bir kısmını açıklayabilmektedir. Bileşenler orijinal değişkendeki değişkenliğin bir dönüşümü olup karşılıklı olarak bağımsızdır (6, 9).

Elde edilen temel bileşenlerin birimi yoktur. p tane değişkenin taşıdığı bilginin k tane ( $k \leq p$ ) yeni değişkenle

açıklanması temel amaçtır. Bu amaç doğrultusunda p boyutlu uzaydaki toplam varyans (özdeğerler toplamı) her biri özvektör olarak tanımlanan yeni değişkenler ile ifade edilir. Burada en büyük varyans (özdeğer) birinci vektöre, en küçük varyans sonuncu vektöre aittir ( $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3 > \dots > \lambda_p$ ). Diğer bir ifade ile, bağımsız değişkenler kümesindeki toplam değişimin büyük bir bölümü birinci özvektör, ondan daha az bir bölümü ikinci özvektör tarafından açıklanır (2).

Temel bileşenler analizinin amaçlarından ilki, değişkenler arası bağımlılık yapısının ortadan kaldırılması, ikincisi ise boyut indirgemesidir. Bu nedenle özdeğerler bulunduktan sonra m adet önemli özdeğer sayısına karar vermek gereklidir. Bu amaçla birçok yöntem geliştirilmiş olup, bunlardan en basit ve en çok kullanılanı, toplam varyasyonun 2/3'ünü (% 67) geçene kadar  $\lambda$  değerleri toplanarak bileşen sayısına karar verme yöntemidir. Başka bir ifade ile,  $\sum_{j=1}^m \lambda_j / p \geq 2/3$  koşulunun sağlandığı en küçük m değeri önemli temel bileşenlerin sayısı olarak alınabilmektedir. Standartlaştırılmış veri matrisi kullanıldığı takdirde, 1'den büyük değer alan özdeğerlerin sayısı m sayısını vermektedir. Ayrıca, temel bileşen sayısını belirlemek için bazı grafik yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi de özdeğerlerin veya varyans açıklama oranlarının çizimi olan Yamaç Eğim grafiği (Scree plots) yöntemidir. Bu yöntemle varyans açıklama oranlarındaki hızlı düşüş belirlenerek temel bileşen sayısına karar verilmektedir (10).

Temel bileşenler analizi ile et kalitesi parametrelerinin değerlendirilmesi, SPSS 15.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Temel bileşenler analizi yöntemiyle de faktör grupları oluşturularak değişken sayısı azaltılmıştır.

## Bulgular

Bu çalışmada; Bafra kuzularında (n =24), birbirinden farklı bazı et kalitesi özellikleri arasındaki ilişki Temel Bileşenler Analizi ile değerlendirilmiştir. Et kalitesinin değerlendirmesinde kullanılan 12 değişkene ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 2'de et kalite özelliklerine ait türetilmiş korelasyonlar (Reproduced Correlation) verilmiştir. Türetilmiş korelasyonlar, faktörler ve değişkenler (yükleri) arasındaki özgün korelasyon matrisini verir.

Et kalite özelliklerine ait ilk beş temel bileşen için PCA sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. PCA uygulanarak bağımsız hale getirilen bu değişkenlerin, varyansı açıklama oranlarına bakılarak temel bileşen sayısına karar verilmiştir.

Tabloda ölçeğin beş temel bileşenden oluştuğu ve bu bileşenlerin et kalitesi özelliklerini ne derece açıkladıkları görülmektedir. Toplam varyansın % 20.16'lık bölümü birinci bileşenle, %38.51'lik bölümü



**Tablo 1.** Et kalite özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Et Kalite Özellikleri		n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	% V
pH (MLD)	pH	24	6.38 ± 0.04	2.97
Su Tutma Kapasitesi (%)	STK	24	10.99 ± 0.55	24.30
Pişirme Kaybı (%)	PK	24	30.69 ± 0.59	9.40
Gevreklik (kg / cm <sup>2</sup> )	G	24	4.30 ± 0.34	38,35
Nem (%)	Nem	24	74.62 ± 0.18	1.16
Kuru madde (%)	KM	24	25.38 ± 0.18	3.42
Kül (%)	Kül	24	1.34 ± 0.03	12.64
Protein (%)	Protein	24	23.10 ± 0.28	5.88
KLAHOY(%)	Yağ	24	3.38 ± 0.16	22.99
L*(Parlaklık)	L*	24	39.55 ± 0.56	6.88
a*(Kırmızılık)	a*	24	18.37 ± 0.34	8.94
b*(Sarılık)	b*	24	7.00 ± 0.23	15.99

$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ : Ortalama ± Std. Hata V: Varyasyon Katsayısı (%) KLAHOY: Kas lifleri arasında homojenize olmuş yağ

**Tablo 2.** Et kalite özelliklerine ait türetilmiş korelasyonlar

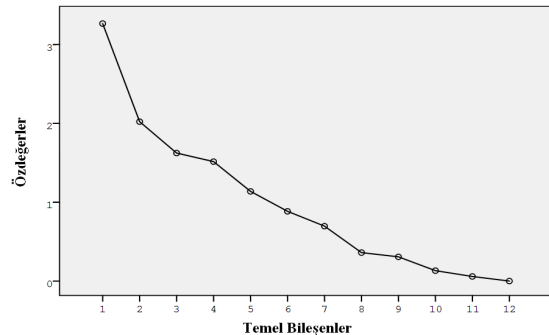
	pH	STK	PK	G	Nem	KM	Kül	Protein	Yağ	L*	a*
STK	-0.20										
PK	-0.30	0.16									
G	-0.06	-0.33	-0.17								
Nem	0.16	-0.10	-0.03	-0.10							
KM	-0.16	0.10	0.03	0.10	-0.98**						
Kül	0.41	0.51*	-0.33	-0.23	-0.06	0.06					
Protein	-0.14	0.06	-0.04	0.65*	-0.25	0.25	-0.02				
Yağ	0.35	-0.10	0.12	-0.04	0.28	-0.28	0.05	-0.06			
L*	0.24	0.27	0.52	-0.04	-0.19	0.19	0.16	0.24	0.30		
a*	-0.25	0.16	-0.51*	0.35	-0.21	0.21	0.18	0.43*	-0.34	-0.44*	
b*	-0.05	0.04	-0.24	0.63**	-0.47*	0.47*	0.11	0.82**	-0.14	0.13	0.56**

\* P< 0.05 \*\* P< 0.01

ilk iki bileşenle ve %54.54'lük bölümü ise ilk üç temel bileşenle açıklanabilmektedir.

Çalışmadaki temel bileşenler sayısına karar verirken, değeri 1'den büyük olan özdeğerlere bakıldığı gibi temel bileşenler-özdeğerlerin oluşturduğu yamaç eğim grafiğine bakılarak da karar verilebilir.

Şekil 1'deki temel bileşen-özdeğerler grafiği incelendiğinde, ilk 2 temel bileşende ani düşüşün olduğu ve 5. bileşenden sonra düşüşün giderek monotonlaştığı ve bu nedenle temel bileşen sayısının 5 olduğu görülmektedir.

**Şekil 1** Temel bileşenlere ait Yamaç Eğim Grafiği

Et kalite özelliklerinin temel bileşen matrisi Tablo 4' de verilmiştir. İlk temel bileşeni oluşturan en önemli değişkenler gevreklik, protein ve renk değerleridir. Şekil 2'de bu değişkenlerin üç boyutlu ağırlık düzleminde birinci temel bileşen orijininin uzakta, birbirlerine yakın ve pozitif korelasyonlu oldukları görülmüştür. İkinci temel bileşeni oluşturan en önemli değişkenler nem ve kuru madde üç boyutlu ağırlık

düzleminde birbirlerinden uzakta konumlanmıştır. Kuru madde ikinci temel bileşen orijininin uzakta yer alırken nem yakınında yer almış ve kuru maddenin pozitif, nemin ise negatif korelasyonlu olduğu görülmüştür. Pişirme kaybı ve renk değerlerinden L\* ve a\* üçüncü temel bileşende, su tutma kapasitesi ve kül dördüncü temel bileşende, pH ise beşinci ve son temel bileşende tanımlanmıştır.

**Tablo 3.** Et kalite özelliklerine ait ilk 5 temel bileşen için Temel bileşenler analizi sonuçları

Bileşen	Özdeğerler (Eigenvalues)	Toplam Varyans'taki Payı (%)	Kümülatif Varyans
1	2.47	20.61	20.61
2	2.15	17.90	38.51
3	1.92	16.03	54.54
4	1.55	12.90	67.44
5	1.47	12.24	79.68

**Tablo 4.** Et kalite özelliklerinin temel bileşen matrisi

	TB 1		TB 2		TB 3		TB 4		TB 5	
	Skor	%	Skor	%	Skor	%	Skor	%	Skor	%
pH	-0.01	0.51	0.06	3.41	-0.02	1.36	-0.06	3.43	<b>0.62</b>	28.85
STK	0.00	0.22	-0.10	5.89	0.07	4.23	<b>0.62</b>	32.72	-0.23	10.49
PK	0.01	0.36	-0.03	1.78	<b>0.43</b>	24.99	0.00	0.04	-0.27	12.67
G	<b>0.34</b>	20.08	-0.09	5.74	0.01	0.87	-0.20	10.37	0.02	1.15
Nem	0.09	5.50	<b>-0.50</b>	30.80	0.00	0.10	0.07	3.67	-0.04	1.66
KM	-0.09	5.50	<b>0.50</b>	30.80	0.00	0.10	-0.07	3.67	0.04	1.66
Kül	-0.02	1.34	0.02	0.95	-0.12	7.02	<b>0.43</b>	22.82	0.29	13.25
Protein	<b>0.43</b>	25.34	-0.12	7.64	0.13	7.69	0.07	3.46	-0.05	2.11
Yağ	0.06	3.85	-0.11	6.64	0.16	9.46	-0.04	1.93	0.22	10.40
L*	0.14	8.54	0.03	1.98	<b>0.45</b>	26.26	0.13	6.67	0.18	8.19
a*	0.14	8.54	-0.04	2.39	-0.31	17.85	0.17	9.14	-0.14	6.67
b*	<b>0.34</b>	20.42	0.04	2.18	0.00	0.13	0.04	2.24	0.06	2.98

**Tablo 5.** Et kalite özelliklerinin dönüştürülmüş temel bileşen matrisi

	TB 1	TB 2	TB 3	TB 4	TB 5
pH					0.89
STK				0.90	
PK			0.80		
G	0.75				
Nem		-0.97			
KM		0.97			
Kül				0.71	0.46
Protein	0.91				
Yağ					
L*			0.82		
a*	0.48		-0.65		
b*	0.87				

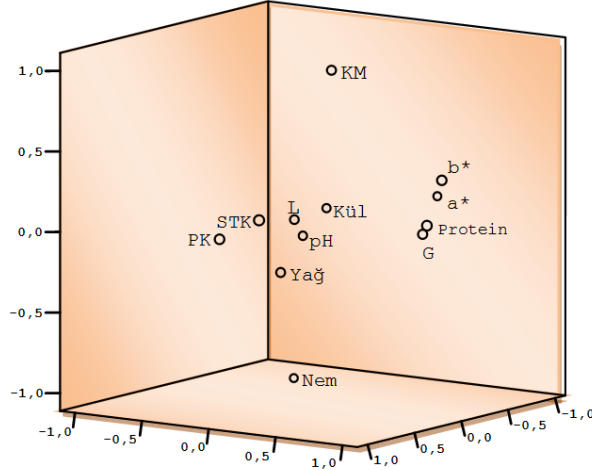
Temel bileşen matrisi (Component Matrix) incelenen özelliklere ait bileşen sayısını göstermekle birlikte hangi değişkenlerin hangi bileşenlere ait olduğu hakkında bilgi içermez. Bu nedenle bileşen yapısının oluşturulmasında dönüştürülmüş temel bileşen matrisi (Rotated Component Matrix) tablosu kullanılır (Tablo 5). Dönüştürülmüş temel bileşen matris tablosu incelenirken her bir değişkenin hangi bileşen altında en yüksek değere sahip olduğuna bakılır. Daha sonra bu değişkenler gruplandırılarak bileşen yapısı oluşturulur. Tablo 5'de her bir değişkenin ait olduğu bileşenler altındaki en yüksek yükleme değerleri görülmektedir.

**Şekil 2.** Temel bileşenler tarafından açıklanan et kalitesi özelliklerinin ağırlık düzleminde gösterimi

### Tartışma ve Sonuç

Bafra kuzularında et kalite özellikleri bakımından genel olarak varyasyonun geniş olduğu görülmüştür.

Et kalite özelliklerinin varyasyon katsayıları incelendiğinde, su tutma kapasitesi, gevreklik ve KLAHOY (Kas lifleri arasında homojenize olmuş yağ) parametreleri değerleri ortalamaya göre %20' nin üzerinde değişim göstermekte ve daha heterojen dağılırken; pH, nem, kurumadde, protein, L\* ve a\* parametre değerleri %10'un altında değişim göstererek homojen dağılmışlardır. Bu durum Bafra genotipinde bu özellikler bakımından seleksiyon yapmaya imkan vermektedir.



Temel bileşen analizi sonuçları incelendiğinde ilk beş temel bileşen için birinci bileşen %20.16, ikinci bileşen %17.90, üçüncü bileşen ise %16.03 oranında et kalite özelliklerini açıklayabilmektedir. Sonuçta, beş temel bileşen 12 parametreden oluşan et kalitesi özelliklerini %79.68 oranında ölçmektedir. Eğer %79.68 oranında bir bilgi yeterli değilse, yeni faktörler eklenerek çalışmanın tekrarlanması düşünülebilir. Yapılan benzer çalışmalarda, Caneque ve ark. (2004) kuzu et kalitesi özelliklerinden 21 değişken ele almış, 8 temel bileşenle toplam varyansın %74'ünü, Hernandez ve ark.(2000) tavşanlarda et kalitesini özellikleri için 23 değişken kullanmış ve 4 temel bileşenle toplam varyansın %62'sini, Laville ve ark.(1996) genç Şarole boğalarında 76 morfometrik karkas özelliğini 10 temel bileşenle ile %80'nini, Destafanis ve ark. (2000) ise genç boğa karkasında et kalitesi özelliklerinden 18 değişken incelemiş ve 6 temel bileşen ile toplam varyansın % 82.3'nü, açıklamışlardır.

Temel bileşenler analizi her bir özellik bakımından detaylı analitik sonuçları vermese de, amaç hem boyut indirgemek hem de değişkenler arası bağımlılık yapısını yok etmek olduğundan, et kalitesinin subjektif değerlendirilmesinde faydalı olabilecek bir istatistiksel yöntem olarak kullanılabilir. Diğer istatistiksel yöntemlerle analitik bilgi sağlanmadığında, temel bileşenler analizi sentetik bir yargı elde etmek için çok etkili bir yöntemdir.

Çalışmada, et kalite özelliklerini bağımsız setler halinde gruplandırarak, et kalitesinde gözlenen

varyansın büyük bölümünün protein, gevreklik ve renk değerleri ile açıklanabileceği tespit edilmiştir. Ancak et kalite özellikleri bakımından varyasyonun geniş olduğu, ele alınan değişkenlerin her birinin ayrı önem arz ettiği ve et kalitesiyle ilgili özelliklerinin daha ayrıntılı olarak yapılması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

### Kaynaklar

1. Akçapınar H. Koyun Yetiştiriciliği. İkinci baskı. Ankara: İsmat Matbaacılık, 2000: ss.112
2. Alpar R. Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemlere Giriş – I. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım Ltd Şti, 2003: ss.355-62.
3. Caneque V, Perez C, Velasco S, Diaz MT, Lauzurica S, Alvarez I, Ruiz De Huidobro F, Onega E, De La Fuente J. Carcass and meat quality of light lambs principal component analysis. Meat Sci 2004; 67(4): 595-605.
4. Destafanis G, Barge MT, Brugiapaglia A, Tassone S. The use of principal component analysis (PCA) to characterize beef. Meat Sci 2000; 56(3): 255-9.
5. Hernandez P, Pla M, Oliver MA, Blasco A. Relationships between meat quality measurements in rabbits fed with three diets of different fat types and content. Meat Sci 2000; 55(4): 379-84.
6. Johnson RA, Wichern DW. Applied Multivariate Statistical Analysis. Fifth Edition. New Jersey: Prentice Hall, 2000; pp.426-52.
7. Küçükönder H, Ercan E, Akyol E, Şahin M, Üçkardeş F. Çok değişkenli istatistiksel analizlerin hayvancılıkta kullanımı. 4. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi. Eylül, 1-3, 2004; Isparta-Türkiye.
8. Laville EVM, Bastien O. Prediction of composition traits of young Charolais bull carcasses using a morphometric method. Meat Sci 1996; 44(1): 93-104.
9. Timm NH. Applied Multivariate Analysis. Pittsburgh: Springer-Verlag, 2002; p.693.
10. Tatlıdil H. Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Analiz. Ankara: Cem Web Ofset Ltd Şti, 1996; ss. 135-55.
11. Ünal N, Atasoy F, Akçapınar H, Erdoğan M. Karayaka ve Bafra (Sakız x Karayaka G1) koyunlarda döl verimi, kuzularda yaşama gücü ve büyüme. Turk J Vet Anim Sci 2003, 27(1): 265-72.
12. Yakan A. Bafra (Sakız x Karayaka G1) Kuzularında Farklı Kesim Ağırlıklarında Besi Performansı, Kesim, Karkas ve Bazı Et Kalitesi Özellikleri. Doktora Tezi. Ankara Üniv Sağlık

Bilimleri Enstitüsü, Zootekni Programı. Ankara-  
Türkiye, 2008.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Aytaç AKÇAY  
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Biyometri Anabilim Dalı, 38039, Kayseri, TÜRKİYE  
Tel: +90352 2076666 / 29735  
E-posta: aakcay@erciyes.edu.tr





## Bakteriyel Pnömonili Besi Sığırlarında Oluşan Serbest Radikal Hasarının Antioksidan Aktivite ve Bazı Mineral Maddeler Üzerine Etkisi

Mehtap ÖZÇELİK<sup>1</sup>, Mustafa İSSİ<sup>2</sup>, Yusuf GÜL<sup>2</sup>, Osman GÜLER<sup>3</sup>, Halil ŞİMŞEK<sup>4</sup>,  
Necmi ÖZDEMİR<sup>5</sup>, Ayşe KILIÇ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Veteriner Kontrol Enstitüsü, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>4</sup>Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Bingöl-TÜRKİYE

<sup>5</sup>Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>6</sup>Fırat Üniversitesi Sivrice Meslek Yüksek Okulu, Elazığ-TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada, besi sığırlarında sık olarak görülen ve büyük ekonomik kayıplara neden olan bakteriyel enzootik pnömoni ile antioksidan savunma arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma için klinik muayene bulgularına göre enzootik pnömoni teşhisi konan 50 baş pnömonili (hasta grubu) ve 50 baş sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 100 besi sığırdan usulüne uygun olarak v. jugularis'ten EDTA'lı ve steril jelli cam tüplere kan örnekleri alınmıştır. Kan örneklerinde eritrositte glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri ile glutatyon (GSH) düzeyleri; plazmada ise lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA); serumda ise A, C, E vitamini ve β-karoten ile bazı mineral düzeyleri çinko (Zn), bakır (Cu), selenyum (Se) tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik muayeneler için burun svab örnekleri alınarak genel ve spesifik besi yerlerine ekimleri yapıldıktan sonra uygun şartlarda inkube edilmiştir. Üreme görülen vasatlar enzootik pnömoni etkenleri yönünden tanımlanmıştır. Pnömonili hayvanlarda, lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA miktarında önemli bir şekilde artış (P<0.001), CAT, GSH-Px, SOD enzim aktiviteleri ile vitamin (A, C, E ve β-karoten) ve Cu düzeylerinde önemli derecede (P<0.001) azalma gözlemlenmiştir. GSH, Zn ve Se düzeylerinde gruplar arası farkın önemsiz olduğu (P>0.05) görülmüştür. Sonuç olarak, enzootik pnömonili sığırlarda eritrosit antioksidan aktiviteleri (CAT, GSH-Px, SOD), vitamin (A, C, E ve β- karoten) ile Cu düzeylerinin azalması ve MDA miktarlarındaki artışlar hastalıkta oksidatif stresin geliştiğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, lipid peroksidasyonu, mineral madde, pnömoni, vitamin

### The Effect of Free Radical Damage Formed in Beef Cattle With Bacterial Pneumonia on Antioxidant Activity and Some Minerals

**Summary:** In this study, the relationship between antioxidant defence system and bacterial enzootic pneumonia which cause vast economic losses was aimed to investigate. For this study, blood samples were taken from 50 beef cattle having enzootic pneumonia diagnosed due to clinical finding and blood samples from 50 healthy beef cattle determined clinically were also taken from jugular vein into steril tubes containing EDTA. In whole blood; glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) activities were determined. In plasma; malondialdehyde (MDA) which is a product of lipid peroxidation, A, C, E vitamins and β-caroten and some mineral levels (Zn, Cu, Se) were determined. For microbiological examinations nasal swab samples were taken and were plated into general and specific media and incubated under suitable condition. The growth colonies were identified in terms of enzootic pneumonia agents. In pneumonic animals lipid peroxidation indicator, MDA increased significantly (P<0.001), but CAT, GSH-Px, SOD enzyme activities and vitamins (A, C, E and β-caroten) and Cu levels decreased significantly (P<0.001). GSH, Zn, and Se levels were not different when compared between groups (P>0.05). As a result, in enzootic pneumonic cattle decrease in erythrocyte antioxidant activities (CAT, GSH-Px, SOD), vitamins (A, C, E and β-caroten) and Cu levels and increase in MDA amount show the development of oxidative stress.

**Key Words:** Antioxidants, lipid peroxidation, minerals, pneumonia, vitamins

### Giriş

Akciğerler anatomisi ve fonksiyonlarından dolayı oksidatif hasardan kolayca etkilenebilse de solunum yolu epitelleri endojen ve eksojen serbest oksijen radikallerin (SOR) etkisini minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir (40). Antioksidanlar oksidanlar ile reaksiyona girerek bir sistem içindeki toplam oksidan sayısını azaltabilen, dolayısıyla oksidasyonu durdurabilen maddelerdir. Antioksidanların koruyucu etkisiyle oksidan moleküllerinin dokular üzerindeki zarar verici etkisi azalır. Antioksidanlar arasında enzimler (süperoksit

dismutaz (SOD), katalaz (CAT), redüktaz ve glutamin peroksidaz) ve serbest radikal temizleyicileri (vitamin A, karotenoidler, C ve E vitamini ile metal şelatörleri) bulunur (9, 30). Belirli bir düzeye kadar olan SOR artışı organizmada daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilebilmektedir (7, 36, 42). Ancak SOR aşırı üretilir ve belirli bir düzeyin üzerine çıkarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa proteinlerin, lipidlerin, karbonhidratların, nükleik asitlerin ve yararlı enzimlerin yapısını bozarak zararlı etkilere yol açarlar (7, 36). Oksidatif patlama sırasında reaktif moleküller çevreye yayılarak mutasyonlara, hücre hasarına, inflamasyona, koruyucu enzimlerin inaktivasyonuna ve lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuna sebep olurlar. Vitaminler SOR'la etkileşip onlara bir hidrojen

Geliş Tarihi / Submission Date : 18.06.2013

Kabul Tarihi / Accepted Date : 05.03.2014

\* Bu çalışma TAGEM tarafından desteklenmiştir.

aktararak aktivitelerini azaltırlar (12). Mineraller ise SOR'u kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engellerler (19).

Bu çalışmada, besi sığırlarında sık olarak görülen ve büyük ekonomik kayıplara neden olan bakteriyel enzootik pnömoni hastalığı ile antioksidan savunma arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışma için Elazığ ve çevresinde klinik muayene bulgularına göre enzootik pnömoni teşhisi konan 50 baş pnömonili (hasta grubu) ve 50 baş sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 100 baş Holştayn besi sığırından usulüne uygun olarak v. jugularis'ten EDTA'lı; vitamin ve mineral analizi için de steril jelli cam tüplere kan örnekleri alındı. Klinik muayene ile pnömoni teşhisi konan hayvanlardan toplanan burun svabı örneklerinin genel ve selektif besi yerlerine ekimleri yapılarak uygun şartlarda inkube edildi. Üreme görülen vasatlar konvansiyonel kültür metotları kullanılarak enzootik pnömoni etkenleri yönünden identifiye edildi.

En kısa zamanda laboratuvara getirilen örneklerden EDTA'lı kanlar 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek plazması ayrılan eritrositler serum fizyolojik ile 3 defa yıkandı. Steril cam tüplere alınan kan örnekleri de 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. C vitamini analizleri serumda; A, E ve  $\beta$ -karoten analizi ise plazmada santrifüj işleminin ardından hemen yapıldı. Mineral analizi için serum; MDA analizi için plazma ve diğer analizler için yıkanmış eritrosit örnekleri  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

Eritrosit SOD aktivitesi Sun ve ark. (37)'nin metoduyla; eritrosit CAT aktivitesi Aebi'nin (1) yöntemiyle; GSH-Px aktivite düzeyi Lawrance ve ark. (21)'nin yöntemiyle; GSH düzeyi Sedlak ve Lindsay (34)'in tekniğine göre belirlendi. Hemogloblin tayini siyanomethemogloblin yöntemi (40) ile yapıldı. Plazmada MDA düzeyi Matkovics ve ark. (25) tarafından modifiye edilen Placer ve ark. (31)'nin yöntemiyle, plazma protein miktarı ise Lowry (23) metoduyla ölçüldü.

Serum A vitamini ve  $\beta$ -karoten düzeyleri Suzuki ve Katoh'un (38), C vitamini düzeyi Kyaw (20)'in, E vitamini düzeyi ise Kayden ve ark. (16)'nin tarif ettiği yöntemlere kan serumları ayrılır ayrılmaz Shimadzu UV-1208, UV-VIS spektrofotometrede ölçüldü.

Yine serumda AOAC 983.24 metoduyla Cu ve AOAC 991.11 metodu ile Zn düzeylerine Perkin-Elmer 800 atomik absorpsiyon spektrometresinin alevli sisteminde, Se düzeyi ise AOAC 7. analitik metoduna (fluometrik metod) göre aynı AAS'nin hidrür sisteminde analiz edildi.

Verilerin değerlendirmesinde SPSS 12.0 paket programı kapsamında bağımsız T testinden

faydalanıldı ve sonuçlar, ortalama ( $\bar{x}$ )  $\pm$  standart hata ( $S_{\bar{x}}$ ) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıklar önem seviyesi  $p < 0.05$  esas alınarak değerlendirildi.

### Bulgular

Hasta grubundaki tüm hayvanlarda iştahsızlık, durgunluk, konjunktivalarda hiperemi, öksürük gözlemlendi. Bu gruptaki hayvanların özellikle ayağa kalktığına daha çok öksürdükleri hayvan sahipleri tarafından ifade edildi. Bazılarında seröz, bazılarında ise seromüköz, müköz burun akıntısı gözlemlendi. Akciğerlerin oskültasyonunda özellikle apikal loblarda sert veziküler sesler alınırken bazı hayvanlarda raller işitildi. Bazı hasta hayvanlarda gözyaşı akıntısı ve tüylerde dikleşme dikkati çekti. Her iki gruptaki hayvanların klinik muayene bulguları (vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı ile rumen hareketi) ile vitamin (A, C, E vitamini ile  $\beta$ -karoten), antioksidan enzim (MDA, GSH-Px, CAT, SOD, GSH,) ve bazı mineral madde (Zn, Cu, Se) düzeylerinin aritmetik ortalamaları ile gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

Çalışmaya alınan hasta grubundaki hayvanların mikrobiyolojik muayenesinde *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinomyces* spp., *S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Mycoplasma* spp., *Pasteurella multocida*, *Manheimia haemolytica*, *S. aureus* ve *Escherichia coli* türü bakteriler izole edilmiştir.

### Tartışma

Sığır yetiştiriciliğinin en önemli sorunlarından biri olan enzootik pnömoni dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmekte olup verim kaybı ve ölümler büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bakteriyel, viral veya mikoplazmal etkenlerle birlikte dispozisyon yaratan faktörlerin (ani iklim değişikliği, tozlu havanın solunması, üşütme, taşıma sonrası yorgunluk, yetersiz aktif veya pasif bağışıklık, kötü ahır havası, yer ve yem değişikliği, sıkışık barındırma ile kötü bakım ve besleme hataları gibi) etkisiyle oluşmakta ve klinik bulguların görülmesiyle kolayca tanınabilmektedir (14, 35). Ancak tedavinin etkinliği ve gerekli koruyucu tedbirlerin uygulanabilmesi için burun svabı, trakeobronşial lavaj sıvısı veya akciğer doku örneklerinden bakteriyolojik muayenelerin yapılması yanında virolojik muayenelerinde önemli olduğu bildirilmektedir (35). Hasta grubundaki sığırlar özellikle klinik bulgulara göre teşhis edilmiş ve burun svablarından alınan örneklerin bakteriyolojik muayeneleriyle teyit edilmiştir. Laboratuvar imkanların yetersiz olması nedeniyle virolojik taramalar yapılamamıştır. Respiratorik hastalıklara yol açan değişik türde mikroorganizmaların bulunduğu bildirilmektedir (3, 8, 39). Bu çalışmada da hasta grubundaki hayvanların mikrobiyolojik muayenesinde *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinomyces* spp., *Staph. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Mycoplasma*

spp., *Pasteurella multocida*, *Manheimia haemolytica*, *S. aureus* ve *Escherichia coli* türü bakteriler üretilmiştir.

Kontrol grubundaki hayvanların klinik ve laboratuvar bulgularının tamamının sağlıklı hayvanlar için bildirilen fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Hasta grubunda bulunan sığırların klinik muayenesinde tespit edilen iştahsızlık, durgunluk, öksürük, gözyaşı akıntısı, konjunktivalarda hiperemi, vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansında artış, rumen hareketlerinde azalma, burun akıntısı (seröz, seromüköz, müköz veya mükopulent), akciğerlerin oskültasyonunda patolojik seslerin alınması hastalıkta benzer bulguların görülebileceğini belirten literatür bildirimleriyle uyum içerisinde (2, 3, 4, 8, 29, 32, 35).

MDA kan plazmasında SOR'un hücre membranına verdiği hasar sonucu ortaya çıkmakta ve kan değerlerindeki artışı oksidatif stresin arttığının bir göstergesidir (29). Normal akciğerler SOR etkisini önlemek ve kompanse etmek için güçlü bir antioksidan mekanizmaya sahiptir. Kronik obstruktif pulmoner diseases (COPD)'li hastalarda lipid peroksidasyon yan ürünü olan 1-hydroxynonenol ile MDA miktarında artış tespit etmişlerdir. Bu artışın akciğer fonksiyonuyla negatif bir ilişki içerisinde olabileceğini açıklamışlardır (33). Bu çalışmada da hasta grubunda tespit edilen MDA düzeyinin kontrol grubunda tespit edilen

düzeiden istatistiksel olarak önemli derecede yüksek ( $P<0.001$ ) olduğu belirlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada (24), ileri derecede bronşit olan çocuklarda antioksidan enzimlerden GSH-Px aktivitesinde önemli artış olduğu, katalaz enzim aktivitesinin ise normal seviyede kaldığı saptanmıştır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (9). Kanda ölçülen GSH-Px ve SOD enzimleri vücudun SOR'a karşı koruyucu savunma sistemini oluşturan ve canlılarda stres göstergesi olarak bilinen enzimlerdir (29). GSH-Px düzeyi hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur. Oksidatif strese karşı en etkili antioksidan olan GSH-Px aktivitesindeki bu azalma, hidrojen peroksidin arttığının ve şiddetli hücre hasarına yol açtığına göstergesi olarak açıklanabilir. Ayrıca oksidatif stres direk olmasa da birçok olayda hastalığın şiddetini artıran sekonder faktör olarak etkilediğinden bu tip hastalıklarda tedavi planlanırken oksidatif stresin göz ardı edilmemesinin gerektiği düşünülmektedir.

Vitaminler serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltıp inaktif hale getirirler. Askorbik asit düzeyinin düşük olması tüm kronik yangısal hastalıklarda ve lipid peroksidasyonunun artmış olduğu durumlarda önemli

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hayvanların genel klinik muayene bulguları, MDA, glutatyon bazı antioksidan enzim, vitamin ve mineral madde düzeylerinin aritmetik ortalamaları ve gruplar arasındaki farkın önemi

Parametre	n	Kontrol Grubu ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ )	n	Hasta Grubu ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ )	istatistik önem kontrolü (T Testi)
<b>Klinik Muayene Bulguları</b>					
Vücut sıcaklığı (oC)	50	38.30 $\pm$ 0.05	50	40.01 $\pm$ 0.069	P<0.001
Kalp frekansı (adet/dakika)	50	72.12 $\pm$ 0.66	50	95.76 $\pm$ 1.87	P<0.001
Solunum frekansı (adet/dakika)	50	24.56 $\pm$ 0.54	50	42.24 $\pm$ 1.11	P<0.001
Rumen hareketi (adet/5 dakika)	50	8.84 $\pm$ 0.072	50	3.34 $\pm$ 0.14	P<0.001
<b>Antioksidan Enzim Düzeyleri</b>					
Malondialdehit (nmol/mL)	50	7.52 $\pm$ 0.49	50	18.61 $\pm$ 1.28	P<0.001
Glutatyon peroksidaz (U/g Hb)	50	25.49 $\pm$ 1.78	50	18.29 $\pm$ 1.62	P<0.001
Katalaz (K/g Hb)	50	24.84 $\pm$ 0.59	50	18.15 $\pm$ 0.69	P<0.001
Süperoksit dismutaz (U/g Hb mL-1)	50	0.20 $\pm$ 0.012	50	0.33 $\pm$ 0.017	P<0.001
Glutatyon (nmol/g Hb)	50	3.70 $\pm$ 0.22	50	3.80 $\pm$ 0.31	P>0.05
<b>Vitamin Düzeyleri</b>					
Vitamin A ( $\mu$ g/dL)	50	22.66 $\pm$ 0.72	50	12.77 $\pm$ 0.53	P<0.001
$\beta$ -karoten ( $\mu$ g/dL)	50	14.62 $\pm$ 1.16	50	3.59 $\pm$ 0.48	P<0.001
Vitamin C (mg/dL)	50	1.37 $\pm$ 0.08	50	0.91 $\pm$ 0.044	P<0.001
Vitamin E (mg/dL)	50	0.26 $\pm$ 0.076	50	0.16 $\pm$ 0.055	P<0.001
<b>Mineral Madde Düzeyleri</b>					
Çinko (ppm)	50	0.56 $\pm$ 0.04	50	0.47 $\pm$ 0.05	P>0.05
Bakır (ppm)	50	2.2 $\pm$ 0.08	50	1.12 $\pm$ 0.04	P<0.001
Selenyum (ppb)	50	111.60 $\pm$ 3.51	50	114.34 $\pm$ 5.32	P>0.05

rol oynar (11). Evcil hayvanların enfeksiyöz hastalıkları ve stres durumlarında (sıcak ve soğuk hava, transport, yetersiz beslenme, aşılama, parazitözler ile narkoz gibi cerrahi müdahaleler) vücut direncinin artırılması ve immun sistemin uyarılması için vitamin A ve E ile birlikte vitamin C uygulaması tavsiye edilmektedir. Akciğer ve gastrointestinal kanal enfeksiyonlarının kan plazması vitamin C düzeyinde azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (13, 17). Bu çalışmada A, C ve E vitamini ile  $\beta$ -karoten düzeylerinde kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak önemli azalmaların olduğunu ( $P<0.001$ ) tespit edilmesi literatür (11, 13, 17) bildirimleri ile uyum içerisinde.

Ruminantlarda eritrosit GSH-Px aktivitesinin kan Se düzeyinin iyi bir göstergesi olduğu ve GSH-Px aktivitesi ile kan selenyum konsantrasyonları arasında linear ilişki olduğu ifade edilmektedir (18). Se yetersizliğinde musküler dejenerasyon, üreme ve kan bozuklukları (Heinz-cisimciği anemisi) ile hastalıklara karşı direnç azalması görüldüğü bildirilmektedir (5, 26). Selenyumun beslenmedeki etkisi GSH-Px enziminin yapısında yer almasıyla izah edilebilmektedir (37). GSH-Px enzimi membran lipidlerinin bütünlüğünü korumak için hücrede peroksitlerin parçalanmasını kolaylaştırarak doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu önlemede rol oynar. Peroksitlerin parçalanmasındaki bozukluk dokuların tahribatına sebep olmakta ve eğer antioksidan olan vitamin E yetersizse yıkım daha fazla olmaktadır (16). Hoshino ve ark. (10)'ları beyaz kas hastalıklı buzağılarda serum selenyum düzeyleri ile kan GSH-Px aktivitesinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da hasta grubundaki hayvanların E vitamini ve Se değerleri ile birlikte GSH-Px enzim aktivitesinin düşük bulunması E vitamini ve Se değerleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Selenyum ve vitamin E'nin doku homojenatlarında, mitokondri ve mikrozomlarda lipid peroksidasyonunu engellediği bildirilmiştir (6). Selenyum, hücre membranlarında yer alan doymamış yağ asitleri ve sülfidril gruplarının oksidasyonuna neden olan hidrojen peroksidin katabolizmasında görev alan GSH-Px enziminin yapısına girer (27, 41). Vitamin E zincir şeklinde devam eden lipid peroksidasyonunu önlediğinden zincir kırıcı antioksidan olarak tanımlanmaktadır (15, 22). Vitamin C, vitamin E'nin antioksidan etkisini artırırken organizmada düzeylerinin azalmasını da önlemektedir (22, 28).

Bu çalışmada, eritrosit antioksidanları (CAT, GSH-Px, SOD), vitamin (A, C, E ve  $\beta$ -karoten) ile Cu mineralinin azalması ve plazmadaki MDA düzeylerindeki artışlar enzootik pnömonili sığırlarda oksidatif stresin geliştiğini göstermektedir. Bu enzimlerin aktivitelerinin azalması yüksek miktardaki SOR tarafından inaktivasyonundan ve yetersiz kalmasından kaynaklanmış olabileceği kanatine varılmıştır. Ayrıca zincir kırıcı antioksidanlardan

olan vitamin A, C, E ve  $\beta$ -karoten düzeylerindeki önemli azalmanın nedeni olarak bozulmuş olan oksidan dengeyi düzeltmek için yoğun kullanımları ve serum Cu düzeyindeki azalmanın ise antioksidan enzimlerin kofaktörü olarak kullanılması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, oksidatif stresin geliştiği enzootik pnömonili sığırlarda lipid peroksidasyon ve serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için A, C, E vitaminleri ve  $\beta$ -karoten ile Se ve Cu içeren yem katkı maddelerinin ilavesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, oksidatif stresin geliştiği enzootik pnömonili sığırlarda lipid peroksidasyon ve serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için A, C, E vitaminleri ve  $\beta$ -karoten ile Se ve Cu içeren yem katkı maddelerinin ilavesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

### Kaynaklar

1. Aebi H. Catalase in vitro. *Meth Enzym* 1984; 105: 121-6.
2. Aiello SE, Mays A. The Merck Veterinary Manual, Eighth Edition. Philadelphia: Merck and Company, 1998;17.
3. Aytuğ CN, Alaçam E, Görgül S. Sığır Hastalıkları, 2. Baskı. İstanbul: 1989; 179-84.
4. Batmaz H. Sığırların İç Hastalıkları. 2. Baskı. Bursa: F Özsan Mat San ve Tic Ltd Şti, 2010; 415.
5. Beck MA, Levander O, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr* 2003; 133: 1463-7.
6. Combs GF, Noguchi T, Scott ML. Mechanisms of action of selenium and vitamin E in protection of biological membrans. *Federation Proc* 1975; 34: 11.
7. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, Mccord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526- 45.
8. Gül Y, Dabak M, Kalender H, Kızıl O, Issi M. Enzootik pnömonili dana ve kuzularda amoksisilinle tedavi denemeleri. *Bültendif* 1999; 12: 12-5.
9. Horvath I, Donnelly L, Kiss A. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1042-6.
10. Hoshino Y, Ichijo S, Osame S, Takahashi E. Studies on serum tocopherol, selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in calves with white muscle disease. *The Japanese Journal of Veteriner Science* 1989; 51(4): 741-8.



11. Issi M, Gül Y. Evcil hayvanlarda vitamin C'nin önemi ve metabolizması. *FU Sağ Bil Derg* 2001; 15 (2): 423-30.
12. Issi M, Gül Y, Yılmaz S. Clinical, haematological and antioxidant status in naturally poxvirus infected sheep. *Rev Med Vet* 2008; 159 (1): 54-8.
13. Jagos P, Bouda J, Dvorak R. Ascorbic acid levels in cases of bronchopneumonia in calves. *Vet Med Paraha* 1977; 22 (3): 133-6.
14. Jensen R, Mockey DR. *Disease of Feedlot Cattle*. Third Edition: Philadelphia, Lea and Febiger, 1979; 65.
15. Karataş F, Tuğ T, Konar V. Aerosole maruz kalan işçilerde, serum antioksidan vitaminler (A, E, C), selenyum ve malondialdehit düzeyleri. *Torax Dergisi* 2008; 9 (1): 13-6.
16. Kayden HJ, Chow CK, Bjarnson LK. Spectrophotometric method for determination of tocopherol in red blood cells. *J Lip Res* 1973; 14: 533-40.
17. Kold E. Neuere Erkenntnisse zur bedeutung der askorbinsaeure für Haustiere und zu ihrer Anwendung in der Veterinaermedizin. *Tieraerztl Umschau* 1992; 47: 163-75.
18. Koller LD, South PJ, Exon JH, Whitbeck GA, Maas J. Comparison of selenium levels and glutathione peroxidase activity in bovine whole blood. *Canadian J Comp Med* 1984; 48(4): 431-3.
19. Kozat S. Geviş getiren hayvanlarda iz elementlerin önemi, gerekliliği ve noksanlıklarının etkileri. *YYU Sağ Bil Derg* 2006; 9 (2): 58-67.
20. Kyaw A. A simple colorimetric method for ascorbic acid determination in blood plasma. *Clin Chim Act* 1978; 86: 153-7.
21. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Bioch Bioph Res Com* 1976; 71 (4): 952-8.
22. Leung HW, Vang MJ, Mavis RD. The cooperative interaction between vitamin E and vitamin C in suppression of peroxidation of membrane phospholipids. *Bioch Bioph Acta* 1981; 664: 266-72.
23. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193 (1): 265-75.
24. Mallol J, Aguirre V, Espinosa V. Increased oxidative stres in children with post infectious bronchiolitis obliterans. *Aller Immunopathol* 2011; 39 (5): 253-8.
25. Matkovics B, Szabo I, Varga IS. Determination of enzyme activities in lipid peroxidation and glutathione pathways (in Hungarian). *Lab Diag* 1988; 15: 248-9.
26. Mckenzie RC, Rafferty TS, Beckett GJ. Selenium: an essential element for immune function. *Immunol* 1998; 19: 342-5.
27. Miller JK, Brzezinska-Slebodziska E, Madsen FC. Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *J. Dair Sci* 1993; 76(9): 2812-23.
28. Niki E, Saito T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C. *J Biol Chem* 1984; 259: 4177-82.
29. Ozyurt B, Iraz M, Koca K, Ozyurt H, Sahin S. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury in rats. *Mol Cel Bioch* 2006; 292: 197-203.
30. Ozyurt H, Pekmez H, Parlaktas BH, Kus I, Ozyurt B, Sarsılmaz M. Oxidative stres in testicular tissues of rats exposed to cigarette smoke and protective effects of caffeic acid phenethyl ester. *Assian J Androl* 2006; 8 (2): 189-93.
31. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of products of lipid peroxidation in biochemical systems. *Anal Biochem* 1966; 16: 359-64.
32. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. *Veterinary Medicine*. Tenth Edition: London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2008; 1017-44.
33. Rahman I, Van Schadewijk AA, Crowther AJ, Hiemstra PS, Stolk J, Macneew DE, Boer WI. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product is elevated in lung of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 490-5.
34. Sedlak J, Lindsay RHC. Estimation of total protein bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellmann's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25: 192-205.
35. Smith BP. *Large Animal Internal Medicine*. Fourth Edition: St Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2009; 160.
36. Southorn P. Free radicals in medicine II. Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 390-408.
37. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34 (3): 497- 500.

38. Suzuki J, Katoh NA. Simple and cheap methods for measuring serum vitamin A in cattle using only a spectrophotometer. Jpn Vet Sci 1990; 52 (6): 1282-4.
39. Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry. Second Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1976; 411.
40. Unlü M, Akkaya A. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. Sol Hast Derg 1999; 10: 207- 11.
41. Van Metre DC. Selenium and vitamin E. Food Animals Practice 2001; 17(2): 373-402.
42. Vural H, Uzun K, Erel U. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. Sol Hast Derg 1999; 10 (1): 77-83.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÖZÇELİK  
Fırat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek  
Yüksekokulu, PK 23119, Elazığ-TÜRKİYE  
Tel: +90 424 237 00 00  
Fax: +90 424 241 55 54  
e-posta: mehtapyo@hotmail.com,  
mozcelik@firat.edu.tr



## Three Emerging Vector-Borne Diseases in Turkey

Abdullah INCI, Alparslan YILDIRIM, Onder DUZLU

Vectors and Vector-Borne Diseases Implementation and Research Center, Erciyes University, Kayseri-TURKEY

**Summary:** Many vector-borne infections have already been described in the world and in Turkey so far most of these infections were also characterized with emerging and/or reemerging, zoonotic and contagious or no contagious features. Some insect-borne infections such as epizootic hemorrhagic disease, lumpy skin disease in cattle and also feline leishmaniosis in domesticated cats were reported in Turkey recently. In this mini review, it was aimed to give brief information about these three diseases.

**Key Words:** Epizootic hemorrhagic disease, feline leishmaniosis, lumpy skin disease

### Türkiye'de Yeni Ortaya Çıkmış Vektör-Kaynaklı Üç Hastalık

**Özet:** Bugüne kadar Dünya'da ve Türkiye'de arthropoda ile bulaşan çok sayıda hastalık tarif edilmiştir. Vektörlerle bulaşan hastalıkların çoğu yeni bir hastalık ve/veya belirli bir süreden sonra yeniden görünme özelliğinde, zoonoz ve bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan karakterlidirler. Türkiye'de sığırlarda yakın zamanda özellikle bazı sinek türleriyle nakledilen epizootik hemoraji infeksiyöz ve lumpy skin hastalıklarıyla kedilerde leishmaniosis rapor edilmiştir. Bu derlemede üç hastalık hakkında kısa bilgi verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Epizootik hemoraji, kedi leishmaniosis, lumpy skin

### Introduction

Most of the emerging and reemerging diseases are vector-borne, which have already been described in the world (17). In Turkey, almost more than 40 vector-borne diseases were recorded from human, animals and plants so far (16). Recently three vector-borne diseases such as epizootic hemorrhagic disease (36), lumpy skin disease (35) in cattle and feline leishmaniosis (14) in domestic cats were reported in Turkey. In this mini review, it was aimed to give brief information about these three diseases which have already been reported in cattle and cats.

### Epizootic Hemorrhagic Disease (EHD)

Epizootic Hemorrhagic Disease (EHD) is a *Culicoides*-borne and non-contagious disease of ruminants (21). The agent of EHD is a virus and is closely related to bluetongue virus (BTV) and is a member of the genus Orbivirus in Reoviridae family (22). The virus mainly causes severe disease in deer. However, the disease occurs less frequently in cattle and is transmitted by several *Culicoides* species such as *C. variipennis*, *C.*

*lahillieri*, *C. neveli*, *C. cornutus* and *C. schultzei* group midges to the susceptible hosts. *Culicoides* biting midges are true biological vectors of the disease (31). The disease has wide distribution in the world and occurs in North, Central and South America, Africa, South East Asia, Japan and Australia (21), and was seen in Israel recently (38).

In Turkey, the first EHD outbreak in cattle was reported in 2009 from western part of the country (36). The outbreak was observed in Muğla province in July 2007 and the cases were considered as EHD based on the clinical signs of the infected cattle. The clinical diagnosis of the infection was confirmed by laboratory analyses (36).

### Lumpy Skin Disease (LSD)

Lumpy skin disease (LSD) is another insect-borne and emerging viral disease of cattle. The agent is lumpy skin disease virus (LSDV) and is classified in the genus *Capripoxvirus* of Poxviridae family (8). The disease occurs in acute or subclinical forms in infected cattle herds in endemic areas and causes economically devastating losses in dairy industry (Figure 1).

Figure 1. Original photos from Prof. Dr. Veysi ASLAN



It was reported that the first LSD outbreak was described as a new skin disease and named as 'pseudo urticaria' of cattle by MacDonald in Zambia (Northern Rhodesia) in 1929 (23). In the following period, the disease spread to other southern African countries by the 1940s and was recognized as an infectious disease in 1943 (12, 37). LSD has currently pandemics on some parts of Africa continent (35).

The first LSD case outside of Africa was described in Kuwait in 1986 (26). Following this case, LSD outbreaks have been reported in some other Middle East Countries such as Lebanon in 1993, Yemen in 1995, United Arab Emirates in 2000, and Bahrain in 2003 (24). In addition, some LSD epidemics have already been reported in Egypt (1, 15), Saudi Arabia (26), Israel (7, 39) and in Sultanate of Oman (5). The disease was discussed in the sub-regional workshop on lumpy skin disease and other vector-borne diseases held in Larnaca, Cyprus on 28<sup>th</sup> February 2013 (25). In the Larnaca meeting, some reports on the epidemiology and vaccination of the disease and also vector control strategies from Middle East countries such as Egypt, Cyprus, Jordan, Palestinian Autonomous Territories, Lebanon and Israel were discussed (25).

Lumpy Skin Disease is transmitted mechanically via arthropod vectors. As a known stable fly and a cosmopolitan pest of livestock, *Stomoxys calcitrans* (20), some mosquitoes, *Aedes natrionus*, *Culex mirificens* (9), *Ae. aegypti*, (10, 11) and also some hard ticks, *Rhipicephalus (Boophilus) decoloratus*, *R. appendiculatus* and *Amblyomma hebraeum* have a transmission role in the epidemiology of LSD in the endemic areas (34).

In Turkey, first LSD outbreak in cattle was observed and described based on the clinical signs of infected cattle around Kahramanmaraş provinces particularly in Elbistan region and was also reported in ProMED database in August 2013 (2). In the following period,

the disease was confirmed in three outbreak cases (the first case in 2 September 2013 in Batman; the second case in 9 September 2013 in Kahramanmaraş; and the third case in 13 September 2013 in Hakkari) in 30 September 2013 by the Ministry of Agriculture in Turkey (2).

#### Feline Leishmaniosis (FL)

Leishmaniosis is a zoonotic vector-borne disease and is caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania* in humans or animals. All forms of the disease are transmitted by sand-flies in sub family Phlebotominae. The amastigote forms of the parasite are ingested with a blood meal, and proceed to divide in the vector gut and transform to promastigotes. The transmission of the pathogen is completed by the vector in three days following feeding. Almost 20 species of *Leishmania* infect humans and domesticated animals such as dogs, equines, sheep, goats, buffaloes, cattle and cats (3).

Leishmaniasis in domestic cats (*Felis catus domesticus*) has been sporadically reported in various parts of the world. *Leishmania venezuelensis* and *L. braziliensis* variants, *L. (Leishmania) mexicana*, *L. (Viannia) sp.*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) braziliensis* and *L. (L.) infantum* have been identified in cutaneous lesions in cats in Venezuela (6), in the USA (4), in Brazil (13, 28, 32, 33) respectively. *Leishmania (L.) infantum* was reported in some south Europe, countries such as France (27), Spain (19), and Italy (29) and also in Portugal (18). On the other hand, *L. (Viannia) braziliensis* has been described in Frence Guiana (30) recently.

In Turkey, first clinical feline leishmaniosis case caused by *L. infantum* has already been reported in Aydın province (14).

In conclusion, further molecular investigations are required for epidemiology of EHD and LSD in cattle and also feline leishmaniosis in Turkey.



## References

1. Ali AA, Esmat M, Attia H, Selim A, Abdel-Hamid M. Clinical and pathological studies on lumpy skin disease in Egypt. *Vet Rec* 1990; 127: 549-50.
2. Anon (2013): <http://www.promedmail.org>. Access date: 01.09.2013 and 12.11.2013.
3. Ashford RW. Leishmaniasis. Service MW. eds. In: *The Encyclopedia of Arthropod transmitted Infections of Man and Domesticated Animals*. CABI Publishing, Oxfordshire, UK, 2006; pp. 269-79.
4. Barnes JC, Stanley O, Craig TM. Diffuse cutaneous leishmaniasis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 416-8.
5. Body M, Singh KP, Hussain MH, Al-Rawahi A, Al-Maawali M, Al-Lamki K, Al-Habsy S. Clinico-histopathological findings and pcr based diagnosis of lumpy skin disease in the sultanate of oman. *Pak Ve J* 2012; 32(2): 206-10.
6. Bonfante-Garrido R, Meléndez E, Barroeta S, de Alejos MA, Momen H, Cupolillo E, McMahan-Pratt D, Grimaldi G Jr. Cutaneous leishmaniasis in western Venezuela caused by infection with *Leishmania venezuelensis* and *L. braziliensis* variants. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86 (2): 141-8.
7. Brenner J, Haimovitz M, Oron E, Stram Y, Fridgut O, Bumbarov V, Kuznetzova L, Oved Z, Wasserman A, Garazzi S, Perl S, Lahav D, Ederly N, Yadin H. Lumpy skin disease (LSD) in a large dairy herd in Israel, June 2006. *Isr J Vet Med* 2006; 61 (3-4): 73-7.
8. Buller RM, Arif BM, Black DN, Dumbell KR, Esposito JJ, Lefkowitz EJ, McFadden G, Moss B, Mercer AA, Moyer RW, Skinner MA, Tripathy DN. Poxviridae. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. eds. In: *Virus Taxonomy: Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*. Elsevier /Academic Press, Oxford, 2005; pp. 117-33.
9. Burdin ML, Prydie J. Observations on the first outbreak of lumpy skin disease in Kenya. *Bull Epizoot Dis Africa* 1959; 7: 21-6.
10. Chihota C, Rennie LF, Kitching RP, Mellor PS. Mechanical transmission of lumpy skin disease virus by *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Epidemiol Infect* 2001; 126: 317-21.
11. Chihota CM, Rennie LF, Kitching RP, Mellor PS. Attempted mechanical transmission of lumpy skin disease virus by biting insects. *Med Vet Entmol* 2003; 17: 294-300.
12. Davies FG. Observations on the epidemiology of lumpy skin disease in Kenya. *J Hyg Camb* 1982; 88: 95-102.
13. De Souza AI, Barros EM, Ishikawa E, Ilha IM, Marin GR, Nunes VL. Feline leishmaniasis due to *Leishmania amazonensis* in Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Vet Parasitol* 2005; 128: 41-5.
14. Gültekin M, Özensoy Toz S, Voyvoda H. Türkiye’de ilk klinik feline leishmaniosis olgusu. Onuncu Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi (Uluslararası katılımlı). Haziran 27-30, 2013; pp. 98-9.
15. El-Kholy AA, Soliman HMT, Abdelrahman KA. Polymerase chain reaction for rapid diagnosis of a recent lumpy skin disease virus incursion to Egypt. *Arab J Biotechnol* 2008; 11: 293-302.
16. İnci A, Yazar S, Tuncbilek AS, Canhilal R, Doganay M, Aydın L, Aktas M, Vatanserver Z, Ozdarendeli A, Ozbek Y, Yıldırım A, Duzlu O. Vectors and vector-borne diseases in Turkey. *Ankara Univ Vet Fak Derg* 2013; 60: 281-96.
17. İnci A, Düzlü Ö. Vektörler ve vektörlerle bulaşan hastalıklar. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2009; 6 (1): 53-63.
18. Maia C, Gomes J, Cristóvão J, Nunes M, Martins A, Rebêlo E, Campino L. Feline *Leishmania* infection in a canine leishmaniasis endemic region, Portugal. *Vet Parasitol* 2010; 174: 336-40.
19. Martin-Sanchez J, Acedo C, Munoz-Perez M, Pesson B, Marchal O, Morillas-Marquez F. Infection by *Leishmania infantum* in cats: epidemiological study in Spain. *Vet Parasitol* 2007; 145: 267-73.
20. Mellor PS, Jennings DM, Kitching P. Mechanical transmission of African swine fever virus and capripox virus by *Stomoxys calcitrans*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 844.
21. Mellor PS. Epizootic hemorrhagic disease. Service MW. ed. In: *The Encyclopedia of Arthropod transmitted Infections of Man and Domesticated Animals*. CABI Publishing, Oxfordshire, UK., 2006; pp. 174-176.
22. Mertens PPC, Maan S, Samuel A, Attoui H. Orbivirus, Reoviridae. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. eds. In: *Virus taxonomy, VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London, Elsevier/Academic Press, 2005; 466-83.
23. Mweene AS, Pandey GS, Sinyangwe P, Nambota A, Samui K, Kida H. Viral diseases of livestock in Zambia. *Jpn J Vet Res* 1996; 44 (2): 89-105.

24. OIE (2008): Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, Chapter 2.4.14, Lumpy Skin Disease. OIE, Paris.
25. OIE. Sub regional workshop on lumpy skin disease and other vector-borne diseases, final report. February 2013, Larnaca-Cyprus, 2013.
26. Ordner G, Lefevre PC. La dermatose nodulaire contagieuse des bovines. Etudes et sytheses de l'Institut d'Elevage et de Medicine Veterinarie Tropicale, Maison-Alfort, Paris, 1978; 92.
27. Ozon C, Marty P, Pratlong F, Breton C, Blein M, Lelievre A, Haas P. Disseminated feline leishmaniosis due to *Leishmania infantum* in Southern France. *Vet Parasitol* 1998; 75: 273-77.
28. Passos VM, Lasmar EB, Gontijo CM, Fernandes O, Degraive W. Natural infection of a domestic cat (*Felis domesticus*) with *Leishmania* (*Viannia*) in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst Oswaldo Cruz* 1996; 91: 19-20.
29. Poli A, Abramo F, Barsotti P, Leva S, Gramiccia M, Ludovisi A, Mancianti F. Feline leishmaniosis due to *Leishmania infantum* in Italy. *Vet Parasitol* 2002; 106: 181-91.
30. Rougeron V, Catzeffis F, Hide M, De Meeüs T, Banuls AL. First clinical case of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* in a domestic cat from French Guiana. *Vet Parasitol* 2011; 181: 325-28.
31. Ruder MG, Howerth EW, Stallknecht DE, Allison AB, Carter DL, Drolet BS, Klement E, Mead DG. Vector competence of *Culicoides sonorensis* (Diptera: Ceratopogonidae) to epizootic hemorrhagic disease virus serotype 7. *Parasite Vector*, 2012; 5 (236): 1-8.
32. Savani ES, de Oliveira Camargo MC, de Carvalho MR, Zampieri RA, dos Santos MG, D'Auria SR, Shaw JJ, Floeter-Winter LM. The first record in the Americas of an autochthonous case of *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum chagasi* in a domestic cat (*Felis catus*) from Cotia County, Sao Paulo State, Brazil. *Vet Parasitol* 2004; 120: 229-33.
33. Schubach TM, Figueiredo FB, Pereira SA, Madeira MF, Santos IB, Andrade MV, Cuzzi T, Marzochi MC, Schubach A. American cutaneous leishmaniasis in two cats from Rio de Janeiro Brazil: first report of natural infection with *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 165-7.
34. Tuppurainen ESM, Stoltz WH, Troskie M, Wallace DB, Oura CAL, Mellor PS, Coetzer JAW, Venter EH. A potential role for ixodid (hard) tick vectors in the transmission of lumpy skin disease virus in cattle. *Transbound Emerg Dis* 2011; 58: 93-104.
35. Tuppurainen ESM, Oura CAL. Lumpy Skin Disease: An Emerging Threat to Europe, the Middle East and Asia. *Transbound Emerg Dis* 2012; 59: 40-8.
36. Temizel EM, Yesilbag K, Batten C, Senturk S, Maan NS, Mertens PPC, Batmaz H. Epizootic Hemorrhagic Disease in Cattle, Western Turkey. *Emerg Infec Dis* 2009; 15 (2): 317-9.
37. Von Backstromm U. Ngamiland cattle disease: Preliminary report on a new disease, the aethiological agent being probably of an infectious nature. *J South Afr Vet Med Assoc* 1945; 16: 20-35.
38. Yadin HJ, Brenner J, Bumbrov V, Oved Z, Stram Y, Klement E, Perl S, Anthony S, Maan S, Batten C, Mertens PPC. Epizootic hemorrhagic disease virus type 7 infection in cattle in Israel. *Vet Rec* 2008; 162: 53-6.
39. Yeruham I, Nir O, Braverman Y, Davidson M, Grinstein H, Hymovitch M, Zamir O. Spread of lumpy skin disease in Israel dairy herds. *Vet Rec*, 1995; 137: 91-3.

**Corresponding Author:**

Prof. Dr. Abdullah INCI  
 Erciyes University  
 Vectors and Vector-Borne Diseases Implementation  
 and Research Center  
 Melikgazi, 38039 Kayseri- Turkey  
 E-Posta: ainci@erciyes.edu.tr



## Pregnancy Diagnosis in Goats By Ultrasonography

Sinem Özlem ENGINLER<sup>1</sup>, Kutlay GÜRBULAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul University, Avcılar Campus, 34320, Avcılar, Istanbul-TURKEY

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri-TURKEY

**Summary:** Ultrasonography is a technique commonly used in veterinary reproduction in species including goats. Pregnancy in goats can be detected as early as the 16th day post-breeding via transrectal way. However, because of the early embryonic losses, it is recommended to delay the transrectal examination until days 32-34 of gestation. Transabdominal (TA) ultrasonography for pregnancy diagnosis in goats can be preferred from the second trimester on because after this period the gravid uterus starts to descend into the cranio-ventral direction. The transrectal (TR) ultrasonography in this period becomes inadequate to distinguish the parts of the foetus. But it can still detect the pregnancy. By using the TA ultrasonography with 3.5mHz, fluid filled vesicles were observed approximately from 25 day onwards in goats. Transvaginal ultrasound scanning can be an early pregnancy diagnosis in goats approximately 7 weeks post mating. In conclusion, the TR can be considered superior to TA in small ruminants to detect the pregnancy as it leads 4-5 days earlier diagnosis in the TR way than the TA way. Pregnancy can be detected, using the TR ultrasonography after second trimester; but, as the gravid uterus descends cranio-ventral direction, it is difficult to distinguish the parts of the foetus. In this review, the ways of ultrasonography for pregnancy determination in goats were discussed.

**Key Words:** Goat, pregnancy determination, ultrasonography

### Keçilerde Ultrasonografi ile Gebelik Teşhisi

**Özet:** Ultrasonografi veteriner reproduksiyonunda keçileri de içeren türlerde sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Transrektal yolla keçilerde gebelik çiftleşmeden sonra en erken 16.günde saptanabilir. Ama keçilerde erken embriyonik ölümlerden transrektal muayene için dolayı gebeliğin 32-34. günlerine kadar beklenilmesi önerilir. Keçilerde transabdominal ultrasonografi (TA) ile gebelik teşhisi gebeliğin 2. yarısından sonra tercih edilebilir çünkü bu dönemden sonra gebe uterus cranio-ventrale doğru inmeye başlar ve transrektal ultrasonografi bu dönemde yavru kısımlarının ayırt edilmesinde yetersiz kalırken gebelik yine bu yolla da teşhis edilebilir. Keçilerde 3.5 mHz TA ultrasonografi ile içi sıvı dolu keseler yaklaşık 25 gün ve sonrasında rahatlıkla gözlemlenmiştir. Transvaginal ultrasonografi taraması keçilerde çiftleşme sonrasında yaklaşık 7.haftada erken gebeliğin teşhisine izin verebilir. Sonuç olarak, TR, TA'ya göre gebeliği 4-5 gün önceden teşhis etmeye izin verdiği için daha iyi olarak düşünülebilir. Gebelik, TR muayenesinde de teşhis edilebilir fakat gebe uterus cranio-ventrale indiğinden fôtusun kısımlarının ayırt edilmesi güçtür. Bu derlemede, keçilerde gebeliğin saptanmasında ultrasonografinin yolları tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik teşhisi, keçi, ultrasonografi

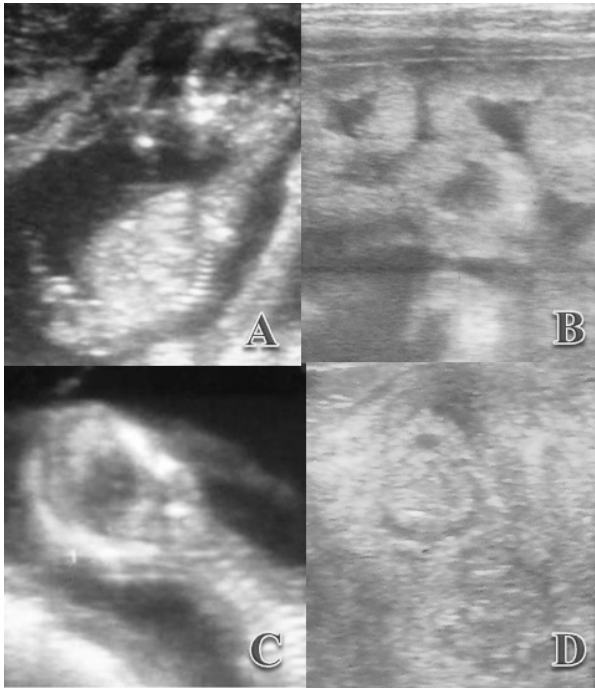
### Introduction

Pregnancy in a goat herd would require the farmer to consider some special animal expenses like feed, labour and labour management because pregnant animals may require special feed supplementation, extra care and special areas to shelter. Thus, with the special feed supplementantation, mortality due to metabolic diseases like pregnancy toxemia incidence can decrease (16).

Considerably, costs associated with diseases can be reduced. Moreover, pregnancy detection aids culling or rebreeding of barren does and provides a valuable tool for controlled breeding programs. In addition, the exact information about the stage of gestation could be effective on drying off the lactating animals for adequate period and to monitor females near birth

(13). Inability to detect early pregnancy can result in economic losses in milk and offspring production due to longer kidding intervals. Ultrasonography has been used in small ruminants to detect pregnancy. The Doppler system (42) based on the fetal circulation or fetal movements and A mode system (44) which detects tissue interfaces with different acoustic impedance can detect pregnancy during the second half of the gestation accurately.

Real-time (B-mode) ultrasonography has been available since the early 1980s. It is rapid, safe and practical to diagnose pregnancy in livestock. Improvement in small ruminants' ultrasonography techniques for detection of pregnancy is the priority for accurately managing reproduction. The present paper was aimed to review the best way for pregnancy diagnosis in goats by ultrasonography.



**Figure 1.** Foetus of a Saanen goat during pregnancy (A) (Enginler 2013). Placentome during pregnancy in a Saanen goat (B) (Enginler 2013). Foetal biparietal diameter in a Saanen goat foetus during gestation (C) (Enginler 2013). Postpartum uterine involution in a Saanen goat (D) (Enginler 2013).

### Ultrasonography

Ultrasound is defined as any sound frequency above the human ear range greater than 20,000 Hz. Sound waves in ultrasound devices are produced from the vibration of special crystals named “piezoelectric crystals” located in an ultrasound transducer. Vibration of these crystals was formed with the electric current pulses. A proportion of the sound waves reflected back to the probe is converted to electric current and leads to display an echo on the ultrasound screen. The transducer acts like both sender and receiver of the echoes.

These echoes shade like the tones of gray on the screen (31). Yet, ultrasound is a preferable tool as it is simple, reliable and invasive technique in small ruminants. Early pregnancy and embryo determination by ultrasonography in goats can be distinguished as echogenic areas in anechogenic regions. Besides, foetal vesicles, foetus, foetal organs and foetal movements, skull, foetal bones, ribs can be seen in advanced pregnancy (8). Ultrasonography can be applied via transrectally, transabdominally (transcutaneously) and transvaginally in goats. Linear, sector and convex probes can be used during ultrasonography with the frequency of 3.5-5-7.5 mHz as probe options in small ruminants.

#### 1)A-mode Ultrasonic Techniques

Ultrasound waves are reflected between different tissues to the transducers which converts the electrical energy in the form of audible or visual signals and sounds from tissues are shown as vertical deviations on a baseline on the screen (7, 23). Units with an oscilloscope display reflections as peaks or blips on the screen (11). These units are sensitive at a depth of 10 to 20 cm. The transducer can be placed in front of the udder while animal is at standing position (23). A-mode ultrasound has been reported to be reliable from 50 to 120 days of gestation in sheep and goats (43,44). Although A-mode is a quick, practical technique, it is not possible to evaluate the foetal number or viability with A-mode ultrasonography (15). Non-pregnancy is considered when the peaks are present only in the left half of the screen. When fluid-filled structure is observed, peaks can be able to visualise on the right half of the screen too (11). Accuracy was detected in a study (11) as 80-85% between 60-120 days of gestation.

#### 2)TM mode Ultrasonic Techniques

In this technique, horizontal scans are continuously analyzed with respect to time on a screen in which data can be obtained with an A-mode unit. Mobile structures can be displayed as oblique lines (graphs) and immobile structures can be displayed as direct lines on the screen (7). This tool includes an A-mode unit which is completed with an electronic system which allows to scan by time. During scanning, obtained images can be seen as a photo or can be printed on a paper strip in the form of perpetual motion type electrocardiography. The TM-mode recently has been used in cardiology, it can also be useful to obtain heart activities and to observe of the fetal movements in obstetrical ecography (7).

#### 3)Real-Time B-mode Ultrasonic Techniques

Real-time B mode ultrasonography was developed in Australia. In this method, the lines in A-mode can be displayed as points. The brightness of the points shows the severity of reflected sounds. Topographic acoustic cross section of the area can be obtained when the transducer was moved at intended plans (23). It produces two dimensional moving images of the uterus, foetal fluids, foetus, foetal heart beat and placentomes on the screen which can be photographed by a camera (7,23). Real-time B mode ultrasonography allows effective diagnosis, especially in obstetrics and gynaecology (12,34).

a)Transrectal Ultrasonography: The goat’s rectum can be manually emptied before the examination and ultrasonic coupling gel can be applied to the transducer face covered with a lubricated plastic sleeve before its introduction into the rectum. The transducer is then progressed cranially along the rectal floor to overlie the reproductive tract. Similar to



this transrectal technique, Gürbulak et al. (19) have used the extension rod with prob to detect postpartum uterine involution in Tuj Breed sheep. The transducer face must be pressed firmly against the rectal mucosa in order to facilitate the visualisation of the gestational sac properly. A straw bale can be located under the animal or abdomen can be pushed upwards manually to allow the foetus seen on the equipment's monitor. Santiago-Moreno et al. (38,39) have reported the earliest pregnancy period as 16th day of the gestation in goats via transrectal way. Singh et al. (41) have used 5mHz B-mode transrectal transducer for early pregnancy diagnosis and their accuracy was detected as 66% (4/6) from 17 to 19th days; 83% (5/6) from 21 to 23th days and 100% (6/6) from 24 to 26th days, respectively.

Amer (3) reported a small non-echogenic vesicle about 1 cm in diameter in the uterine lumen from  $19.5 \pm 0.3$  day onwards and the foetal heart beat was distinguished on day  $22.9 \pm 0.7$  by the same author using 6 mHz TR ultrasonography. Padilla-Rivas et al. (32) have reported that they predicted the pregnancy from day 21.9 onwards, using 7.5mHz linear array transducer transrectally in Boer goats. Four days later on day 26 the foetal heart beat was recognizable. Baronet and Vaillancourt (8) have reported that pregnancy could be diagnosed at the 20-30th gestation day by TR ultrasonography. Besides, Arthur et al. (6) have reported accurate detection of pregnancy after the 25th day of gestation transrectally in goats. In the TR ultrasonography, 3.5-5-7.5mHz transducers can be used properly and in early pregnancy detection, 7.5mHz transducer can be preferred. Gonzales-Bulnes et al. (18) recommended not to perform ultrasonography until the 32-34th days of gestation because of the early embryonic losses in goats. Garcia et al. (17) reported the accurate fetal number detection as the 45-50th gestational day. Placentomes can be detected by the TR ultrasonography, using a 5mHz linear probe between days 28 to 30 of gestation. They firstly appear as small echogenic areas on the surface of the endometrium, later as the gestational age increases the placentomes appear as cup-shaped, hyperechogenic structures with the concave surfaces (8-10,21). Authors (8,10,20,27,35,37) have reported that 3-5mHz transducers could be used to detect pregnancy in goats for either the TA and the TR ultrasonography. Some fluid filled compartments can be an evidence for pregnancy that can be observed a few days earlier by the TR ultrasonography than the TA ultrasonography (24). Hesselink and Taverne (22) have reported that foetus could not be observed using the TR ultrasonography in goats at day 30 of the gestation. Doize et al. (13) have reported that one main advantage of the TR approach in small ruminants was that no other special transducer was needed, a regular linear transducer could be used for

examination.

b)Transabdominal Ultrasonography: Transabdominal ultrasonography can be preferred from the second trimester (>50 days) for pregnancy diagnosis in goats because after this period the gravid uterus started to descend into the cranio-ventral direction and TR ultrasonography becomes inadequate in this period (15). The TA ultrasonography can be used on animals when they are in standing position or layed on their backs (dorsal recumbency) and well restrained. Area of scanning can be chosen as ventral abdominal wall just in front of the udder and may be necessary to be hair-shaved before the examination. Sufficient ultrasonic gel can be applied to the ventral abdomen to improve the image quality. In a study by Amer (4), the TA ultrasonography with a 3.5-5mHz sector-array transducer was used for early pregnancy detection in goats. Amer (3) has reported that with 3.5mHz TA ultrasonography, fluid filled vesicles were reliably spotted from  $24.7 \pm 0.4$  day onwards and fetal heart beats were first identified as late as  $27.0 \pm 0.6$  date of gestation. Padilla-Rivas et al. (32) have reported that they predicted the pregnancy from day 26.4 onwards, using 3.5mHz linear array transducer transabdominally in Boer goats, and the foetal heart beat was firstly observed on day 33.1 in their study. Buckrell (10) has reported that pregnancy could be diagnosed between the 25-30th gestation days transabdominally from inguinal region in Saanen goats. Küplülü et al. (26) have used 5mHz B-mode real time ultrasonography transabdominally in their study between the 15th and the 38th gestation days in Saanen goats and they found that the 25th gestation day is the most accurate period for pregnancy diagnosis transabdominally. They also found that early periods (the 15, 19 and 20th gestation days) were inaccurate for pregnancy diagnosis transabdominally because the uterus was still located in the pelvic canal. Enginler et al. (14) reported that transabdominal ultrasonography was more difficult to perform than transrectal ultrasonography when used to detect the biparietal diameter and fetal sex on weekly examinations from the 10th to the 14th weeks of gestation in Saanen goat fetuses.

c)Transvaginal Ultrasonography: Transvaginal probe is not often a preferable tool in field conditions as it is expensive. As it is well known, transvaginal probe can also be used in large animals for ovum pick-up procedures. Koker et al. (25) have preferred transvaginal ultrasonography because of the risk of haemorrhage and luminal wall injury during TR ultrasonography in Saanen goats' pregnancy detection. B-mode real time scanner attached to an annular array sector of 5-7.5 mHz multi-frequency transvaginal probe to predict the pregnancy in Saanen goats have reported by them. Transvaginal examinations were performed with the animal in the normal standing position, with gel lubricated probe



covered by a disposable sheath and cleaned with a chlorhexidine solution prior each examination. They have introduced the probe into the vagina firstly at a 45 degree angle upward and then forward straight cranially. Pregnancy could be diagnosed when the gestational sac was observed as a circular or an elongated anechoic structure ( $\geq 2$ cm in diameter) within the uterine cavity which was lining cranial to the urinary bladder. They found that transvaginal ultrasound scanning can diagnose early pregnancy in Saanen goats 7 week post mating. Aria et al. (5) have reported that transvaginal ultrasonography is easier than TA ultrasonography. They have found transvaginal ultrasonography was hygienic and safer than transrectal technique in small ruminants in their study conducted on 48 Massese sheep and on 3 goats.

#### 4) Doppler Ultrasonography

In Doppler ultrasonography, transducer emits ultrasound waves; motionless structures reflect the sounds at the same frequency, whereas moving organ like foetal heart and pulsatile arteries reflects the sound in different frequency and then determined frequency variations converted into the audible sounds (2,11). When an ultrasound beam encounters a moving object towards the transducer this is known as positive Doppler shift (31). An object travelling away from the transducer, it leads reduced frequency and named as negative Doppler shift (31). Pregnancy diagnosis with doppler ultrasonography can include movements as an indication of pregnancy such as foetal heart beat, foetal circulation and foetal movements (42-44). Foetal blood flow is the most diagnostic feature. Foetal pulse which is faster than maternal pulse or foetal movements are all positive criteria for pregnancy (28,29). Colour Doppler, Power Doppler and Pulsed Doppler Systems have been used in small ruminant practices. Umbilical cord vessels, caudal cava vein and ductus venosus of the foetus could be investigated with doppler ultrasonography (1,33, 36,40).

a) Transabdominal Doppler Ultrasonography: After shaving of the abdomen, the transducer can be applied in front of the udder. The examination can be performed on the standing doe. The lubricated probe can be applied to the skin in the inguinal region across the abdomen cranial to pelvic brim. The ideal time has been reported as between 40 and 75 days of gestation (23).

b) Transrectal Doppler Ultrasonography: Transrectal doppler technique is superior to external technique as it allows to identify early pregnancy. Its best use has been reported as between 35 and 40 days post-breeding. Transrectal doppler technique allows us to diagnose pregnancy earlier than A scan technique (30). But accurate detection of fetal load can be

difficult with doppler ultrasonography (23).

#### Conclusion

Ultrasonography is still a routinely used technique to diagnose pregnancy in goats. As it is practical, harmless, easy and reliable method; it is highly recommended under field conditions especially where immediate determinations are required. In conclusion, the TR can be considered superior to the TA in small ruminants to detect pregnancy 4-5 days earlier than the TA route. But because of the early embryonic losses in goats, transrectal ultrasonography can be repeated to confirm the pregnancy until the 50th day of gestation.

In the TR examination pregnancy can be detected after second trimester; but, as the gravid uterus descends cranio-ventral direction, it is difficult to distinguish the parts of the foetus. Transvaginal ultrasonography in goats can be effective for early pregnancy assessment. Further studies are needed to determine the effectiveness of transvaginal route in pregnancy diagnosis in goats.

#### References

1. Acharya G, Erkinaro T, Makikallio K, Lappalainen T, Rasanen J. Relationships among doppler-derived umbilical artery absolute velocities, cardiac function, and placental volume blood flow and resistance in fetal sheep. *Am J Physiol-Heart C* 2003; 286: 1266-72.
2. Allen WE, Meredith MJ. Detection of proegnancy in the bitch: a study of abdominal palpation, A-Mode ultrasound and Doppler ultrasound techniques. *J Small Anim Pract* 1981; 22: 609-22.
3. Amer HA. Determination of first pregnancy and foetal measurements in Egyptian Baladi goats (*Capra hircus*). *Vet Ital* 2008; 44 (2): 429-37.
4. Amer HA. Ultrasonographic assessment of early pregnancy diagnosis, fetometry and sex determination in goats. *Anim Reprod Sci* 2010; 117: 226-31.
5. Aria G, Shau Z, Botta R, Giuliotti L, Rota A. Transvaginal echographic approach to early pregnancy diagnosis in small ruminants. *Ann Fac Med Vet Pisa* 2004; 57: 99-105.
6. Arthur GH, Noakes DE, Pearson H, Parkinson T. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. England: WB Saunders Company Ltd, 1996.
7. Atmaca NS. *Diagnostik Ultrasonografi*. İkinci Baskı. Ankara: 1989.
8. Baronet D, Vaillancourt D. Pregnancy diagnosis in goats by echotomography. *Med Vet Du Oueb* 1989; 19 (2): 67-73.

9. Bretzlaff K, Edwards J, Forrest D, Nuti L. Ultrasonographic determination of pregnancy in small ruminants. *Vet Med* 1993; 88: 12-24.
10. Buckrell BC. Application of ultrasonography in reproduction in sheep and goats. *Theriogenology* 1988; 29: 71-84.
11. Dawson LJ. Pregnancy diagnosis in goats. Fourteenth Annual Goat Field Day. 1999; Langston University-Langston.
12. Dinç DA, Alaçam E. Evcil hayvanlarda ultrason ile gebelik teşhisi. *Türk Vet Hek Bir Vak Derg* 1990; 2 (5): 11-3.
13. Doize F, Vaillancourt H, Carabin H, Belanger D. Determination of gestational age in sheep and goats transrectal ultrasonographic measurement of placentome. *Theriogenology* 1997; 48: 449-60.
14. Enginler SÖ, Özdaş ÖB, Sandal Aİ, Arıcı R, Ertürk E, Mohammed IF, Çınar EM, Gündüz MC, Doğan N, Baran A. Accuracy of ultrasonographic diagnosis of sex and effect of sex and birth type on biparietal diameter of Saanen goat fetuses. *SGRJ* 2013; 28: 10-5.
15. Erdogan G. Ultrasonic assessment during pregnancy in goats-a review. *Reprod Domestic Anim* 2012; 47: 157-63.
16. Ford EJH. Pregnancy toxæmia. Martin WB. ed. In: *Diseases of sheep*. London: Blackwell Scientific Publications, 1983; pp. 147-51.
17. Garcia A, Neary MK, Kelly GR, Pierson RA. Accuracy of ultrasonography in early pregnancy diagnosis in the ewe. *Theriogenology* 1993; 39: 847- 61.
18. Gonzales-Bulnes A, Pallares P, Vazquez MI. Ultrasonographic imaging in small ruminant reproduction. *Reprod Domestic Anim* 2010; 45: 9-20.
19. Gürbulak K, Pancarcı ŞM, Güngör Ö, Cihan K, Oral H, Kırmızıgül AH, Kamiloğlu N, Karapehlivan M, Duygu K. Kış döneminde doğuran Tuj koyunlarında uterus involüsyon süresi ve subklinik hipokalseminin involüsyon süresi üzerine etkisi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2005; 11(1): 55-9.
20. Haibel GK. Real time ultrasonic fetal head measurement and gestational age in dairy goats. *Theriogenology* 1988; 30 (6): 1053-57.
21. Haibel GK. Use of ultrasonography in reproductive management of sheep and goat herds. *Vet Clin North Am* 1990; 6: 597-613.
22. Hesselink JW, Taverne MAM. Ultrasonography of the uterus of the goat. *Vet Q* 1994; 16 (1): 41-5.
23. Ishwar AK. Pregnancy diagnosis in sheep and goats. a review. *Small Ruminant Res* 1995; 17: 37-44.
24. Kaspar B. Ultraschalluntersuchung bei ziegen: eine zuverlässige methode zur trachtigkeitsfeststellung. *Der Ziegenzüchter* 1989; 5: 8-12.
25. Koker A, Ince D, Sezik M. The accuracy of transvaginal ultrasonography for early pregnancy diagnosis in Saanen goats: A pilot study. *Small Ruminant Res* 2012; 105: 277-81.
26. Küplülü Ş, Vural R, Aslan S, Salmanoğlu R, Kılıçoğlu Ç, İzgür H. Saanen ırkı keçilerde erken gebeliğin B-mode real time ultrasonografi ile tanısı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 1993; 40 (2): 220-30.
27. Lavoit MC, Taverna MAM, eds. The diagnosis of pregnancy and pseudopregnancy and the determination of foetal numbers of goats by means of real time ultrasound scanning. In: *Diagnostic ultrasound and animal reproduction*. Kluwer Academic Publishers, 1989; pp. 89.
28. Lindahl IL. Comparison of ultrasonic techniques for the detection of pregnancy in ewes. *J Reprod Fertil* 1969a; 18: 117-20.
29. Lindahl IL. Pregnancy diagnosis in dairy goats using ultrasonic Doppler instrument. *J Dairy Sci* 1969b; 52: 529-30.
30. Lindahl IL. Pregnancy diagnosis in ewe by intrarectal Doppler. *J Anim Sci* 1971; 32: 922-5.
31. Medan MS, Abd El-Aty AM. Advances in ultrasonography and its applications in domestic ruminants and other farm animals reproduction. *JAR* 2010; 1: 123-8.
32. Padilla-Rivas GR, Sohnrey B, Holtz W. Early pregnancy detection by real-time ultrasonography in Boer goats. *Small Ruminant Res* 2005; 58: 87-92.
33. Panarace M, Garnil C, Cane L, Rodriguez E, Medina M. Echo-Doppler ultrasonographic assessment of resistance and velocity of blood flow in the ductus venosus throughout gestation in fetal lambs. *Theriogenology* 2008; 70: 648-54.
34. Pierson RA, Kastelic JP, Ginther OJ. Basic principles and techniques for transrectal ultrasonography in cattle and horses. *Theriogenology* 1988; 29: 3-20.
35. Pieterse MC, Taverne MAM. Hydrometra in goats: Diagnosis with real time ultrasound and treatment with prostaglandins or oxytocin. *Theriogenology* 1986; 26: 813-21.

36. Reed KL, Chaffin DG, Anderson CF. Umbilical venous doppler velocity pulsations and inferior vena cava pressure elevations in foetal lambs. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 617-20.
37. Reichle JK, Haibel GK. Ultrasonic biparietal diameter of second trimester pygmy goat fetuses. *Theriogenology* 1991; 35 (4): 689-94.
38. Santiago-Moreno J, Gonzalez-Bulnes A, Garcia-Lopez M, Lopez-Sebastian A. Diagnostico precoz de gestaion y determinacion del numero de embriones mediante ecografia transrectal en la cabra. *ITEA* 1995a; 91A: 37-43.
39. Santiago-Moreno J, Gonzalez-Bulnes A, Garcia-Lopez M, Lopez-Sebastian A. Valoracion de estadios precoces de gestacion en oveja y cabra mediante ecografia transrectal. *Invest Agr* 1995b; 10: 53-61.
40. Serin G, Gokdal O, Tarimcilar T, Atay O. Umbilical artery doppler sonography in Saanen goat foetuses during singleton and multiple pregnancies. *Theriogenology* 2010; 74: 1082-87.
41. Singh NS, Awande PG, Mishra OP, Nema RK, Mishra UK, Singh M. Accuracy of ultrasonography in early pregnancy diagnosis in Doe. *Asian Aust J Anim Sci* 2004; 17 (6): 760-68.
42. Trapp MJ, Slyter AL. Pregnancy diagnosis in the ewe. *J Anim Sci* 1983; 57: 1-15.
43. Wani GM. Ultrasonic pregnancy diagnosis in sheep and goats. *World Rev Anim Prod* 1981; 17 (4): 43-8.
44. Watt BR, Anderson GA, Campell IP. A comparison of six methods used for detecting pregnancy in sheep. *Aust Vet J* 1984; 61: 377-81.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Sinem Özlem ENGİNLER  
İstanbul Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim  
Dalı Avcılar, 34320, İstanbul-Türkiye  
Tel: 0 212 473 70 70-17137  
E-posta: soapaydin@hotmail.com



## Köpek ve Kedilerde Cerrahi Yara Enfeksiyonu ve Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Musa KORKMAZ, Zülfikar Kadir SARITAŞ

*Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar-TÜRKİYE*

**Özet:** Bu derlemede, cerrahi yara enfeksiyonu ve cerrahide profilaktik antibiyotik kullanımı değerlendirilmektedir. Hayvanlarda cerrahi yara enfeksiyonları ciddi ekonomik kayıplara yol açan bir komplikasyondur. Operasyon yaraları organ ve dokuların, dışarıdaki kontaminantlarla direkt olarak temasına neden olarak, enfeksiyona neden olan bakterilerin içeri girmesini sağlamış olurlar. Etkili bir antibiyotik profilaksisi için, antibiyotiklerin operasyon boyunca bölgeyi kontamine eden patojen mikroorganizmaları öldürmek ve üremesini engellemek için operasyon bölgesinde yeterli konsantrasyonlarda bulunması gerekir. Profilaktik olarak antibiyotik uygulanması cerrahi yara enfeksiyonu insidensini azaltmasına rağmen, uygun olmayan antibiyotiğin kullanılması gereksiz masraflar, antibiyotik direncinin artması ve süperenfeksiyonlarla sonuçlanır. Sonuç olarak, cerrahi yara enfeksiyonlarından korunmada, cerrahi asepsiye ve profilaktik olarak uygun antibiyotiğin kullanılmasına sadık kalmanın oldukça önemli olduğu kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal profilaksi, cerrahi yara, enfeksiyon, kedi, köpek

### Surgical Wound Infection and Prophylactic Antibiotic Use in Dogs and Cats

**Summary:** In this review, surgical wound infection and the use of prophylactic antibiotics in surgery have been evaluated. Surgical wound infections are the complications that cause serious economic losses in animals. Operation wounds facilitate the entering of infectious bacteria into the body through direct contamination of organ and tissue with the contaminants outside. For an effective antibiotic prophylaxis, antibiotics must be present in sufficient concentrations in operation side to prevent the proliferation of microorganisms and kill those that contaminate the area during the operation. Although prophylactic administration of antibiotics reduces the incidence of surgical wound infections, improper use of antibiotics leads to unnecessary expenses, resulting in increased antibiotic resistance or superinfections. As a result, it is concluded that surgical asepsis and the use of appropriate antibiotics prophylaxis are very important for the prevention of surgical wound infections

**Key Words:** Antimicrobial prophylaxis, cat, dog, infection, surgical wound

### Giriş

Cerrahi yara enfeksiyonu; patojen bakterilerin operasyon bölgesine girmesi ve metabolik aktivitelerini göstermesi sonucu ortaya çıkan fizyopatolojik bir süreçtir. Genellikle operasyondan sonraki 5-10. günlerde ortaya çıkar. Ancak, nadiren de olsa daha erken ya da 2 yıl gibi çok geç dönemlerde de görülebilir (5).

Hayvanlarda cerrahi yara enfeksiyonları ciddi ekonomik kayıplara yol açan bir komplikasyondur. Cerrahi yara enfeksiyonlarından korunmada, cerrahi asepsiye ve profilaktik olarak uygun antibiyotiğin kullanılmasına sadık kalmak oldukça önemlidir (9,34). İnsan ve hayvanlara profilaktik olarak antibiyotik uygulaması oldukça sık kullanılmaktadır (2,8). Profilaktik olarak antibiyotik uygulanması cerrahi yara enfeksiyonu insidensini azaltmasına rağmen, uygun olmayan antibiyotiğin kullanılması gereksiz masraflar, antibiyotik direncinin artması ve süperenfeksiyonlarla

sonuçlanır (2,8,9,33). Terapatik ve profilaktik olarak antibiyotikler seçilirken, bölgedeki bakteri florası, antibiyotiklerin hedef dokudaki konsantrasyonları, bakteriyel direnç şekilleri, ilaç farmakokinetiği, farmakodinamiği, kültür ve duyarlılık test sonuçları bilinmelidir (33,34).

Görünüşte temiz bir operasyon yarasından postoperatif süreçte bir akıntının gözlenmesi veteriner cerrahları endişelendirir ve hayvan sahiplerinin endişelenmesine neden olur. Aseptik cerrahi tekniklerinin yüksek standartlarda tutulduğu, operasyon boyunca devam ettirildiği operasyonlardan sonra enfeksiyon yaygın bir durum değildir (24). Eugster ve arkadaşları (10), kedi ve köpeklerde cerrahi yara enfeksiyonu oranını %5.8 olarak bildirirken, Nicholson ve arkadaşları (21) %5.9, Brown ve arkadaşları ise bu oranı %5.5 olarak bildirmişlerdir (6).

Profilaktik antibiyotik kullanımı, yüksek aseptik standartlarla birlikte postoperatif enfeksiyonun önlenmesi veya azaltılmasına katkıda bulunur, fakat uygun preoperatif planlamanın, iyi vaka seçiminin, mükemmel bir cerrahi tekniğin ve düzgün bir



postoperatif bakımın yerini alamaz (9).

### **Cerrahi Yara Enfeksiyon Gelişmesinde Etkili Olan Faktörler**

Yara çevresindeki dokunun bir gramında 105 adetten az sayıda bakteri bulunuyorsa, kontaminasyona rağmen enfeksiyon gelişmez. Çünkü makrofaj ve polimorf nükleer lökosit gibi immun sistemin koruyucu mekanizmaları, bu sayıdaki bakteriyi tahrip ederler. Ama vücudun savunması, lokal ya da sistemik nedenlerle bozulursa, az sayıda bakteri dahi enfeksiyon gelişmesine yol açabilir (5). Operasyon yaralarının önemli kontaminasyon kaynakları hastanın derisi ve operasyon ekibidir (4).

### **Hastaya Ait Risk Faktörleri**

Operasyon öncesi ve sırasında bakımın çeşitliliği kadar, hastaya bağlı çeşitli faktörler de küçük hayvanlarda postoperatif yara enfeksiyonu için risk faktörü olarak belirlenmiştir (9). Operasyonun sonunda yaranın durumu ve kontaminasyonun derecesi postoperatif enfeksiyon için başlıca belirleyicidir. Yara kontaminasyonun artması ile enfeksiyon riski de artar ancak aynı yara kategorisi içerisinde farklı operatif prosedürlere bağlı olarak enfeksiyon oranlarında geniş bir varyasyon olduğu için, tek başına yara kategorisi baz alınarak risk gruplandırması yapmak genel olarak yetersiz kabul edilir (10,24). Dokunun travmatik şekilde tutulması, çok fazla elektrokoter kullanımı, dikiş materyalinin iyi seçilmemesi ve yetersiz hemostasis enfeksiyona karşı doku direncinin azalmasına yol açan faktörlerdendir (24). Operasyondan önce kılların tıraş edilme zamanı, operasyon süresi, perioperatif süreçte uygun antibiyotik kullanımı, anestezi süresi (3) abdominal dren kullanımı gibi faktörlerde operasyon yarası enfeksiyonu gelişmesinde etkilidir (21,22). Aynı zamanda, yanlış beslenme, aşırı kilo, yaşlılık, diabetes mellitus, immunsupresif tedavi, hipoksi, hipotansiyon ve operasyon bölgesinden uzak bir bölgede herhangi aktif bir enfeksiyon varlığı cerrahi yara enfeksiyonunun gelişmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (10,24).

Operasyonun süresinin uzamasıyla, postoperatif yara enfeksiyonu arasında doğru orantı bulunmaktadır. Postoperatif yara enfeksiyonu oranı, operasyon süresi 90 dk olan hayvanlarda, 60 dk olanlara göre iki kat daha fazladır ve geçen her bir saat enfeksiyon oranını ikiye katlar (6,9). Propofol ile anestezi altına alınan hayvanlarda, temiz yaralarda postoperatif dönemde yara enfeksiyonu gelişme olasılığının 3.8 kez daha arttığı bildirilmiştir (13). Beal (3), köpeklerde hipoterminin cerrahi yara enfeksiyonu oranını hafifçe arttığını bildirmiştir.

### **Operasyon Yarasına Bağlı Faktörler**

Bütün cerrahi yaralar kontaminedir ancak bütün cerrahi yaralarda postoperatif olarak enfeksiyon gelişmez. Bakterilerin bir yarayı enfekte edebilmesi,

bakterilerin yaradaki kontaminasyon düzeyine bağlıdır. Buna ek olarak bütün bakteriler aynı patojeniteye ve virulense sahip değildir. Çoğu bakteri, kendisini fagositoza karşı çok duyarlı yapan ince kapsüle sahiptir (*Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* gibi) (9).

Operasyon yarasında enfeksiyon oluşmasına bağlı olarak, yara iyileşme süreci de etkilenir. Bölgede kan pıhtısının, iskemik doku, sıvının biriktiği boşlukların ve yabancı cisimlerin varlığı yara iyileşmesinin yangısal evresinin uzamasına yol açar. Bu faktörler aynı zamanda normal savunma mekanizmasını baskılar ve sonradan enfeksiyon oluşması için gerekli olan bakterilerin sayısının artmasına neden olur (24,30). Buna ek olarak vücut boşluklarındaki sıvı ve serum, fagositozisi inhibe ettiğinden dolayı enfeksiyon olasılığını artırır (9).

Yarada ölü doku, silah mermisi, metal, taş, toprak, cam gibi yabancı cisimlerin bulunması enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırır ve iyileşmeyi geciktirir. Bu nedenle yaralarda bulunan her çeşit yabancı cismin uzaklaştırılması için, yaranın bol serum fizyolojikle yıkanması gerekir (5,24).

Yara bölgesinde şekillenen hematoma veya ölü boşluk, enfeksiyon gelişmesine çok uygun ortam hazırlarlar. Operasyon sırasında ve bitiminde dikkatli bir hemostaz yapılmalı, ölü boşluklar drenle boşaltılmalı ve dren, ensizyon dışında ikinci bir ensizyondan dışarı alınmalıdır. Eğer dren, ayrı bir ensizyondan dışarı alınmışsa enfeksiyon riski artmaktadır (5).

İpek, polyester, pamuk ve keten gibi mult filament dikiş iplikleri, naylon ve polipropilen gibi monofilament ipliklere göre, daha yüksek oranda enfeksiyona neden olmaktadır. Çünkü, bu ipliklerin örgüleri arasındaki küçük boşluklar, mikroorganizmaların yerleşmesi için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Ayrıca monofilament iplikler, en az düzeyde doku reaksiyonuna neden olduğundan, enfekte yaralar için de en uygun dikiş materyalleridir. Özellikle derinin kapatılmasında da paslanmaz çelikten yapılmış cilt staplerinin kullanılması, enfeksiyon riskini en aza indirmektedir (5,24). Dikiş materyalleri absorbe edilene kadar vücut tarafından yabancı cisim gibi algılandığından dolayı vücut içinde dikişler ve ligatürler en küçük şekilde düğümlemeli ve dokuya uygun en küçük numara seçilmeli ve dikiş materyalleri çok az doku reaksiyonu doğurmalı ve dokuları iyi bir şekilde birbirine yaklaştırarak yeterli hemostazı sağlamalıdır (24).

### **Aseptik Tekniğin Cerrahi Yara Enfeksiyonundaki Rolü**

Aseptik cerrahinin temel prensipleri; cerrahin ellerinin ve operasyon bölgesinin dezenfeksiyonu, operasyonda kullanılacak aletlerin sterilizasyonu ve steril hasta örtülerinin ve operasyon önlüklerinin kullanılmasıdır. Operasyon sonrası gelişebilecek



herhangi bir cerrahi yara enfeksiyonundan korunmak için bu kurallara uymak gerekmektedir (24).

#### a) Operasyon Bölgesinin Dezenfeksiyonu

Operasyon bölgesinin antisepsisinin amacı bölgedeki bakterilerin etkisiz hale getirilmesi veya öldürülmesi ve postoperatif enfeksiyon riskinin azaltılmasıdır. Kontaminasyonun devamlı kaynağı hastanın derisidir. Derinin yüzeyi ve eklemleri geçici ve kalıcı bakterilerin, özellikle de *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve gram negatif enteriklerin bölgeye tutunmasını sağlar. Preoperatif olarak operasyon bölgesinin hazırlanması örneğin kılların tıraş edilmesi, bölgenin antiseptiklerle muamele edilmesi, derideki bakterilerin sayısını azaltır ve operasyon yarası enfeksiyonu gelişme riskini düşürür (16). Antiseptiğin operasyon bölgesindeki ve operatörün elindeki bütün bakterileri uzaklaştırması beklenemez. Bir çalışmada, %70'lik etanol ve %1.5'lik iodin karışımı deriye sürülerek 30 sn beklenildiğinde, deri üzerindeki yaklaşık bakteri sayısının %95 azaldığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada toplam bakteri popülasyonunun yaklaşık %20'sinin kıl foliküllerinde, yağ bezlerinde, çatlaklarda ve süperfisyal epitelyumun yağ örtüsünde kaldığı aktarılmaktadır (24). İn vitro ve in vivo çalışmalar iodoforun *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Escherichia coli*'ye karşı etkili olduğunu göstermektedir (11).

İnsan elinin normal yerleşik bakteriyel florası tırnakların arasındaki boşluklarda yoğunlaşmıştır. Bu bakteriler primer olarak koagülaz-negatif *Staphylococcus* spp. ve aerobik ve aneorobik difteroidlerdir ve insanlarda prostetik operasyonların dışında nadiren cerrahi enfeksiyonlara karışırlar. Kedi ve köpeklerdeki bu bakterilerin cerrahi yara enfeksiyonundaki rolü belli değildir. Steril koşullar altında bir operasyon için mutlaka tırnakların arası, eller dirseklere kadar cerrahi bir scrubla fırçalanmalı ve yıkanmalıdır. Bu işlem için en çok klorheksidin, iodofor ve heksaklorofen önerilmektedir (24).

#### b) Operasyon Ekibinin Sterilizasyonu

Operasyondan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlarda, operasyon ekibi önemli bir kontaminasyon kaynağıdır. Bu yolla bulaşmanın önlenmesi için, bazı kurallara uyulması zorunludur. Operasyon bölgesinde endojen ya da eksojen kaynaklı bakteriler, enfeksiyona neden olmaktadır. Eksojen kontaminasyon; asepsiye yeterince uyulmamasından, operasyon ekibinin el ve ön kol antisepsisinin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır (5).

Operatörün elinin tamamen steril yapılması mümkün değildir. Eller ve dirsekten itibaren kollar, tekniğine uygun şekilde ve yeterli süre antiseptik solüsyonlarla fırçalanmalı ve temizlenmelidir. Yıkamada amaç, deriden mikroorganizmaların mümkün olduğunca azaltılmasıdır. Ancak deriye zarar vermeden bakterilerin tümünü ortadan kaldırma olanağı

bulunmamaktadır (5).

Bilings ve arkadaşları (4), 720 kedi ve köpekte bariyer materyali olarak su geçirmez kumaş veya pamuk muslin kullanımının operasyon yarası enfeksiyonu oranına etkisini araştırmışlardır. İlk grupta kısırlaştırma (kastrasyon) operasyonları yapılmış ve bariyer materyali olarak pamuk kullanılan 200 olgunun 4'ünde (%2) ve tek kullanımlık bariyer materyali kullanılan 200 olgunun 7'sinde (%3.5) operasyon yarası enfeksiyonu gelişmiştir. Diğer grupta elektif eklem cerrahisi (ön çapraz bağ onarımı, patella luksasyonu onarımı ve osteokondritis lezyonlarının küretajı) gerçekleştirilmiş, burada bariyer materyali pamuk kullanılan 100 olgunun 2'sinde ve tek kullanımlık pamuk muslin kullanılan 100 hayvanın 5'inde operasyon yarası enfeksiyonu tespit edilmiştir. Son grupta ise laparotomi gerçekleştirilmiş. Bariyer materyali olarak pamuk kullanılan 60 olgunun 5'inde (%8.3) ve tek kullanımlık bariyer materyali kullanılan 60 olgunun 4'ünde (%6.7) operasyon yarası enfeksiyonu gelişmiştir. Bu çalışmada bütün gruplarda profilaktik olarak antibiyotik uygulanmıştır.

#### c) Operasyon Aletlerinin Sterilizasyonu

Operasyon aletleri, fiziksel ve kimyasal yöntemlerle sterilize edilirler. Genellikle aletlerin sterilizasyonu, basınçlı buhar kazanlarında (otoklav) yapılmaktadır. Yüksek ısıda zarar gören optik aletler ile plastik ve lastik materyal, etilen oksitle sterilize edilir. Hangi yöntemle olursa olsun, cerrahi yara enfeksiyonunun gelişmemesi için, sterilizasyon işleminin kontrolünde indikatörler kullanılmalıdır (5).

#### d) Operasyon Salonunun Sterilizasyonu

Yara enfeksiyonlarında, operasyon salonu havasındaki mikroorganizmalar en önemli faktörlerden birisidir. Bunların kaynağı, toz ve insan epitel hücreleridir. Buradaki en önemli partikül kaynağı insandır. Bu nedenle, operasyon salonundaki insan sayısı ve personel giriş çıkışı en aza indirilmelidir. Ayrıca operasyon salonu, hayvanların muayenesi ya da sağaltımları amacıyla kullanılmamalıdır. Operasyon salonunda ilk olarak ortopedi, daha sonra kontamine operasyonlar yapılmalıdır. Kirli işlemler, ayrı bir odada yapılmalıdır (5).

#### Proflaktik Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik profilaksisi; operasyon sırası ve sonrasında enfeksiyon riskine karşı antibiyotiklerin uygulanmasıdır (9,12,23). Antibiyotik profilaksisinde endikasyonları etkileyen faktörler; ensizyon bölgesi, operasyonun uzunluğu ve tipi, implant yerleştirilmesi, hastanın genel sağlık durumu ve bölgenin kontaminasyon düzeyidir (12,15,23).

Genel bir kural olarak antibiyotikler temiz operasyonlarda profilaktik olarak nadiren kullanılırlar ancak kirli operasyonlarda daima kullanılırlar. Enfeksiyonun geliştiği olgularda, antibiyotikler

profilaksidendahaziyadesağaltımamacıyla kullanılırlar. Aynı zamanda antibiyotikler temiz kontamine ve kontamine operasyon yaralarında enfeksiyondan korunmak amacıyla uygulanırlar. Profilaktik kullanım için seçilen bir antibiyotik; mikroorganizmalara karşı oldukça etkili olmalı, operasyonun başlangıcında ve operasyon boyunca operasyon bölgesindeki dokuda etkili konsantrasyonda bulunmalı, operasyondan 2 saatten daha önce verilmemiş olmalı, en az 16 saat devam edilmeli ve operasyondan sonra 48 saatten daha fazla kullanılmamalıdır. Son kural olarak intestinal cerrahi öncesinde bir gün önceden oral antibiyotik uygulamasına başlanmalıdır (24).

Etkili bir antibiyotik profilaksisi için, antibiyotikler operasyon boyunca bölgeyi kontamine eden patojen mikroorganizmaları öldürmek ve üremesini engellemek için operasyon bölgesinde yeterli konsantrasyonlarda bulunması gerekir (1,2,25,26,28). Küçük hayvanlarda gerçekleştirilen operasyonlar sırasında operasyon yarası enfeksiyonundan yaygın olarak *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli* ve *Pasteurella spp.* (Özellikle kedilerde) sorumludur (15). Çoğu üçüncü ve dördüncü kuşak sefosalporin, operasyon yarası enfeksiyonlarını oluşturan bakterilere (*Staphylococcus spp.* gibi) karşı sefazolinden daha az etkiye sahiptirler (31). Sefazolin intravenöz (İV) olarak 20-22 mg/kg dozunda uygulandığında, yara kontaminasyonundan sorumlu bakterilerin üremesini önlemek için çoğu dokuda yeterli konsantrasyonlara erişebilir. Bakterilerde direnç gelişmesinin önüne geçmek için cerrahi profilakside, terapatik amaçlı daha yeni geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımından kaçınmak gerekir (1,31).

Eğer antibiyotiğin dokudaki yarı ömrü veya dozu çok düşükse antibiyotik profilaksisi başarısız olabilir. Profilaksi için antibiyotik uygulama zamanı ve dozu belirlenirken, ilacın operasyon bölgesindeki konsantrasyon-zaman profili göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, 12 köpekte ön bacak amputasyonu sırasında, operasyonun başlangıcında sefazolin (40 mg/kg, İV, bolus) ve gentamisin (4 mg/kg, İV, bolus) uygulanmış ve daha sonra değişik zamanlarda bu ilaçların serum ve operasyon bölgesindeki dokuda konsantrasyonlarını karşılaştırılmıştır. Sefazolinin serum ve dokudaki konsantrasyonları birbirine paralel olarak hızlı bir şekilde dengelendiği, gentamisinin serumdaki dokuya transferinin çok değişik olduğu ve altı köpekten üçünde serum ve doku konsantrasyonları arasındaki dengelenmenin hafif geciktiği bildirilmiştir (25).

Profilaktik olarak antibiyotik kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır ancak kedi ve köpeklerde ileriye yönelik klinik çalışmalarda, profilaktik antibiyotik kullanımının etkinliğini hala bir soru olarak kalmaktadır.

Bir çalışmada, köpek ve kedilerde yapılan çeşitli temiz cerrahi girişimlerden önce ampisilin verilmiş, kontrol ve sağaltım grupları arasında enfeksiyon oranı bakımından istatistiksel olarak bir farklılık görülmemiştir. Ampisilin verilen 64 hayvanın birinde enfeksiyon gelişmiş, kontrol grubundaki 64 hayvanın hiç birinde enfeksiyona rastlanılmamıştır. Diğer bir çalışmada ise, köpeklerde prokain penisilin (İntramuskuler (İM) olarak) ve kristalize sodyum penisilin (İV ve lokal olarak) kırık onarımının başlangıcında kullanılmış. Kontrol grubunda 30 köpeğin ikisinde açık yara enfeksiyonu gelişmiş, penisilin verilen 30 köpeğin hiçbirinde enfeksiyon şekillenmemiştir (24).

Günümüzde en çok intravenöz tek doz antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmektedir. Ünsaldı ve Günay (29), köpeklerde yaptıkları deneysel bir çalışmada, enterotomi ve gastrotomi operasyonlarından bir saat önce İV yolla uyguladıkları tek doz ceftazidimide'in operasyon sonrası gelişebilecek enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı oluşan komplikasyonları önlemede yeterli olduğunu vurgulamaktadırlar.

Temiz cerrahi girişimlerde koruyucu olarak antibiyotik kullanılması tartışmalıdır. Hosgood (14), torakolumbar laminektomi operasyonu geçiren 264 köpeğin 46'sında operasyon öncesi, 132'sinde ise operasyon sonrası çeşitli antibiyotikler uygulayarak, hem preoperatif hem de postoperatif dönemde antibiyotik kullanımının yara komplikasyonu insidansını etkilemediğini bildirirken, Brown ve ark. (6), temiz cerrahi girişimlerde yalnızca postoperatif dönemde antibiyotik uygulanan hayvanlarda, antibiyotik kullanılmayanlardan, yaklaşık olarak iki kat fazla enfeksiyon geliştiğini tespit etmişlerdir.

#### **Profilaktik Antibiyotik Kullanımının Zamanlaması**

Profilaktik antibiyotikler esizyon esnasında serum ve dokularda etkin konsantrasyonda bulunacak şekilde uygun doz ve zamanda verilmelidir. Bu amaçla kullanılan antibiyotiklerin operasyondan kısa zaman önce ya da operasyon sırasında verilmesi önerilmektedir. Antibiyotiklerin doğru zamanda verilmesi ile periferik dokuya geçen ve esizyon esnasında yara sıvısında yeterli konsantrasyona ulaşan antibiyotikler, olası bakteriyel invazyon durumunda bakterisidal etki göstererek enfeksiyon gelişimini önlemektedir (28).

Bir çalışmada, kontaminasyon sırasında veya hemen öncesinde antibiyotik uygulandığında enfeksiyon gelişme oranında çok büyük bir azalma olduğunu belirtilmiştir. Buna ek olarak kontaminasyondan üç saat sonra sistemik olarak antibiyotik uygulamasının yararı olmadığını bildirilmiştir. Bu yüzden, operasyonun tamamlanmasından sonra profilaktik antibiyotik uygulamasının enfeksiyondan korunmada yararı olmayacaktır. Operasyon süresi 90 dakikadan

daha uzun süren cerrahi olgularda profilaktik antibiyotik uygulaması her 1-3 saatte tekrarlanmalıdır (genellikle iki saatte bir sefazolinle) (15). Rosin ve ark. (26) köpeklerde yaptıkları bir çalışmada, sefazolinin operasyon bölgesi ve serumdaki konsantrasyonları ile antibakteriyel aktivitesi değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, operasyonun başlangıcında (20 mg/kg İV bolus şeklinde) ve bu uygulamadan altı saat sonra (20 mg/kg subkutan (SC) olarak) ikinci doz sefazolin uygulanmış. Hem ilk doz hem de ikinci doz sefazolin uygulamasından sonra değişik zamanlarda kan ve operasyon bölgesindeki dokudan ve sıvıdan örnekler alarak, sefazolinin serum ve dokuda konsantrasyonlarını değerlendirilmiştir. Sefazolinin

operasyon bölgesindeki konsantrasyonunun 4 µg/ml olduğunu ve bu konsantrasyonda in vitro şartlar altında üretilen *Stafilokok*'ların %100'nün ve *E. coli*'nin %80'inin üremesini durdurduğu tespit edilmiştir. İV ve SC sefazolin uygulamasından sonra, ilacın operasyon bölgesindeki konsantrasyonlarının hızlı bir şekilde eşitlendiği ve İV ve SC ilaç uygulamasından sonra hem serumda hem de operasyon bölgesindeki sefazolin konsantrasyonlarının birbirine paralel olarak arttığı bildirilmiştir. Operasyonun başlangıcında İV bolus tarzında ve bunu takiben altı saatte SC olarak sefazolin uygulandığında, sefazolinin operasyon bölgesindeki konsantrasyonunun 12 saatten daha uzun bir süre 4 µg/ml'nin üzerinde kaldığı vurgulanmaktadır.

**Tablo1.** Çeşitli operasyonlarda profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili öneriler (9)

Operasyon	Yaygın Bakteri Türü	Önerilen Antibiyotik	Dozu	
Genel ortopedik girişimler	<i>Staphylococcus intermedius</i>	Sefazolin	22 mg/kg, 4 doz /90 dk	
		Patasyum penisilin	70.000 U/kg, 4 doz /90 dk	
Total kalça replasmanı	<i>Staphylococcus intermedius</i>	Sefazolin	22 mg/kg 4 doz/60-90 dk	
Kardiyopulmoner operasyonlar	<i>Staphylococcus intermedius</i>	Sefazolin	22 mg/kg 4 doz /90 dk	
	Koliform bakteriler	Sefoksitin	22 mg/kg	
Gastrodüdenal operasyonlar	Koliform bakteriler	Sefazolin	22 mg/kg 4 doz /90 dk	
İnce barsak operasyonları	Koliform bakteriler	Sefazolin	22 mg/kg 4 doz /90 dk	
		Sefoksitin	22 mg/kg 4 doz/ 2 saat	
Kolorektal operasyonlar	Koliform bakteriler	Neomisin	20 mg/kg oral 3 doz	
		Eritromisin	10-20 mg/kg oral 2-3 doz	
		Sefoksitin	30 mg/kg 4 doz/ 60 dk	
Nöroşirürjikal girişimler	<i>Staphylococcus intermedius</i>	Metrinidazol	20 mg/kg İV 3 doz	
		Sefazolin	22 mg/kg 4 doz /90 dk	
Plastik operasyonlar	<i>Staphylococcus intermedius</i>	Sefazolin	22 mg/kg 4 doz /90 dk	
		Sefoksitin	22 mg/kg 4 doz/ 90 dk	
Karaciğer ve safra operasyonları	Koliform bakteriler	Metrinidazol	10 mg/kg İV 3 doz	
	Anaerobik bakteriler	Sefazolin	22 mg/kg 4 doz /90 dk	
Ürogenital operasyonlar (Pyometra, prostatik apse ve drenaj)	Anaerobik bakteriler	Sefoksitin	22 mg/kg 4 doz /90 dk	
		<i>Escherichia coli</i>	Sefazolin	22 mg/kg 4 doz /90 dk
		<i>Streptococcus spp.</i>	Enroflaksasin	2 mg/kg 4 doz / saat
		Metrinidazole	20 mg/kg İV tek doz	
		Ampisilin	20 mg/kg İV tek doz	

Profilaktik antibiyotik uygulamasının ikinci dozunun zamanlaması birçok faktöre bağlıdır. Bunlar hedeflenen bakteriler, verilen doz, kullanılan antibiyotiklerin yarı ömrü ve farmakokinetiğidir (20). Genel bir cerrahi profilaksi için araştırmacılar, genellikle operasyondan 30-60 dk önce ve operasyon sırasında her iki saatte bir İV sefazolin uygulamasını önermişlerdir (15).

Veteriner cerrahların büyük çoğunluğu, profilaktik antibiyotik uygulamasını operasyon yaralarının kapatılmasından sonra 24-48 saat gibi uzun bir zaman dilimi boyunca devam ettirmelerine karşın, antibiyotiklerin etkisinin sona ermesinden sonra profilaktik antibiyotik uygulaması devam ettirilmemelidir (2). Operasyondan sonra uzun süre profilaktik antibiyotik uygulamasının devam ettirilmesi, bakteriyel direncin gelişmesine, süperenfeksiyonlara ve hastane enfeksiyonlarına neden olur (17,18,23).

### Çeşitli Operasyonlara Özgü Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Çeşitli operasyonlardan hemen sonra veya önce antibiyotik uygulaması bakteriyel enfeksiyonlara karşı savaşmak ve enfeksiyondan korunmak için zorunludur. Operasyon yaraları organ ve dokuların, dışarıdaki kontaminantlarla (hava, cerrahi eldivenler vs) direkt olarak temasına neden olarak, enfeksiyona neden olan bakterilerin (çoğunlukla gram pozitif bakterilerin) içeri girmesini sağlamış olurlar (35). Bundan başka abdominal cerrahilerde, kaçınılmaz barsak manipülasyonları barsak mukozasının fonksiyonel özelliklerine ve fizyolojisine engel olarak, hem bakterilerin hem de endotoksinlerin absorpsiyonunu artırır. Buna ek olarak operasyondan sonra Enterobakter türlerinin proliferasyonuna bağlı olarak barsak florasında değişiklikler meydana gelir (19,27). Çeşitli operasyonlara özgü profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili öneriler Tablo 1'de verilmiştir.

#### a)Ortopedik Cerrahi

Temiz ortopedik cerrahide protez veya diğer plak, pin, tel gibi bir ortopedik alet uygulanmayacaksa antibiyotik kullanımı önerilmez. Bu gibi vakalarda enfeksiyon riskinin düşük olması ve sepsisin sonuçlarının feci olabileceği için bir antistaflokokal ilaç veya sefazolin önerilmektedir (23,33). Postoperatif enfeksiyon gelişmesi ciddi bir tehlike olan ve enfeksiyon riski oldukça yüksek olan, ortopedik girişimde bulunan kedi ve köpeklerde profilaktik antibiyotik kullanımı kabul edilen bir kuraldır (1,33). Bununla birlikte rastgele klinik denemelerde, temiz cerrahi operasyon geçiren ve profilaktik ampisilin, penisilin-streptomisin veya sefazolin kullanılan hayvanlarla, placebo (ilaç olarak verilen tesirsiz madde) verilen hayvanlara göre yara enfeksiyonu oranı daha yüksek olarak belirlenmiştir (33).

Whittem ve ark. (33) çeşitli ortopedik girişimlerde

bulunulan köpeklerde yaptıkları çalışmada, serum fizyolojik, potasyum penisilin G ve sefazolin ile sağaltım yapılan olmak üzere hayvanları üç grup altında toplamışlar. Her bir gruba operasyondan 30 dk önce ilk doz ve eğer operasyon 90 dakikadan uzun sürerse ikinci doz ilaç uygulaması yapılmış. Operasyondan sonra 10-14 gün boyunca operasyon yaralarını enfeksiyon açısından gözlenmiştir. Whittem ve ark. (33) kayıt altına alınan ilk 112 köpekten sonra, potasyum penisilin G ile sağaltılan 39 köpeğin 1'inde (%2.6), sefazolin ile sağaltılan 41 köpeğin ikisinde (%4.9) ve serum fizyolojik ile sağaltılan (kontrol grubu) 32 köpeğin 5'inde (%15.6) enfeksiyon geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda sefazolin uygulanan 6 köpekte ve kontrol grubundaki 5 köpekte operasyon bölgesinden alınan intraoperatif svap örneklerinden bakteri izole edilirken, potasyum penisilin G uygulanan köpeklerin hiç birinden bakteri izole edilememiştir.

Açık kırıklar kontamine olarak değerlendirilmeli ve ona göre sağaltım uygulanmalıdır. Köpek ve kedilerde gerçekleştirilen bir çalışmada açık kırıkların %73'ünde (16/22), buna karşın kapalı kırıkların %40'ında (35/88) bakteri saptanmıştır. Bu çalışmada 55 kontamine yaranın florasının %68'i gram (+), sadece %13'ünde gram (-) ve % 19'u hem gram (+) hem de gram (-) bakteriler tarafından oluşturulduğu rapor edilmiştir. Kontamine yaraların %29'undan *Staphylococcus aerus* izole edilmiştir (24). Temiz ortopedik cerrahi girişiminde bulunan insan ve küçük hayvanlarda profilaktik antibiyotik olarak birinci kuşak sefalosporinler tercih edilir. Sefazolinin yan etkilerinin düşük olması, etki spektrumunun geniş olması ve farmakokinetiğinin uygun olması nedeniyle küçük hayvanlardaki ortopedik girişimlerde sık kullanılır (32,33). Potasyum penisilin G yan etkilerinin az olması nedeniyle bu gibi girişimlerde tercih edilen bir antibiyotiktir, ancak sefazoline göre çok hızlı elimine edilir, aynı dozlarda uygulandığında sadece gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkilidir ve  $\beta$  laktamazlara karşı oldukça duyarlıdır. Potasyum penisilin G ortopedik girişimlerde, operasyon bölgesindeki kontaminantların büyük çoğunluğu olan gram pozitif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı oldukça etkilidir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda potasyum penisilin G aynı zamanda gram negatif aeroblara ve gram pozitif kommensal mikroorganizmalara karşı etkili olabilir (33).

#### b) Genitoüriner Cerrahi

Normal koşullar altında üriner sistem bakteri yönünden temiz olmasına rağmen, üreme organları ve üriner sistemin dışarıya olan bağlantılarından dolayı enterik veya derideki bakteriler üriner sistemi kontamine edebilir (7). Aynı şekilde non-enfekte uterus ve prostat tipik olarak bakteri içermez bu yüzden diğer risk faktörleri mevcut değilse, rutin ovariohisterektomilerde profilaktik antibiyotik uygulamasının endikasyonu



yoktur. Uterus ve prostat çoğunlukla *E. coli*, *Streptococcus* spp. ve aneoroblar tarafından enfekte edilir. Bu şekilde uterus veya prostat enfeksiyonu olan hayvanlarda, operasyon sırasında ve postoperatif olarak antibiyotik uygulaması gereklidir (9). Rutin sistotomi ve idrar taşlarının uzaklaştırılması sırasında profilaktik antibiyotik olarak genelde sefazolin uygulaması yeterlidir (15). Genital cerrahide ampisilin, piperasilin ve çeşitli sefolosporinlerin bakterilere karşı olası etkinliklerinden dolayı profilaktik olarak kullanımları tavsiye edilmektedir (24).

### c) Göğüs ve Kalp Cerrahisi

Eğer diğer risk faktörleri saptanmamışsa, torakotomi yapılan hastalarda kısa prosedürler için antibiyotik profilaksisi gerekli olmayabilir. Median sternotomi yapılan köpeklerde yara enfeksiyonu oranının %11-36 arasında değiştiği bildirilmektedir. Kardiyovasküler cerrahide özellikle kalp pili yerleştirilmesi sırasında profilaktik sefazolin kullanımının endikasyonundan söz edilmektedir (9). Üst solunum yollarında *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp. ve bazen gram (-) basillerle karşılaşılabilir (7). Sağlıklı hayvanlarda solunum sisteminin daha alt bölümleri genelde önemli bir enfeksiyon kaynağı değildir. Özellikle enfekte akciğer dokularının rezeksiyonu veya trakiyal daralmaların düzeltilmesi gibi solunum sistemi operasyonlarında profilaktik antibiyotik uygulaması (sefzolun) önerilmektedir (15). Komplike olmamış torakal tüp yerleştirmeye bağlı olarak gelişebilecek enfeksiyon olasılığının azaltılmasında cephapirin etkili bulunmamıştır. Eğer herhangi bir enfeksiyon riskine karşı antibiyotik verilmesi isteniliyorsa operasyondan 1-2 saat önce ve postoperatif 8 ve 16. saatlerde sefazolin verilmesi bazı araştırmacılar tarafından tavsiye edilmektedir (24).

### d) Gastrointestinal Cerrahi

Gastrointestinal sistem çok fazla sayıda ve çeşitte mikroorganizmayı içinde barındırır. Midenin pH'sının düşük olduğu için (asidik bariyer) midede diğer gastrointestinal sistem bölümleriyle karşılaştırıldığında daha az mikroorganizma vardır (9,15). Buna ek olarak perhizli hastalarda mideden geçiş süresi hızlıdır ve ince barsakların proksimal kısmındaki bakteri içeriği 103 ten azdır. Gram pozitif koklar ve gram negatif basiller barsakların proksimal kısmında yaygındır. Özefagus, mide ve barsakların proksimal kısmında gerçekleştirilen operasyonlarda profilaktik antibiyotik olarak genellikle sefazolin kullanılır. Barsakların distal bölümleri çok sayıda anaerobik ve aerobik mikroorganizma içerir. Kolonda fakültatif ve anaerobik mikroorganizma sayısı önemli derecede artar ve kolondaki mikroorganizma sayısı aerobik mikroorganizma sayısından çok fazladır (9). Gastrik obstrüksiyon veya gastroduedinal hemoraji gibi yüksek riskli hastalarda operasyondan önce antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Gastrik cerrahiye takiben

gelişen yara enfeksiyonlarında baskın olan çoğu patojenlere ve çoğu oral bakteriye karşı etkinliğinden dolayı sefazolin kullanımı tavsiye edilmektedir (24).

Elektif kolorektal cerrahide, enfeksiyon oranı bağırsakların mekanik olarak temizlenmesi ile %40 dan %20 ye düşürülebilir. Operasyon önce oral veya sistemik uygun antibiyotik kullanılması ile bu oran %8-10 oranlarına düşürülebilir. Bazı cerrahlar operasyondan bir gün önce oral olarak eritromisin ve neomisin kombinasyonunun uygulanmasını tercih ederlerken bazıları ise operasyondan bir-iki saat önce, operasyondan sonra 8 ve 16. saatlerde İV olarak sefazolin veya metrinidazole uygulamasını tercih ederler (24).

### e) Baş ve Boyun Cerrahisi

Kontamine veya enfekte olmuş bölgeleri, gözü içermeyen baş ve boyun cerrahilerinde antibiyotik profilaksisi gerektirmez. Ağız boşluğu vasıtasıyla farengiyal mukozada gerçekleştirilen enziyonlarda, bölgede yaygın olarak bulunan *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., bakteriler ve aneorobiklere karşı direk olarak etkili antibiyotiklerin kullanılması gereklidir (9,15). Özellikle dental cerrahide clindamisin veya ampisilin sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir (15). Lateral bulla osteotomisi ile total kulak ablasyonu yapılan köpeklerde çeşitli antibiyotiklerin kullanımı bildirilmektedir (9). Vogel ve ark. (30) total kanal ablasyonu ve lateral bulla osteotomisi yapılan köpeklerde, yara kontaminasyonu ve bölgeden izole edilen bakterilerin antibakteriyel duyarlılıklarını araştırmışlardır. Bölgeden izole ettikleri çeşitli bakterilerin %70'inin sefazoline, %87.5'nin trimetoprim-sulfametaxazola, %90'dan fazlasının amoksisilin-klavunat, tikarsilin- klavunat ve siproflaksasine duyarlı olduğu bildirmişlerdir. Amoksisilin-klavunat, tikarsilin-klavunat ve siproflaksasinin bu gibi operasyonlarda sefazoline göre daha etkili olduğu ve aynı zamanda sefazolin ve siproflaksasin kombinasyonunun yeterli antibiyotik profilaksisi sağlayabileceğini rapor etmişlerdir. İntraokuler cerrahide enfeksiyöz endoftalmis nadir bir durumdur ama potansiyelde çok kötü bir komplikasyondur. Katarak cerrahisi geçiren insan ve hayvanlarda, bakteriyel kontaminasyondan ve sonradan oluşabilecek bir enfeksiyondan korunmak için preoperatif süreçte topikal povidin-iodine ve genellikle tek başına antibiyotik uygulaması yapılmaktadır. Bazen topikal olarak hem antibiyotik hem de povidin-iodin uygulanmaktadır. İnsanlarda topikal olarak siproflaksasin uygulaması göz kapağındaki bakteri sayısını altı kat azaltır. Siproflaksasin ve ofloflaksasin tavşan ve insanlarda Prekorneal tear filme (PTF) yüksek konsantrasyonlarda ulaşır. Çeşitli tedavi protokollerinden sonra katarak cerrahisi geçiren insanlarda, preoperatif dönemde topikal olarak uygulanan siproflaksasin ve ofloflaksasin çoğu bakteriyel kontaminant için etkili düzeylerde



korneal bariyeri geçer ve humor aköz içine penetre olur. İnsanlarda ofloflaksasin, siproflaksasin ve norfloksasinden daha yüksek konsantrasyonlarda humor aközde bulunur (36). Katarakt operasyonu geçiren köpeklerde gerçekleştirilen bir çalışmada, ofloflaksasin ve siproflaksasinin topikal uygulamasından sonra humor aközdeki konsantrasyonları değerlendirilmiş, ofloflaksasinin siproflaksasinden daha yüksek konsantrasyonlarda (4-5 kat) humor aközde bulunduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ofloflaksasinin korneal penetrasyonunun siproflaksasinden daha yüksek olduğu ve yaygın oküler kontaminantların %90'ını öldürmede oldukça başarılı olduğu vurgulanmıştır. Göz cerrahisinde profilaktik antibiyotik uygulaması yapılırken, sistemik olarak uygulamadan ziyade kolay uygulanabilmesi ve ilacın yan etki riski az olduğu için topikal uygulamalar tercih edilir (36).

#### f) Oral Cerrahi ve Dental Profilaksi

Ağız boşluğu ve orofarinks gram (-) ve gram (+) ve anaerob bakterilerle kolinize olduğu için ağız boşluğunu içeren bütün operasyonlar kontamine olarak değerlendirilir. Oral girişimlerin hiç birinde antibiyotik profilaksisi enfeksiyon oluşmamasını garanti altına alamaz, ancak salya doğal antibakteriyel özelliklere sahiptir ve baş bölgesinin kan desteği çok fazladır. İnsanlarda baş ve boyun bölgesi operasyonlarında perioperatif antibiyotik uygulamasının herhangi bir önemli faydası olmadığı görülmüştür. Benzer olarak köpeklerde rutin dental girişimlerde, profilaktik penisilin uygulamasının bakteriyemi insidensini düşürmediği bildirilmiştir. İnsanlarda profilaktik antibiyotik uygulamasının önerildiği durumlar; kompleks kırıklar, major rezeksiyonlar ve mukoz membranları ve derin dokuları içeren büyük kapsamlı rekonstrüksiyonlardır. Renal ve kardiyak hastalığı olan veya immünsüpresyon bulunan insanlar dışında çoğu standart dentoalveolar girişimlerde antibiyotikler önerilmez (9).

#### g) Karaciğer ve Safra Sistemi Cerrahisi

Profilaktik antibiyotik uygulaması çoğu major hepatik operasyon için önerilmektedir (9). Hepatobiliyer sistem içerisinde çok sayıda gram (-) basil ve anaerob bakteriler bulunabilir. Karaciğer ve biliyer sistem operasyonlarda profilaktik antibiyotik olarak ikinci kuşak sefalosporinlerin kullanımı uygundur (15).

#### Sonuç

Sonuç olarak, bütün operatif girişimlerde başta operasyon aletlerinin ve operasyon ekibinin sterilizasyonunun sağlanmış olması, operasyon yarasını kontamine edilebilecek her türlü etmen için gerekli önlemlerin alınması ve operasyona özgü profilaktik antibiyotik seçiminin özenle yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

#### Kaynaklar

1. Andrej Trampuz A, Widmer AF. Ortopedik implantlarla ilişkili enfeksiyonlar. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 1(3): 158-67.
2. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38(15): 1706-15.
3. Beal MW, Brown DC, Shofer FS. The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Vet Surg* 2000; 29(2): 123-7.
4. Billings L, Vasseur PB, Fancher C, Miller M, Nearenberg D. Wound infection rates in dogs and cats after use of cotton muslin or disposable impermeable fabric as barrier material: 720 cases (1983-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197(7): 889-92.
5. Biricik HS. Cerrahi yara enfeksiyonunun nedenleri ve önlenmesi. *Vet Cer Derg* 2003; 9(1-2): 63-7.
6. Brown DC, Conzemius MG, Shofer F, Swann H. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210(9): 1302-06.
7. Cockshutt J. Principles of Surgical Asepsis In: *Textbook of Small Animal Surgery, Third Edition*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; pp. 149-55.
8. Duade-Lagrave A, Carozzo C, Fayolle P, Yigüier E, Yiateau V, Moissonnier P. Infection rates in surgical procedures: a comparison of cefalexin vs. a placebo. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2001; 14(3): 146-50.
9. Dunnig D. Surgical Wound Infection and The Use of Antimicrobials. In: *Textbook of Small Animal Surgery, Third Edition*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; pp. 113-22.
10. Eugster S, Schawalder P, Gaschen F, Boerlin P. A prospective study of postoperative surgical site infections in dogs and cats. *Vet Surg* 2004; 33(5): 542-50.
11. Gibson KL, Donald AW, Hariharan H, McCarville C. Comparison of two pre-surgical skin preparation techniques. *Can J Vet Res* 1997; 61(2): 154-6.
12. Gyssens IC. Preventing postoperative infections: Current treatment recommendations. *Drugs* 1999; 57(2): 175-85.
13. Heldmann E, Brown DC, Shofer F. The association of propofol usage with postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Vet Surg* 1999; 28(4): 256-9.

14. Hosgood G. Wound complications following thoracolumbar laminectomy in the dog: A retrospective study of 264 procedures. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992; 28(1): 47-52.
15. Howe LM, Boothe HW. Antimicrobial use in surgical patient. *Vet Clin North Small Animal Pract* 2006; 36(5): 1049-60.
16. Lambrechts NE, Hurter K, Picard JA, Goldin JP, Thompson PN. A prospective comparison between stabilized glutaraldehyde and chlorhexidine gluconate for preoperative skin antisepsis in dogs. *Vet Surg* 2004; 33(6): 636-43.
17. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: A systematic review. *Aust N Z J Surg* 1998; 68(6): 388-96.
18. Manian FA, Meyer PL, Setzer J, Senkel D. Surgical site infections associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do postoperative factors play a role? *Clin Infect Dis* 2003; 36 (7): 863-8.
19. Mutinati M, Spedicato M, Manca, Trisolini C, Minoina G, Rizzo A, Sciors RL. Influence of antibiotic therapy on serum levels of reactive oxygen species in ovariectomized bitches. *J Vet Pharmacol Therap* 2007; 31(1): 18-21.
20. Morita S, Nishisho I, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, Shibata N. The Significance of the intraoperative repeated dosing of antimicrobials for preventing surgical wound infection in colorectal surgery. *Surg Today* 2005; 35(9): 732-8.
21. Nicholson M, Beal M, Shofer F, Brown DC. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in clean-contaminated wounds: A retrospective study of 239 dogs and cats. *Vet Surg* 2002; 31(6): 577-81.
22. Nichols RL. Preventing surgical site infections. *Clin Med Res* 2004; 2(2): 115-8.
23. Queiroz R, Grinbaum RS, Galvao LL, Tavares FG, Bergsten-Mendes G. Antibiotic prophylaxis in orthopedic surgeries: the results of an implemented protocol. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(4): 283-87.
24. Romatowski J. Prevention and control of surgical wound infection. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194(1): 107-14.
25. Rosin E, Ebert S, Uphoff TS, Evans MH, Schultz-Darken NJ. Penetration of antibiotics into the surgical wound in a canine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(5): 700-4.
26. Rosin E, Uphoff TS, Schultz-Darken NJ, Collins MT. Cefazolin antibacterial activity and concentrations in serum and the surgical wound in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54(8): 1317-21.
27. Simmy T, Anup R, Prabhu KA, Balasubramanian KA. Effect of surgical manipulation of the rat intestine on enterocyte populations. *Surgery* 2001; 130(3): 479-88.
28. Uzunköy A. Cerrahide antibiyotik profilaksisi. *ANKEM Derg* 2005; 19(1): 55-9.
29. Ünsaldı C, Günay C. Köpeklerde pre-operatif tek doz antibiyotik profilaksisi. *Fırat Uni Sağlık Bil Derg* 2001; 15(1): 85-90.
30. Vogel PL, Komtebedde J, Hirsh DC, Kass PH. Wound contamination and antimicrobial susceptibility of bacteria cultured during total ear canal ablation and lateral bulla osteotomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214(11): 1641-3.
31. Weed HG. Antimicrobial prophylaxis in the surgical patient. *Med Clin North Am.* 2003; 87: 59-75.
32. Weese JS, Halling KB. Perioperative administration of antimicrobials associated with elective surgery for cranial cruciate ligament rupture in dogs: 83 cases (2003-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229(1): 92-5.
33. Whittam TL, Johnson AL, Smith CW, Schaeffer DJ, Coolman BR, Averill SM, Cooper TK, Merkin GR. Effect of perioperative prophylactic antimicrobial treatment in dogs undergoing elective orthopedic surgery. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215(2): 212-6.
34. Wilcke JR. Use of antimicrobial drugs to prevent infections in veterinary patients. *Probl Vet Med* 1990; 2(2): 298-311.
35. Wilson MA. Skin and soft-tissue infections: Impact of resistant gram-positive bacteria. *Am J Surg* 2003; 186(28): 36-41.
36. Yu-Speight AW, Kern TJ, Erb HN. Ciprofloxacin and ofloxacin aqueous humor concentrations after topical administration in dogs undergoing cataract surgery. *Vet Ophthalmol* 2005; 8(3): 181-87.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Musa KORKMAZ,  
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
Cerrahi Anabilim Dalı,  
Afyonkarahisar-TÜRKİYE  
E-posta: musakorkmaz@aku.edu.tr  
Tel: 0555 543 1187





## Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçların Kedi ve Köpeklerde Etkili ve Güvenli Kullanımı

Ümit KARADEMİR, Murat BOYACIOĞLU

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın-TÜRKİYE

**Özet:** Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAİ) ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinin yanında antiromatizmal etkilerinin de olması nedeniyle veteriner hekimlikte kullanımı oldukça yaygındır. NSAİ'lerin kimyasal yapıları birbirinden farklı olmasına rağmen, prostoglandinlerin üretimine aracılık eden siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek etkinlik gösterirler. COX enzimi COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere üçe ayrılmaktadır. NSAİ'lar COX-1 ve COX-2'yi farklı derecelerde inhibe ederek yangıya yol açan prostoglandinlerin üretimini azaltırlar. NSAİ'ların kullanılmasına bağlı olarak şiddetli organ disfonksiyonları ile sonuçlanabilen bozukluklar oluşabilir. NSAİ'ların istenmeyen yan etkilerinden kedi ve köpeklerin diğer hayvan türlerinden daha fazla etkilendiği belirtilmektedir. Bu kapsamda klinik açıdan önemli bazı yangı önleyici ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı değerlendirilecektir.

**Anahtar Kelimer:** Kedi, köpek, nonsteroidal antiinflatuvar ilaç, siklooksijenaz

### The Effective and Safe use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Dogs and Cats

**Summary:** Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) are commonly used in veterinary medicine because of their analgesic, antipyretic, anti-inflammatory effects in addition to their anti-rheumatic effects. Despite differences in chemical structures of the NSAID, these compounds share the effect of inhibiting the production of prostoglandins by targeting the cyclooxygenase (COX) pathway. Three primary forms of COX have been identified as COX-1, COX-2 and COX-3. The NSAIDs reduce the production of prostoglandins causing inflammation by inhibiting the COX-1 and COX-2 enzymes in different levels. Depending on the use of NSAIDs, severe organ dysfunctions may occur. The clinical adverse effects associated with NSAID administration are observed more often in dogs and cats than other animals. In this review, some clinically important anti-inflammatory drugs will be evaluated in terms of their effective and safe use in cats and dogs.

**Key Words:** Cat, dog, nonsteroidal antiinflammatory drug, cyclooxygenase

#### Giriş

Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİ) ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinden dolayı veteriner hekimlikte en çok kullanılan ilaç grupları arasında yer almaktadır. NSAİ'nin kullanılmasına bağlı olarak oluşabilen gastrointestinal, renal ve hepatik bozukluklar gibi istenmeyen etkilerden kedi ve köpekler daha fazla etkilenmektedir. Bu kapsamda klinik açıdan önemli bazı nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımının ele alındığı bu derlemede; 1. yangı ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, 2. NSAİ'nin etki şekilleri, 3. kedi ve köpeklerde kullanılan bazı yangı önleyici ilaçlar, 4. NSAİ'nin kullanılmaması gereken bazı durumlar hakkında bilgi sunulmuştur.

#### 1. Yangı ve Non-Steroid Antiinflatuvar İlaçlar

Yangı lokal zedelenmeye karşı canlı dokunun göstermiş olduğu doğal bir reaksiyonudur. Bakteri, virüs, travma, kimyasal maddeler, aşırı sıcak,

inflamasyon medyatörlerinin salınımını uyarıcı arı sokması, sinek ısırması vb. nedeniyle zedelenen dokudan salgılanan çeşitli maddeler, lokal ve bazen sistemik sekonder değişiklikler ortaya çıkarırlar ki, meydana gelen doku değişikliklerine yangı (inflamasyon) denir (1, 10).

Bilinç ve duyu kaybına yol açmadan ağrıyı azaltan ya da tamamen ortadan kaldıran ilaçlar ağrı kesici (analjezik) ilaçlar olarak isimlendirilmektedir. Ağrı kesiciler, narkotik ve narkotik olmayan ağrı kesiciler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Narkotik ağrı kesiciler özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidirler ve kuvvetli ağrı kesme özellikleri olmasına rağmen ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri yoktur. Ayrıca bağımlılık yapmaları, şuur üzerine etkileri ve uyuşukluk gibi istenmeyen etkilere de sahiptirler. Bu yüzden Veteriner Hekimlikte kullanım alanları oldukça sınırlıdır. Narkotik olmayan ağrı kesiciler ise ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinin yanında antiromatizmal etkilerinin de olması nedeniyle veteriner hekimlikte kullanımı diğer gruba göre daha yaygındır. Narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlarda kendi arasında steroid ve steroid yapıda

olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Steroid yapıda olmayan ilaçlar Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar olarak isimlendirilmektedir. Bu gruptaki ilaçlar yangının beş temel belirtisini (ağrı, kızarıklık, sıcaklık, şişkinlik ve fonksiyon bozukluğu) önleyebilmektedir. Santral ve periferel ağrı medyatörlerini hedef alan NSAİİ beşeri hekimlikte olduğu kadar veteriner hekimlikte de ağrının kesilmesi için yaygın kullanım alanı bulmaktadır. 1990'lı yıllarda NSAİİ'lerin güvenlik profillerinin düzeltilmesi ile veteriner pratikte kullanımı olağanüstü artmıştır. Bu ilaçlar başlangıçta köpeklerin osteoarthritisinin tedavisinde kullanılmaktaydı. Daha sonra karprofen ve derokoksibin bulunması ve veteriner hekimlikte kullanılması ile endikasyon alanları daha da genişletilmiştir (15, 22).

NSAİİ'lerin yaygın olarak kullanılmasının başlıca nedenleri; birden fazla terapötik etkilerinin olması (ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici), akut perioperatif ve kronik ağrılar için analjezik etkilerinin olması, plazma proteinlere yüksek oranda bağlandıkları için hedef dokulara sürekli ulaşabilmesi, etkinin hızlı başlaması (30-60 dk.) ve devam etmesi (>24 saat), kolay uygulanabilir olması, kortikosteroidler gibi immunsupresif etkilerinin olmaması, uzun süre kullanıma uygun olmasıdır (22).

NSAİİ'lerin kimyasal yapıları birbirinden farklıdır ve hemen hepsi siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek etkinlik gösterirler. COX enzimi, COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere en az üçe ayrılır;

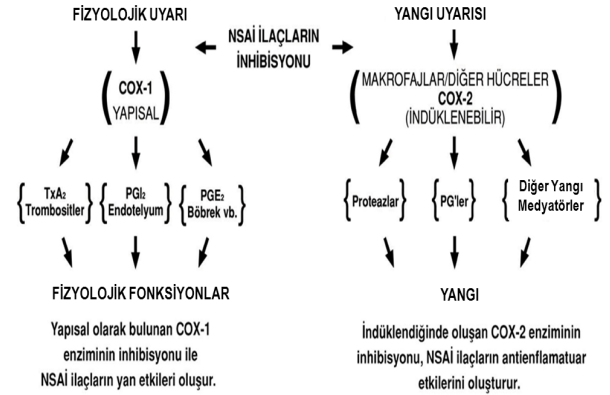
1.COX-1, dokuların çoğunda bulunur ve fizyolojik hücre haberleşmesinde rol oynar. NSAİİ'lerin birçok istenmeyen etkisi bu izoformun inhibisyonuna bağlıdır (34).

2.COX-2, yangılı bölgede indüklenir ve yangısal yanıtta sorumlu prostanooidlerin yapımına neden olur. NSAİİ'lerin ağrı kesici ve yangı giderici etkileri büyük oranda COX-2 inhibisyonuna bağlıdır (34).

3.COX-3, İnsan ve rodentlerde COX aktivitesi göstermeyen ve bunun sonucu olarak PG'in aracılık ettiği ağrı ve ateşte rol almayan bir enzimdir. Köpeklerde ise bu enzimin COX aktivitesi gösterdiği ve bu etkinin asetaminofen tarafından inhibe edildiği bildirilmektedir (16).

NSAİİ'lar COX-1 ve COX-2'yi farklı derecelerde inhibe ederek yangıya yol açan prostaglandinlerin üretimini azaltırlar (Şekil 1). Prostaglandinler vücudun hemen her yerinde bulunurlar ve gerek hastalık gerekse sağlık süresince vücudun normal fizyolojik fonksiyonlarına yardım ederler. NSAİİ'ların kullanılmasına bağlı olarak şiddetli organ disfonksiyonları ile sonuçlanabilen bozukluklar oluşabilir. NSAİİ'ların istenmeyen yan etkilerinden kedi ve köpeklerin diğer hayvan türlerinden daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (16, 34). Bu kapsamda klinik açıdan önemli bazı yangı önleyici ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı

üzerinde durulacaktır.



Şekil 1. COX-1 ve COX-2 enziminin etkileri (30)

## 2. NSAİİ'ların Etki Şekilleri

NSAİİ'lar COX enziminin etkisini engelleyerek ya da ona bağlanarak prostoglandin üretimini bloke etmekte ve bunun sonucu olarak da ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici etkilerini gösterirler (6). Enzim aktivasyonu, yangı medyatörlerinin salınımı, damar dışına sıvı sızması, hücre göçü, doku bozulması ve onarımı gibi kompleks bir süreci içeren yangı, canlı dokuların hasara karşı vermiş olduğu bir tepkidir. Hücre hasarı meydana geldiğinde hasarlı hücre duvarından fosfolipidler salgılanarak araşidonik asit yolağını tetikler ve araşidonik asit üretmek için fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi aktive ederler. COX enzimi araşidonik asit yolağında ve bu nedenle yangıda rol alan anahtar bir enzimdir. Yangı sürecinde araşidonik asidin birçok farklı ürüne dönüşümünde rol alır (34).

NSAİİ'ların primer etki şekli hücre membranında bulunan COX enzimini inhibe etmesidir. Prostaglandinlerin normal sentezini düzenleyen ve bütün hücrelerde bulunan COX-1 isoformu mide mukozasının hücre korumasını sağlar. COX-2 isoformu ise yangı durumlarında indüklenir ve hemostatik fonksiyonu olan doku ve organlarda (sinir ve böbrek dokusu gibi) sınırlı oranda bulunmaktadır (22).

Günümüzde kullanılan NSAİİ'ların büyük çoğunluğu seçici olmayıp, hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe etmektedirler. Böyle seçici olmayan COX enzim inhibitörü ilaçlar ağrı ve yangılı durumlardakine benzer şekilde prostoglandin sentezini baskırlar. Seçici COX-2 enzim inhibitörü NSAİİ'ların ağrı kesici ve yangı önleyici etkilerinin COX-1 tarafından düzenlenen normal fizyolojik fonksiyonları minimum düzeyde etkilediği bildirilmiştir. Genel bir görüş olarak COX-2 enziminin inhibisyon derecesi ne kadar fazla ve COX-1 inhibisyonu ne kadar az ise NSAİİ'ların toksik etkisi de o oranda azdır (22, 28).



### 3. Kedi ve Köpeklerde Kullanılan Bazı Yangı Önleyici İlaçlar

#### 3.1. Asetilsalisilik Asit (Aspirin)

Aspirin araşidonik asitten endoperoksitlerin oluşumunu sağlayan COX enzimini dönüştürsüz olarak baskılayarak ve prostoglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir. İlacın hem prostoglandin hem de tromboksan-A2 formasyonunu kalıcı olarak azalttığı ancak lökotrienleri etkilemediği bildirilmiştir (2).

Aspirin ağızdan uygulanmasını takiben kısmen mide ve büyük ölçüde ince bağırsaklardan emilir. İlacın sindirim kanalından emilimini tabletlerin dağılıma ve çözünmesi, midenin pH'sı, midenin dolu veya boş olması, tablette tampon madde bulunup bulunmaması gibi birçok faktör etkileyebilir. İlaç sindirim kanalından köpeklerde %65 oranında emilmektedir (3).

İlaç primer olarak karaciğerde bulunan UDP-glukoronil transferaz enzimi ile metabolize edilir. Bu enzim kedilerde eksik olduğu için bu hayvanlar özellikle tekrarlayan uygulamalarda salisilat toksikasyonuna karşı predispozitedir. İlaç ve metabolitleri hem filtrasyon hem de tubuler sekresyon ile böbreklerden hızlı bir şekilde atılır. Yüksek pH'ya bağlı olarak önemli oranda tubuler geri alım oluşabilir. İdrar pH'sının 5-8 olduğu durumlarda ilacın atılım oranı artar (3, 19, 22).

Aspirin kedi ve köpeklerde arthritisi ve eklem problemleri ile ilişkili yangının azaltılması için yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Orta derecedeki ağrıları kontrol etmek için kullanılan opioidlerle kombine formülasyonları mevcuttur. Aspirin ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici ve antikoagulan olarak köpeklerde 10 mg/kg dozda 12 saat arayla, kedilerde ise oral yolla 10 mg/kg dozda 24 saat arayla kullanılabilir. Ayrıca cerrahi operasyon ağrıları, diş çekilmesi ve sistitis ile ilişkili oluşan ağrılı durumlarda da kullanım alanı bulmaktadır. İlaç kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında gastrointestinal ülser, hipernatremi ve ödem riski artmaktadır, digital glikozitlerle kullanıldığında ise ilaçların serum konsantrasyonlarını artırmaktadır (13, 20).

#### 3.2. Karprofen

İlaç asimetric karbon atomu içerir ve iki izomer formu (R(+), S(-)) bulunmaktadır. Şu anda tüm dünyada ticari olarak satılan formu rasemik karışımdır; yani % 50 S (+) ve % 50 R (-) formu içermektedir (27).

Türler arasındaki farklılıktan dolayı karprofenin etki şekli tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın COX enzimini inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ilacın köpeklerde COX-1 enziminden daha çok seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (31). Yapılan diğer bir çalışmada ilacın klinik olarak tavsiye edilen dozlarda fosfolipaz A2 ve COX-2 enzimini dönüştürsüz olarak

inhibe etmesinin sonucu ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkinlik gösterdiği saptanmıştır (33). Kedilerde yapılan in vitro çalışmalarda karprofenin bu türlerde seçici COX-2 enzim inhibitörü olduğu gözlemlenmiştir (4).

İlacın ağızdan uygulanmasını takiben sindirim sisteminden hemen hepsi hızlı bir şekilde emilir ve biyoyararlanımı %90'dan fazladır (27). İlaç 2 mg/kg dozda derialtı yol ile uygulandığında emilimin oral uygulamadan daha yavaş olduğu gözlemlenmiştir. Ancak tek doz ve tekrarlayan dozlarda uygulamadan 12 saat sonra ilacın total emilimi her iki uygulama yolu için benzerlik göstermektedir (5).

İlaç kedi ve köpeklerde yangılı durumları düzeltmek, iskelet-kas sistemi ve postoperatif ağrıları kontrol altına almak için kullanılmaktadır (oral yolla 4.4 mg/kg dozda 24 saat arayla ya da derialtı yolla 2.2 mg/kg dozda 12 saat arayla). Postoperatif ağrıları kontrol altına almak için preoperatif uygulanması tavsiye edilmektedir (36). İlacın trombositlerin aktivasyonu üzerine etkisi minimumdur, bu nedenle hastalarda kanama ile ilgili problemlere yol açmayacağı düşünülmektedir (14, 24). Karprofenin dejeneratif eklem hastalıkları ile ilgili ağrıları kontrol etmek için son derece etkili bir ilaç olduğu ve çeşitli ortopedik operasyonlardan sonra 18 saate kadar iyi bir analjezi sağladığı rapor edilmiştir (21). Karprofenin ovariohisterektomi operasyonu geçiren kedilere 4 mg/kg dozda derialtı yol ile uygulandığında operasyon sonrası 4-20 saat etkili bir analjezi sağladığı bildirilmiştir (14). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve furosemid gibi ilaçlar böbreklerde prostoglandinlerin damar genişletici etkilerini doğrudan etkiledikleri için, kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar gastrointestinal ülser oluşturma riskini artırdığı için birlikte kullanılmamalıdır (20).

#### 3.3. Ketoprofen

Ketoprofen benzoilfenilpropionik asit türevi bir ilaçtır, asimetric karbon atomu içerir ve iki izomer formu (R(+), S(-)) bulunmaktadır. Ketoprofenin şu anda tüm dünyada satılan ticari formlarının % 50 S (+) ve % 50 R (-) rasemik karışım içerdiği bildirilmektedir (29).

Ketoprofenin primer etki mekanizması araşidonik asit metabolizmasında COX enzimini inhibe ederek prostoglandin üretimini azaltılmasıdır. İlacın COX enzimini seçici olmadan inhibe ettiği; yani bazı türlerde COX-1'i, COX-2'den daha fazla, diğer bazı türlerde COX-2 enzimini COX-1'den daha fazla inhibe ettiği rapor edilmiştir (23).

Ketoprofenin ağız yolu ile uygulamayı takiben gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde emildiği bildirilmiştir. Köpeklerde ilacın ağız yolu ile uygulanmasından sonra maksimum plazma yoğunluğu damar içi yol ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olmasına rağmen her iki yoldan verilmesini

takiben plazmada ortalama kalış sürelerinin benzer olduğu gözlemlenmiştir (32). Gıdaların ilacın maksimum plazma yoğunluğunu azaltmasına karşın biyoyararlanımını pek etkilemediği, kedi ve köpekler için tablet olarak üretilen ketoprofenin gastrointestinal kanaldan tamamen emildiği ve gıdalar ile uygulanabileceği belirtilmiştir (20).

Diğer NSAİİ'larda olduğu gibi ketoprofen de plazma proteinlerine bağlanarak (yaklaşık %99) taşınmaktadır ve primer olarak albümine bağlanmaktadır. İlaç karaciğerde glukoronik asitle birleşme tepkimesine uğrayarak idrar ile atılmaktadır (15).

İlacın ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri vardır ayrıca lizozomal zararın dayanıklılığını artırarak bradikinin etkilerini engeller. Ketoprofen kedi ve köpeklerin topallık, miyosit, eklem, kas, kemik ve yumuşak doku yangıları gibi iskelet-kas sistemi bozuklukları ile ilişkili ağrı ya da yangıyı kontrol etmek için oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İlaç operasyon öncesi uygulandığında serum üre, kreatin ve ALT seviyelerinin 24-48 saat süreyle değişiklik göstermediği ancak pıhtılaşmayı sağlayan hücre hacmini önemli oranda azalttığı gözlemlenmiştir. Bu sebeple ilacın kanama oluşturabilecek operasyonlardan (omur ve burun ameliyatları ile bazı diş çekimleri) sonra uygulanmaması önerilmektedir. Ancak yumuşak doku ve ortopedik operasyonlardan sonra kullanılabilirliği bildirilmiştir (14).

Kedi ve köpeklerde genellikle postoperatif ağrıları kontrol etmek için kullanılmaktadır. Ketoprofen analjezik olarak kedi ve köpeklere başlangıçta 2 mg/kg dozda tavsiye edilmektedir, daha sonra günde 1 mg/kg dozda 7-14 gün uygulanabilir (26). Kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında gastrointestinal ülser ve renal kapillar nekroz riskini artırdığı için birlikte kullanılmamalıdır (20).

#### 3.4. Meloksikam

Meloksikam oksikam grubu enolik asit türevi yangı önleyici bir ilaçtır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerini seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ederek gösterir. Meloksikam seçici COX-2 enzim inhibisyonu yapmasına rağmen COX-2 spesifik değildir. İlacın terapötik dozlarda seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ettiği ancak yüksek dozlarda bu spesifitesinin azaldığı bildirilmiştir (6).

İlaç ağız yolu ile uygulamayı takiben sindirim kanalından % 100'e yakın oranlarda emilir ve gıdalar ilacın emilimini pek etkilemez. Meloksikamın 0.2 mg/kg dozda ağız yolu ile uygulamayı takiben yaklaşık 7.5 saatte pik plazma yoğunluğuna ulaştığı rapor edilmiştir. İlacın yarılanma ömrü tür spesifiktir, örneğin 0.2 mg/kg uygulamayı takiben köpeklerde 24 saat atlarda ise yaklaşık 3 saat olarak tespit edilmiştir (6, 20).

İlacın paranteral formülasyonu ve oral sıvı süspansiyonu mevcuttur. Doig ve ark. (7) köpeklerde meloksikamın uzun süreden beri devam eden yürüme bozukluklarının klinik belirtilerini önemli oranda azalttığını, topallık, sertlik, ağrı ve eksersiz toleransında düzelmelere neden olduğunu gözlemlenmişlerdir. Meloksikamın kedi ve köpeklerde osteoarthritis ile ilişkili kronik ağrıları kontrol altına almak için 0.05 mg/kg dozda uygulanması tavsiye edilmektedir (6). İlacın antikoagulanlar, kortikosteroidler, diüretikler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte ve meloksikama duyarlılığı olan hayvanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (20).

#### 3.5. Fluniksın Meglumın

Fluniksın nikotinik asit türevi NSAİİ bir ilaç olup ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri vardır. Ağrı kesici etkisini, duyarlı ağrı reseptörlerini mekanik ya da kimyasal yolla uyaran maddeleri inhibe etmesi ve prostoglandin sentezini inhibe ederek ağrı impulslarını bloke etmesi ile sağlar. COX enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini ve lokal yangı mediatörlerini inhibe ederek yangı önleyici etki gösterir. İlacın septik şokta da etkili olduğu vurgulanmaktadır (13).

Fluniksın meglumin çeşitli hayvan türlerinde genel olarak yükselen vücut sıcaklığını düşürmek için, endotoksemi ile ilişkili yangılarda, iskelet-kas sistemi ağrı ve yangılarında, iç organların düz kas spazmlarından ileri gelen ağrılarda ve sepsiste kullanılmaktadır (13, 20).

İlaç endotoksik şokta kan ve dokulardaki laktik asit miktarını azaltarak kan basıncının düşmesini önler, ayrıca kalbe venöz dönüşü iyileştirir ve damar endotel hücrelerindeki hasarı azaltır (14).

İlaç köpeklere 0.5-2.2 mg/kg dozda kas içi yada damar içi yolla günde bir kez en fazla üç gün uygulanır. İlaç sadece köpeklere uygulanmak için tavsiye edilmesine rağmen bazı araştırmacılar 0.25 mg/kg dozda kas içi yolla kedilere de uygulanabileceğini savunmaktadır (13). Kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında gastrointestinal ülser yada kanamalara neden olduğu için birlikte kullanılmalıdır (20).

#### 3.6. Etodolak

Etodolak, NSAİİ'nin asetik asit grubunda piranokarboksilik asit türevi bir ilaçtır. İlacın iki izomer formu bulunmaktadır, ancak hayvanlarda bu iki izomerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bakımından farklılıkları tanımlanmamıştır. COX enzimini inhibe ederek yangı önleyici etkisini gösterir. Köpeklerde yapılan çalışmada ilacın COX-2 enzimine COX-1 enziminden 7 kat daha fazla seçici olduğu rapor edilmiştir (35). Etodolak tarafından oluşturulan yangı önleyici etkinin mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir, ilacın anılan enzimleri

inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca etodolak'ın in vivo ve in vitro çalışmalarda makrofaj kemotaksisini inhibe ettiği de bildirilmiştir (20).

İlacın ağız yolu ile uygulanmasını takiben emilimi hızlıdır ve hemen hemen tamamı emilir. Sindirim sisteminde bulunan gıdalar biyoyararlanımı etkilemez ancak ilacın maksimum plazma yoğunluğunda azalmalara neden olabilir. Emilen ilaç yüksek oranda plazma proteinlere bağlanır (>%95) (18). İlaç köpeklerde karaciğerde metabolize edilmektedir, metabolize edilen ilacın 1/3'ü serbest halde, 1/3'ü glukoronik asitle birleşmiş halde kalanı ise polar metabolitleri şeklinde bulunmaktadır. Etodolak büyük oranlarda (%91) bağırsaklardan dışkı ile az miktarda ise (%6-10 kadarı) böbreklerden idrar yolu ile atılmaktadır ve büyük oranda karaciğer-bağırsak dolanımına girmektedir (20).

İlacın ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri vardır. İlaç köpeklere iskelet-kas sistemi ağrı ve yangılarını azaltmak amacı ile 10-15 mg/kg dozda günde bir kere ağız yolu ile uygulanmaktadır. Bu doz klinik cevap ve tolerans dikkate alınarak ayarlanabilir. Eğer uzun süre kullanım gerekli ise minimum etkili dozda uygulanmalıdır. İlacın PGE2 sentezini daha az oranlarda engellemesi nedeni ile diğer NSAİİ'lerden daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (15). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, furosemid gibi diüretikler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır (20).

### 3.7. Derakoksib

Derakoksib koksib sınıfında, diaril pirazol grubunda bulunan bir ilaçtır. COX-2 enzim inhibitörüdür ve prostoglandin E1 ile 6-keto prostoglandin üretimini azaltır. Köpeklerde yapılan in vitro çalışmalarda derakoksibin COX-1 enzimini inhibe etmediği gösterilmiştir (11).

Köpeklere ağız yolu ile uygulanan ilacın emilimi tamdır ve biyoyararlanımı %90'dan fazladır, dağılım hacmi ise 1.5 L/kg'dır. Emilen ilacın %90'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Köpeklerde ilaç 2-3 mg/kg dozda damar içi yol ile uygulandığında yarılanma ömrü 3 saat iken 20 mg/kg dozda uygulandığında yarılanma ömrü 19 saat olarak gözlemlenmiştir. İlaç tavsiye edilen dozlardan daha yüksek miktarlarda uygulandığında COX-1 enzimini inhibe etmek için yarıştığı, bu durumda toksisite riskinin artırdığı rapor edilmiştir. İlaç köpeklere 2.35 mg/kg uygulandığında yaklaşık 2 saat sonra maksimum plazma yoğunluğuna ulaşmaktadır. Ana ilaç ve metabolitleri primer olarak dışkı ile vücudu terk etmektedir. İlacın metabolitleri çok küçük oranlarda idrar ile atılabilmektedir (20).

Derakoksib köpeklerde yaygın olarak osteoarthritis ile ilişkili ağrı ve yangılı durumları kontrol altına almak için 1-2 mg/kg dozda 24 saatte bir ağız yolu ile uygulanmaktadır. Bunun dışında ortopedik

operasyonlardan sonra oluşan ağrı ve yangıyı kontrol altına almak için 3-4 mg/kg dozda günde bir kere yedi gün boyunca kullanılmaktadır. Kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (20).

### 3.8. Firokoksib

Firokoksib koksib sınıfı nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır, özellikle veteriner hekimlikte kullanılmak üzere spesifik olarak üretilmiştir. İlaçla köpek kanında yapılan in vitro çalışmalarda COX-2 enzimini COX-1 enziminden 350-400 kat daha fazla inhibe ettiği gösterilmiştir. Ticari olarak çignenebilir tablet preparatları bulunmaktadır. Ağız yolu ile 5 mg/kg dozda uygulandığında ilaç hızla emilmekte ve 1-1.5 saatte plazma pik konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Plazma pik yoğunluğu 0.52 µg/ml, biyoyararlanımı % 36.9, plazma proteinlerine bağlanma oranı ise diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi % 90 dan fazladır. İlaç karaciğerde metabolize edildikten sonra gastrointestinal yol ile vücudu terk etmektedir (8).

Firokoksib köpeklerde yumuşak doku ve ortopedik operasyonlar ile osteoarthritis'e bağlı ağrı ve yangılı durumları kontrol altına almak için 5 mg/kg dozda 3 gün süreyle uygulanması tavsiye edilmektedir (9).

### 3.9. Tepoksalin

Tepoksalin hidroksamik asit türevi bir ilaçtır. Farmakolojik yönden ilaç diğer yangı önleyici ilaçlardan farklı olarak köpeklerde hem COX hem de lipooksijenaz (LOX) enzimini inhibe etme yeteneğine sahiptir. Yapılan çalışmalarda köpeklerde tepoksalinin PGF2α ve lökotrien B4 üretimini inhibe ettiği rapor edilmiştir (12, 17, 20).

Tepoksalinin köpeklere ağız yolu ile uygulanmasını takiben sindirim kanalından hızlı bir şekilde emildiği belirtilmektedir. İlacın suda çözünme özelliği az olduğu için gıdalarla özellikle yağlı gıdalarla birlikte verilmesi emilimini artırır. Homer ve ark. (12), aç, az yağlı ve yağ oranı yüksek gıdalarla ilacı ağız yolu ile uygulamış ve aynı sırayı izleyerek ilacın biyoyararlanımının arttığını gözlemlemişlerdir. Tepoksalin hızlı bir şekilde güçlü COX inhibitörü olan asit metabolite dönüştürüldüğü için yarılanma ömrü oldukça kısadır. Ana ilaç ve metabolitleri %98-99 oranında plazma proteinlerine bağlanarak taşınmaktadır.

İlacın kedilere 10 mg/kg dozda ağız yolu ile verilmesini takiben ana ilacın maksimum plazma yoğunluğu olan 2.3±1.8 µg/ml'ye 8.8±4.3 saatte, metabolitinin ise 1.8±1.2 µg/ml maksimum yoğunluğa 7.8±4.9 saatte ulaştığı gözlemlenmiş ve ana ilacın atılım yarı ömrü 4.7±0.8 saat, asit metabolitinin ise 3.5±0.4 saat olarak tespit edilmiştir (20). İlaç hızlı bir şekilde metabolize edilmesini takiben primer olarak bağırsaklardan dışkı ile vücudu terk eder, %1 oranlarında ise idrar

ile atılır. Tepoksalin veteriner hekimlikte yoğun olarak osteoarthritis ile ilişkili ağrıları tedavi etmek için kullanılmaktadır (25). Kortikosteroidler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (20).

#### 4.NSAİİ'lerin Kullanılmaması Gereken Bazı Durumlar

NSAİİ'lara duyarlılığı olan hayvanlarda, kanama bozukluğu olanlarda (Von Willebrand hastalığı, hemofili, karaciğer yetmezliği, rodentisid toksikasyonu), böbrek yetmezliği, gastrointestinal perforasyon ve ülserasyonlar ile astımlı hastalarda kullanılmamalıdır. İlaçlar karaciğerde metabolize edilip böbreklerden atıldığı için bu organlarda fonksiyon bozukluğu olan hayvanlarda dikkatli kullanılmalıdır (20, 28).

Kalp-damar sistemi ile ilgili herhangi bir bozukluğu olan hayvanlarda ya da dehidratasyonu olan hayvanlarda renal toksisite riskini artırdığı için dikkatli kullanılmalıdır. Gastrointestinal sistem hastalığı olanlarda NSAİİ'nin uygulanması hastalığın daha da kötüleşmesine neden olabilmektedir. İlaçlar plazma proteinlere bağlanarak dağılım gösterdiği için hipoproteinemi olan hayvanlarda uygulanacak olan dozun iyi ayarlanması gerekmektedir (20).

NSAİİ'lerle birlikte diğer yangı önleyici ilaçlar veya kortikosteroidlerin kullanımı gastrointestinal sistemde oluşabilecek yaraları daha da kötüleştirdiği için birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Gebelerde, laktasyondaki hayvanlarda ve küçük yaşlı hayvanlarda kullanılmaları tavsiye edilmemektedir (6).

NSAİİ'lar ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici etkilerinden dolayı veteriner hekimlikte en çok kullanılan ilaç grupları arasında yer almaktadır. Bu grup ilaçların etki şekilleri ve kullanım dozlarına bağlı olarak gastrointestinal, renal ve hepatik bozukluklar şekillenebilir. Bu sebeple belirtilen yan etkilerin arttığı hastalarda mümkün olduğunca kullanılmamaya, kullanılması zorunlu olan durumlarda dozların yeniden gözden geçirilmesi ve COX-2 enzim seçiciliği yüksek olan ilaçların tercih edilmesine özen gösterilmelidir.

#### Kaynaklar

1. Abacıoğlu N. Aljezi, yangı, pirezis ve nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar. Bökesoy, A., Çakıç, İ., Melli, M. eds. In: Farmakoloji Ders Kitabı. Ankara: Türk Farmakoloji Derneği, 2000; pp. 473-95.
2. Adams HR. Nonnarcotic analgesics. Booth N.H., McDonald L.E. eds. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8th edition, Iowa State University Press, 2001; pp. 329-63.
3. Aspirin. <http://www.elephantcare.org/Drugs/aspirin.htm>. Erişim tarihi: 05.12.2013.

4. Brideau C, Van Staden C, Chan CC. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. Am J Vet Res 2001; 62(11):1755-60.
5. Clark TP, Chieffo C, Huhn JC, Nimz EL, Wang C, Boy MG. The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. J Vet Pharmacol Ther 2003; 26(3): 187-92.
6. Curry SL, Cogar SM, Cook JL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review. J Am An Hos Assoc 2005; 41(5): 298-309.
7. Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. Can Vet J 2000; 41: 296-300.
8. EMEA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500014270.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014270.pdf); Erişim tarihi:08.01.2013.
9. FDA. <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/DrugLabels/UCM050403.pdf>; Erişim tarihi:08.01.2013.
10. Gannong FW. Tıbbi Fizyoloji, 19.baskıdan çeviri. Ankara: Baris Kitapevi, 1999; p. 550-2.
11. Gierse JK, Staten NR, Casperson GF, Koboldt CM, Trigg JS, Reitz BA, Pierce JL, Seibert K. Cloning, expression and selective inhibition of canine cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Vet Therapeutics 2002; 3(3): 270-80.
12. Homer LM, Clarke CR, Weingarten AJ. Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs. J Vet Pharmacol Therap 2005; 28(3): 287-91.
13. Karol AM. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. J Vet Emerg and Critic Care 2002; 12(2): 89-97.
14. Karol AM. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: indications and contraindications for pain management in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Prac 2000; 30(4):783-804.
15. Kaya S. Narkotik Olmayan Ağrı Kesiciler. Kaya S. Eds. In: Veteriner Farmakoloji. 4. Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi, 2006; p. 295-320.
16. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the COX-3 puzzle: sorting out facts, fictions and uncertainties. J Pharmacol Exp Ther 2005; 315(1): 1-7.



17. Knight EV, Kimball JP, Keenan CM, Smith IL, Wong FA, Barrett DS, Dempster AM, Lieuallen WG, Panigrahi D, Powers WJ, Szot RJ. Preclinical toxicity evaluation of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, in Sprague-Dawley rats and beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 33(1): 38-48.
18. Kraml M, Cosyns L, Hick DR. Bioavailability studies with etodolac in dogs and man. *Biopharm Drug Dispos* 1984; 5(1): 63-74.
19. KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39(1): 69-90.
20. Langston C. USP veterinary pharmaceutical information monographs-antiinflammatories. *J Vet Pharm Therap* 2004; 27: 1-112.
21. Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidin in dogs. *Vet Rec* 1994;134(8): 187-91.
22. Lascelles BD, McFarland MJ. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs, *Veterinary Therapeutics* 2005; 6(3): 1-15.
23. Lees P, Landoni MF, Graudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest, *J Vet Pharmacol Therap* 2004; 27(6): 479-90.
24. Lees P, Mckellar QA, Ludwig B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse. *Equine Vet J* 1994; 26(3): 203-8.
25. Lomas AL, Lyon SD, Sanderson MW, Grauer GF. Acute and chronic effects of tepoxalin on kidney function in dogs with chronic kidney disease and osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2013; 74(6): 939-44.
26. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30(4): 783-804.
27. Mckellar QA, Delatour P, Lees P. Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 1994; 17(6): 447-54.
28. Monteiro-Steagall BP, Steagall PV, Lascelles BD. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs, *J Vet Intern Med* 2013; 27(5): 1011-9.
29. Montoya L, Ambros L, Kreil V, Bonafine R, Albarellos G, Hallu R, Soraci AA pharmacokinetic comparison of meloxicam and ketoprofen following oral administration to healthy dogs. *Vet Res Commun* 2004; 28(5): 415-28.
30. Pairet M, Engelhardt G. Distinct isoforms of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications. *Fund Clin Pharmacol* 1996; 10(1): 1-15.
31. Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB. Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 1998; 59(11): 1441-2.
32. Schmitt M, Guentert TW. Biopharmaceutical evaluation of carprofen following single intravenous, oral and rectal doses in dogs. *Biopharm Drug Dispos* 1990; 11(7): 585-94.
33. Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *Am J Vet Res* 2002; 62: 1755-60.
34. Taylor M, Reide P. Mosby's Crash Course Farmakoloji, H.S. Örer (çev.), Ankara: Güneş Kitabevi, 2001; p. 166.
35. Wallace JM. Pharmacokinetic profile of meloxicam. *Compend Contin Educ Pract.*, 2003; 25(1): 64-5.
36. Welsh EM, Nolan AM, Reid J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec* 1997; 141(10): 251-53.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Ümit KARADEMİR  
Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Işıkli-AYDIN  
Tel: 0 256 247 07 00  
Fax: 0 256 247 07 20  
GSM: 0 505 454 47 98  
e-posta: ukarademir@adu.edu.tr





## Bir Kedide Primer Akciğer Tümörüne Bağlı Nörolojik Paraneoplastik Sendrom Olgusu

Didar AYDIN, Alper DEMİRUTKU, Dilek OLGUN ERDİKMEN, Ebru ERAVCI,  
Yalçın DEVECİOĞLU

*İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalı  
Avcılar, İstanbul-TÜRKİYE*

**Özet:** Paraneoplastik sendromlar (PNS), vücutta tümörden uzakta, neoplazinin dolaylı etkileri sonucu ortaya çıkan bir grup sendromdur. Organizmanın birçok sistemini etkileyen bu sendromlar; nöromusküler kavşak, beyin ve periferik sinirlerin etkilenmesiyle ortaya çıkan nörolojik paraneoplastik sendromları (NPNS) da içerir. NPNS, klinik ve subklinik olarak özellikle yaşlı kedi ve köpeklerde gizli birçok malignitenin tanısında büyük önem taşır. Bu çalışmada, bir kedide primer akciğer tümörüne bağlı NPNS olgusu ele alındı. Olgumuzu, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Cerrahi Kliniği'ne sol arka bacağında topallık şikayeti ile getirilen, 13 yaşında, erkek, American Shorthair ırkı bir kedi oluşturdu. Hastanın fiziksel muayenesinde plantigrad basış ve alt motor nöron fonksiyon bozukluğu ile ilişkili tibial paraliz tespit edildi. Hastanın hematolojik muayenesinde ve tüm vertebralara yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde anormal bir bulguya rastlanmadı. Bununla birlikte, göğüs bölgesinin, radyolojik olarak değerlendirilmesinin ardından, spiral bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde, sağ akciğer kaudal lob düzeyinde, en geniş yerinde 3 x 2.8 cm boyutlarına ulaşan kitle lezyonu izlendi. Hastada primer akciğer tümörüne bağlı paraneoplastik periferik nöropatinin var olduğu düşünüldü. Tanı konulmasından yedi gün sonra hastada solunum yetmezliğine bağlı olarak ölüm şekillendi.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer, kedi, paraneoplastik sendrom, tümör

### A Case of Neurologic Paraneoplastic Syndrome in a Cat Due to a Primary Lung Tumor

**Summary:** Paraneoplastic syndromes (PNS) are a group of syndromes that occur in the body away from the primary tumor, due to the indirect effects of neoplasia. These syndromes which affect most of the organ systems include neurological paraneoplastic syndromes (NPNS) which arise once the neuromuscular junction, brain and peripheral nerve are affected. The importance of these clinical and subclinical NPNSs is to diagnose lots of subtle malignities, especially in old cats and dogs. In the current case, a NPNS due to a primary lung tumor is described. A 13 – year old, male, American Shorthair cat with lameness on left hind limb was admitted to the Surgery Clinic of Research and Practice Hospital at the Faculty of Veterinary Medicine at Istanbul University. Plantigrade locomotion and tibial paralysis associated with lower motor neuron dysfunction were noted in physical examination. No abnormalities in the examination of haematological results and magnetic resonance imaging (MRI) findings of all vertebral region. However, the radiological examination of the thoracic cavity and the spiral computerized tomography (CT) findings confirmed the diagnosis of a mass lesion in size of 3 x 2.8 cm at right caudal lung lobe. Paraneoplastic peripheral neuropathy due to a primary lung tumor was suggested in the patient. The cat died due to respiratory failure seven days after the diagnosis.

**Key Words:** Cat, lung, paraneoplastic syndrome, tumor

### Giriş

Paraneoplastik sendromlar (PNS); primer tümörden ya da metastazlarından uzak bir yerde, neoplazilerle ilişkili olarak ortaya çıkan bir grup anomalidir (16). Neoplazilerle eşzamanlı olarak görülebildiği gibi, malignite tanısı konulmadan çok önce de ortaya çıkabilir. Nörolojik komplikasyonları da içeren bu sendromlar, belirgin bir morbidite göstermesiyle birlikte özellikle yaşlı kedi ve köpeklerde, diyagnoz ve prognoz açısından oldukça önemlidirler (2,3,5).

Nörolojik paraneoplastik sendrom (NPNS)'da; insanlarda, merkezi sinir sistemi, omurilik, periferik sinir sistemi, nöromusküler kavşak ve kasların etkilendiği belirtilirken (12), veteriner literatürlerde, malign tümörlerin klinik ve subklinik olarak özellikle periferik sinir sistemini etkilediği vurgulanmaktadır (5).

Köpeklerde insulinomanın (4,9) yanında sarkoma (7), karsinoma, lenfoma, melanoma, myeloma (20) ve mast hücreli tümörle (16) ilişkili olarak periferik nöropatiye (PN) rastlanmıştır. Kedilerde ise, timomayla ilişkili nöromusküler kavşak bozukluklarından myasthenia gravis olgularına rastlanmıştır ve insidensi köpeklere oranla daha fazladır (6,12). Cavana ve arkadaşları; bir kedide renal lenfomaya bağlı PN olabileceğini rapor etmiştir (6).

Paraneoplastik nöropatiler; motor, sensorik ya da sensorimotor miks nöropati şeklinde bulunabilir. İnsanlarda bu sınıflandırma temel olarak klinik belirtilerin çıktığı yere göre değil, patolojik bulguların olduğu primer bölgeye göre yapılmıştır.

Yine insanlarda, küçük hücreli akciğer karsinomasının, timomanın, diğer nöroendokrin tümörlerin ve lenfoproliferatif neoplazilerin periferik sinir sistemini etkilediği düşünülmüştür. İmmun sistemin NPNS'nin

ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülse de onkonöral antikörlerin nörolojik hasardan direkt olarak sorumlu olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. İmmün aracılı mekanizmanın yalnızca myasthenia gravis sendromuyla kesin olarak ilişkisi olduğu bildirilmiştir (12). Köpeklerde insulinomayla ilişkili NPNS'de hiperinsulin toksisitesi, uzun süreli hipoglisemiyle birlikte metabolik değişikliklerin, sekonder nöroglikopenik ve adrenerjik etkilerin yanı sıra immün faktörlerin patofizyolojisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (9,12).

PNS'nin her ne kadar patogenezi tam olarak çözülemediyse de, etkili bir tümör sağaltımından ya da vücuttan uzaklaştırılmasından sonra hastalarda iyileşme yönünde gelişme görüldüğü kaydedilmiştir (12,14).

Bu olgu sunumunda; bir kedide saptanan primer akciğer tümörü ve buna bağlı olduğu düşünülen NPNS olgusu değerlendirilmiştir.

#### Olgu

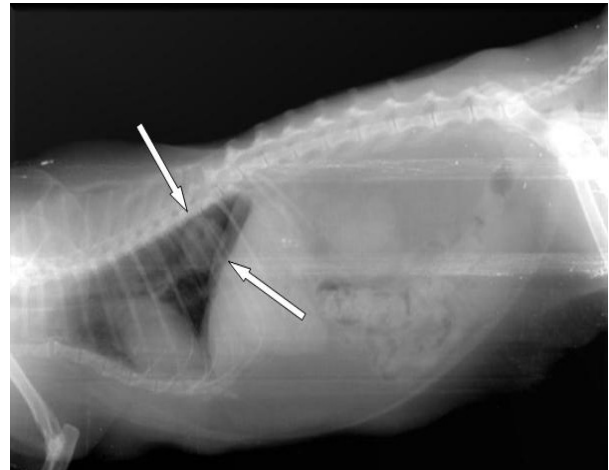
Olgumuzu, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Cerrahi Kliniği' ne sol arka bacağına iki haftadır topallama şikayeti ile getirilen, 13 yaşında, erkek, American Shorthair ırkı bir kedi oluşturdu. Anamnezde, hastaya nörolojik semptomların sağaltımına yönelik başlangıç olarak 30 mg/kg, sonrasında kademeli olarak azaltılan yüksek doz metilprednizolon uygulandığı ve herhangi bir iyileşme görülmediği öğrenildi. Hastanın fiziksel muayenesinde plantigrad basış göze çarptı fakat ortopedik olarak herhangi bir bulguya rastlanmadı. Nörolojik muayenesinde ise mental durum ve kraniyal sinir fonksiyonları normal, sol arka bacak derin ağrı duyusu mevcut, tendo refleksleri ise azalmış olarak değerlendirildi ve alt motor nöron fonksiyon bozukluğu ile ilişkili tibial paraliz tespit edildi. Sağ arka bacakta da propriyoseptif cevapta zayıflama ve azalmış tendo refleksi tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Refleks muayene bulguları

Refleksler	Sağ	Sol
<u>Propriyosepsiyon</u>		
Ön	+	+
Arka	-	Zayıf
Ekstensör karpı radyalis	+2	+2
Triseps	+2	+2
Biseps	+2	+2
Ön bacak fleksör çekme	+	+
Patellar	+1	+1
Kraniyal tibiyal	+1	0
Gastroknemius	+1	0
Arka bacak fleksör çekme	+	+

Hastanın yapılan arka bacak refleksi muayene bulguları sonucunda (Tablo 1), L4 – S1 omurilik segmentleri arasında bir lezyon varlığından şüphelenildi. Hastanın yapılan hemogram ve biyokimyasal kan analizleri ile vertebral kanala yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde anormal bir bulguya rastlanmadı. Toraksın, radyolojik olarak değerlendirilmesinde ise solid kitle lezyonunun (Şekil 1) izlenmesinin ardından, yapılan spiral bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde, sağ akciğer kaudal lob düzeyinde, en geniş yerinde 3 x 2.8 cm boyutlarına ulaşan kitle lezyonu izlendi (Şekil 2). Hastanemiz bünyesinde MRG ve BT cihazları olmadığından, hastanın MRG ve BT görüntüleri özel bir görüntüleme merkezinde, veteriner hekimi kontrolünde alınmıştır.

**Resim 1.** Toraks radyografisinde akciğerde tespit edilen soliter kitle



**Resim 2.** Sağ akciğer kaudal lobunda izlenen kitlenin BT görüntüsü





Olgunun tüm abdominal MRG'sinde başka bir tümör odağına rastlanmadı. Birkaç gün sonra hastada parapleji şekillendi. Nörolojik bulguların ilerleyici ve generalize bir seyir göstermesi nedeni ile hastada primer akciğer tümörüne bağlı paraneoplastik PN'nin var olduğu düşünüldü. Hasta, tanı konulmasını takiben yedinci gün sonunda, akciğer yetmezliği sonucu öldü. Hasta sahibi nekropsiyeye onay vermediğinden hastaya nekropsi ve histopatolojik inceleme yapılmadı.

### Tartışma ve Sonuç

Kedilerde primer akciğer tümörleriyle çok sık karşılaşılmamaktadır. Pulmoner neoplaziler, çoğunlukla metastazik akciğer tümörleridir (3). Primer akciğer tümörlerinin kedilerdeki yaş ortalamasının 12 olduğu ve herhangi bir cinsiyet ya da ırk predispozisyonunun olmadığı belirtilmiştir (10). Semptomlar; kilo kaybı, iştahsızlık, topallık, sekretli ya da sekretsiz öksürük, kusma ya da ishal gibi nonspesifiktir. Ayrıca, primer akciğer tümörü olan kedilerin hemogram ve biyokimyasal profillerinde çoğunlukla belirgin bir bulguya rastlanmadığı bildirilmiştir (8). Olgumuzun yaşı ve gösterdiği nonspesifik klinik semptomlarıyla beraber laboratuvar bulgularında herhangi bir anormalliğe rastlanmaması literatür verileriyle uyum göstermektedir.

Pulmoner neoplazilere bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar feline lung-digit sendromunda olduğu gibi genellikle uzak metastazlara bağlı olarak ortaya çıkar. Deri, göz, kas, kemik, multipl torasik ve abdominal organlar pulmoner neoplazilerin metastaz alanlarındandır (8). Hastamızın klinik bulgularının yanı sıra yapılan abdominal ve torakal MRG incelemelerinde herhangi bir metastazik oluşuma rastlanmaması dikkat çekiciydi.

Radyografide çoğunlukla adenokarsinomlarda olduğu gibi fokal, soliter, sınırları belirli odak halinde, lokalize konsolidasyon alanlarının olduğu ya da sınırları belirsiz multipl odakların görülebileceği belirtilmiştir. Bronkoalveolar karsinom ya da squamoz hücre karsinomunda ise radyografide pleomorfik kitleler görülebileceği, lezyonların kimi zaman pleurayı da içine alabileceği vurgulanmıştır (13,15). Olgumuzda yapılan klinik muayenede PN'nin varlığının yanı sıra, alınan toraks radyografisinde, primer akciğer tümörlerinde en sık karşılaşılan radyografik görüntü tanımında belirtildiği gibi perifer akciğer dokusundan kaynaklı, tek bir odak halinde, soliter bir kitleye rastlandı.

Devamında yapılan radyodiyagnostik incelemede hastamızın MRG ve BT bulguları da değerlendirildi ve toraks içindeki kitlenin herhangi bir metastazik oluşum, granuloma, kist, infarksiyon, abse, lokalize hemoraji ya da pnömoni ile ilişkili olmadığı kanaatine varıldı.

Soliter neoplazilerin kedilerde nadiren PNS'ye

bağlı simetrik polinöropatilerin nedeni olabileceği bilinmektedir (6, 12, 21). Olgumuzda perifer sinir sistemiyle ilişkili semptomlara yönelik olarak yapılan nörolojik muayene ve radyografik incelemelerde PN belirlendi.

Ancak, PN'ye neden olabilecek herhangi bir doğumsal, metabolik, infeksiyöz ya da toksikasyonla ilgili bir bulguya rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda, kedilerde timomayla ilişkili bulunan nöromuskuler kavşak bozukluklarından myasthenia gravis olgularının var olduğu bilinmektedir (18). Hastaya immunsupresif dozda steroid kullanılmış olduğundan myasthenia gravis olasılığı düşünülmüdü.

Perifer nabız güçsüzlüğü, distal ekstremitelerde soğukluk, solgunluk gibi bulguların perifer arterlerde tromboembolik bir bozukluğu ve iskemik nöromyopatiyi düşündürdüğü bilinmektedir (8,11,19). Hastamızda bu tür bulgular mevcut olmadığından tümör embolizasyonuna bağlı nörolojik yetersizlik olabileceği düşünülmemiştir.

PN'nin etiolojisinde, bilinen sebeplerin (kalıtsal bozukluk, endokrin, enfeksiyöz, beslenmeye bağlı hastalıklar ve toksikasyon) dışında perifer sinir sistemini etkileyen nöral tümörler ya da metastazik infiltrasyon olabilir. Ayrıca, perifer sinir sistemi malign invazyonla ilişkisi olmayan paraneoplastik etkilerin hedefi olabilir (21). Olgumuzda perifer sinir tutulumu gösteren herhangi bir MRG ve BT bulgusu yoktur.

Her ne kadar Hahn ve arkadaşlarının 86 primer akciğer tümörü bulunan kedi üzerinde yaptığı çalışmada kedilerin hiçbirinde PNS olgusuna rastlanmadığı rapor edilmiş olsa da literatür verilerinde bronkojenik adenokarsinom tespit edilen iki olguda tümöre bağlı hiperkalsemik PNS bulunduğu bildirilmiştir (1,17). PN bulunan kedilerde MRG ve BT ile herhangi bir lezyon saptanmadığında toraks radyografisi de göz önünde bulundurularak bunun bir akciğer tümörüne bağlı PNS olabileceği düşünülmelidir.

Sonuç olarak; kolumna vertebralis, abdomen ve toraksa yapılan MRG ve BT bulgularında da akciğerdeki kitlenin dışında herhangi bir metastazik kitleye rastlanmamış olması, bu doğrultuda hastada primer akciğer tümörüne bağlı NPNS gelişmiş olabileceğini düşündürmüştür.

### Kaynaklar

1. Anderson TE, Legendre AM, McEntee MM. Probable hypercalcemia of malignancy in a cat with bronchogenic adenocarcinoma. J Am Anim Hosp Assoc 2000; 36(1): 352-5.
2. Aydın D, Olgun Erdikmen D, Ülgen S, Demirutku A, Durmuş D. Kedi ve köpeklerde paraneoplastik sendromlar. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2011; 8(2): 127-37.

3. Bergman JP. Paraneoplastic syndromes. Withrow SJ, Vail DM. eds. In: Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology Fourth Edition. Missouri: Saunders, 2007; pp. 77-95.
4. Braund KG, McGuire JA, Amling KA, Henderson RA. Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms in dogs. *Vet Pathol* 1987; 24(1): 16-21.
5. Braund KG. Remote effects of cancer on the nervous system. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1990; 5(4): 262.
6. Cavana P, Sammartano F, Capucchio M, Catalano D, Valazza A, Farca AM. Peripheral neuropathy in a cat with renal lymphoma. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 869-72.
7. Dyer KR. Hypoglycemia: a common metabolic manifestation of cancer. *Vet Med-US* 1992; 87: 40-7.
8. Goldfinch N, Argyle D. Feline lung-digit syndrome unusual metastatic patterns of primary lung tumours in cats. *J Feline Med Surg* 2012; 14(3): 202-8.
9. Goutal CM, Brugmann BL, Ryan AK. Insulinoma in dogs: A Review. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 46(3): 151-63.
10. Hahn KA, McEntee MF. Primary lung tumors in cats: 86 cases (79-94). *JAVMA* 1997; 211(10): 1257-60.
11. Ibbarola P, German AJ, Stell AJ, Fox R, Summerfield NJ, Blackwood L. Appendicular arterial tumor embolization in two cats with pulmonary carcinoma. *JAVMA* 2004; 225(7): 1065-9.
12. Inzana KD. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Vet Clin Small Anim* 2004; 34: 1453-67.
13. Koblik DP. Radiographic appearance of primary lung tumors in cats. *Vet Radiology* 1986; 27(3): 66-73.
14. Mariani CL, Shelton SB, Alsup JC. Paraneoplastic polyneuropathy and subsequent recovery following tumor removal in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35(4): 302-5.
15. Miles GK. A Review of primary lung tumors in the dog and cat. *Vet Radiology* 1988; 29(3):122-8.
16. Rodigheri SM, Daleck CR, Calazans GS, Fernandes SC, Barboza De Nardi A, Cesar JRF, Teotonio de Castro JH. Paraneoplastic neuropathy associated with canine mast cell tumor. *Ciencia Rural* 2008; 38(3): 819-22.
17. Schoen K, Block G, Newell MS, Coronado GS. Hypercalcemia of malignancy in a cat with bronchogenic adenocarcinoma. *Lab Anim (NY)* 2009; 38(7): 232-3.
18. Sing A, Boston ES, Poma R. Thymoma-associated exfoliative dermatitis with post-thymectomy myositis in a cat. *Can Vet J* 2010; 51(7): 757-60.
19. Sykes JE. Ischemic neuromyopathy due to peripheral arterial embolization of an adenocarcinoma in a cat. *J Feline Med Surg* 2003; 5(6): 353-6.
20. Villiers E, Dobson J. Multiple myeloma with associated polyneuropathy in a German shepherd dog. *J Small Anim Pract* 1998; 39(5): 249-51.
21. Volk H, Shihab N, Matiasek K. Neuromuscular disorders in the cat. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 837-49.

**Yazışma Adresi:**

Araş. Gör. Dr. Alper DEMİRUTKU  
İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Araştırma ve Uygulama Hastanesi Cerrahi Anabilim  
Dalı 34320,  
Avcılar, İSTANBUL  
Tel: 212 473 70 70 / 17240  
Cep: 532 774 21 57  
E-posta: alperyayin@gmail.com