

ISSN : 0377 - 6395
e- ISSN : 2651 - 4214



Veteriner Hekimler Derneği Dergisi

Journal of the Turkish Veterinary Medical Society

Cilt / Volume: 90

Sayı / Issue: 1

Yıl / Year: 2019

90(1)

ISSN : 0377 - 6395
e-ISSN : 2651 - 4214



Veteriner Hekimler Derneği Dergisi

Journal of the Turkish Veterinary Medical Society

Cilt / Volume : 90 Sayı / Issue: 1 Yıl / Year : 2019

90 (1)



Veteriner Hekimler Derneği Dergisi

Journal of the Turkish Veterinary Medical Society

Cilt / Volume: 90 Sayı / Issue: 1 Yıl / Year: 2019

Altı ayda bir yayımlanır / *Published bi-annually* • Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın

<http://dergipark.gov.tr/vetheder>

ISSN : 0377 -6395 e-ISSN: 2651-4214

Veteriner Hekimler Derneği Adına Sahibi

Prof. Dr. Şakir Doğan TUNCER

Ziya Gökalp Caddesi No:16/7 Kızılay, Ankara

Yazı İşleri Müdürü

Dr. Aytaç ÜNSAL

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji A.D.

Editörler Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. F. Seda BİLİR ORMANCI
(Baş Editör / Editor-in-Chief)

Dr. Doğukan ÖZEN
(İstatistik Editörü / Statistical Editor)
(Baş Editör Yardımcısı / Co-Editor-in-Chief)

Dr. M. Borge TIRPAN
(Yabancı Dil Editörü / Language Editor)
(Editör Yardımcısı / Co-Editor)

Dr. Ahmet CEYLAN
(Editör Yardımcısı / Co-Editor)

Dr. Aytaç ÜNSAL
(Editör Yardımcısı / Co-Editor)

Görkem CENGİZ
(Editör Yardımcısı / Co-Editor)

Danışma Kurulu (Advisory Board)*

Prof. Dr. Mustafa ARICAN, Selçuk Üniversitesi

Prof. Dr. R. Tamay BAŞAĞAÇ GÜL, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Hasan BATMAZ, Uludağ Üniversitesi

Prof. Dr. Sacit BİLGİLİ, Auburn University

Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe ÇAKMAK, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Serdar DİKER, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Murat FINDIK, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet GÜNER, Selçuk Üniversitesi

Prof. Dr. Engin SAKARYA, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Tarkan ŞAHİN, Kafkas Üniversitesi

*İsimler soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır

* Names arranged alphabetically by last name

Hakemli Dergidir / Peer-Reviewed Journal

Bu dergi, ULAKBİM (Yaşam Bilimleri), CAB Abstracts, Google Scholar ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

This journal is covered by ULAKBIM (Life Sciences), CAB Abstracts, Google Scholar and Türkiye Citation Index database systems.

VETERİNER HEKİMLER DERNEĞİ

Adres: Ziya Gökalp Caddesi No:16/7 Kızılay, Ankara • Tel: +90 312 431 62 74 • Faks: +90 312 435 79 14

e-ileti: info@veteriner.org.tr • web adresi: www.veteriner.org.tr

Derneğin Kuruluş Tarihi: 6 Şubat 1930

Derginin İlk Yayın Tarihi: 1 Ekim 1930

Yayımlanma Tarihi / Publication Date: 15.01.2019

Tüm hakları saklıdır. Bu Derginin tamamı yada Dergide yer alan bilimsel çalışmaların bir kısmı yada tamamı 5648 sayılı yasanın hükümlerine göre Veteriner Hekimler Derneğinin yazılı izni olmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayımlanamaz.



doi: 10.33188/vetheder.470873

Araştırma Makalesi / Research Article

Akut solunum güçlüğü sendromu bulunan 84 kedide klinikopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Hadi ALIHOSSEINI^{a*}, Ekrem Çağatay ÇOLAKOĞLU^b

^a Terapist Veteriner Tıp Merkezi, İstanbul, Türkiye

^b Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dışkapı, Ankara, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE
INFORMATION:

Geliş / Received:

15 Ekim 18

15 October 18

Kabul / Accepted:

04 Aralık 18

04 December 18

Anahtar Sözcükler:

Akciğer

Dispne

Kalp

Kedi

Solunum

Keywords:

Cat

Dyspnea

Heart

Lung

Respiratory

ÖZET:

Akut solunum güçlüğü sendromu (ARDS) kedilerde acil müdahale gerektiren ve mortalitesi oldukça yüksek bir klinik sendromdur. Dokuların yeterli düzeyde oksijenlenmesindeki sorunlar şiddetli fiziksel ve mental distrese neden olmakta ve bu durum hızlı şekilde ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Bu çalışma; ARDS'li kedilerde klinikopatolojik bulguların değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Çalışma akut solunum güçlüğü ve taşipne şikayeti ile getirilen 84 kedi ile gerçekleştirildi. Eşgal ve anamnez bilgileri kaydedilen hastalarda vücut ısısı, kapillar dolum zamanı, dakikadaki solunum sayısı ve dehidrasyon derecesi belirlendi; mukoza kontrolleri, kalp ve akciğer oskültasyonları kısa sürede yapıldı. Ayırıcı tanıya gidebilmek için hastalarda kan analizleri ve diyagnostik uygulamalar gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen kedilerin (n:84) 55'i acil vaka olarak değerlendirildi ve oksijen desteği sağlandı. Hastaların 71'inde kan analizleri, 68'inde toraks grafleri, 22'sinde Ekokardiyografi ve 3'ünde torakosentez uygulandı. Çalışmada; solunum güçlüğü olan 84 kedinin 65'inde (%77.38) non-kardiyojenik nedenler, 19 kedide ise (%22.62) kardiyojenik nedenler belirlendi. Sonuç olarak; kedilerde akut respiratorik distres sendromu bir çok klinikopatolojik nedene bağlı şekillenmekte ve hızlı tanı ve tedavi yapılmazsa akut solunum aresti sonucu ölüme neden olmaktadır.

Evaluation of clinicopathologic characteristics in 84 cats with acute respiratory distress syndrome

ABSTRACT:

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) characterized by high mortality in cats has a requirement of emergency care. Problems in tissue oxygenation cause physical and mental distress resulting in acute death. The purpose of the study presented here was to evaluate clinicopathologic characteristics in cats with ARDS. Study was performed in 84 cats with acute respiratory distress and tachypnea. Capillary refill time, respiratory rate, dehydration, mucosal color, heart and lung auscultation with the signalment and anamnesis were also provided immediately. Blood analyses and diagnostic applications were performed for differential diagnosis. Of cats enrolled into the study (n:84), 55 was defined as emergency cases and supported by supplemental oxygenation. Blood analyses in 71 cats, thorax graphics in 68 cats, echocardiography in 22 cats and thoracocentesis in 3 cats were applied. Of 84 cats with dyspnea, in 65 (77.38 %) non-cardiogenic etiologies, in 19 (22.62 %) cardiogenic reasons were determined. In conclusion, acute respiratory distress syndrome would result from lots of clinicopathologic etiologies and cause acute respiratory arrest until fast diagnosis and therapy supplied.

1. Giriş

Akut solunum güçlüğü sendromu (ARDS) kedilerde acil müdahale gerektiren, tedavisi güç olan ve mortalitesi yüksek bir klinik sendromdur. Dokuların yeterli düzeyde oksijenlenmesindeki sorunlar şiddetli fiziksel ve mental distrese neden olmakta ve bu durum hızlı şekilde ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Erken klinik bulguların tespiti hasta sahipleri için zor olabilirken, şiddetli bulgular oldukça tehlikeli sonuçlar doğurabilmektedir (9, 21). Nazal boşluktan plöral boşluğa kadar solunum sistemini etkileyen her etki potansiyel olarak solunum güçlüğüne neden olabilir (6). Ölüm oranı yüksek olan bu sendromda olası etiyojik nedenler olarak; üst-alt solunum yolu hastalıkları, plöral hastalıklar, mediastinal hastalıklar, toraks içi ve toraks dışı travmalar, kalp yetmezliği ve neoplastik hastalıklar sayılabilmektedir (15, 21). Stres bu hastalar için öldürücü olabildiğinden nedeni ortaya koymaya yönelik uygulamalar mutlaka hastalar stabilize edildikten sonra sürdürülmelidir (23).

Solunum güçlüğü gösteren 106 kedi ile yapılan bir çalışmada; kedilerin % 57.5'sinde hipertrofik kardiyomiyopati, % 20.7'sinde restriktif kardiyomiyopati, %10.4 dilate kardiyomiyopati ve % 10.4 klasifiye edilmemiş kardiyomiyopati bildirilmiştir (7). Atrial ve ventriküler septal defekt gibi doğmasal kalp hastalıkları ise özellikle yavru kedilerde ani başlayan nefes darlığı ve dispnenin nedeni olabilir (13).

Dispne belirtileri taşıyan kedilerde; trahea ve larenks tümörleri ve lenfosarkom olası nedenler olarak dikkat çekmektedir (1). Bu tür kedilerde ayrıca; plöral efüzyon, kedilerin enfeksiyöz peritonitisi, aelurostrongilus enfestasyonu, mediastinal lenfoma, diyaframatik herni, kosta kırıkları, pnömotoraks, şilotoraks ve piyotoraks da diğer olası solunum güçlüğü nedenleri arasındadır (5, 11, 14, 20). İdiyopatik pulmoner fibrozis ise kedilerde solunum distresine neden olan ve çoğunlukla dispne ile sonuçlanan ilerleyici yangısal olmayan interstisyel akciğer hastalığıdır (25). Pektus ekskavatum gibi doğmasal göğüs kafesi anomalileri de yavru kedilerde giderek ilerleyen dispneye neden olabilmektedir (3).

ARDS'li kedilerde klinikopatolojik bulguların yeterince değerlendirilmemesi; ilerleyici solunum güçlüğüne hipoksi ile sonuçlanmasına, ventilasyon anormalliklerine, asit baz dengesi bozukluklarına ve sonunda da solunum arestine neden olmaktadır. Bu çalışma ile; ARDS semptomu gösteren kedilerde klinikopatolojik bulguların değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışma Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi ve Terapist Veteriner Tıp Merkezi'ne akut solunum güçlüğü (açık ağız solunum, gürültülü solunum, boyun ve başı ileriye doğru uzatma) ve hızlı solunum (taşipne) şikayeti (9, 23) ile getirilen çeşitli yaş, ırk ve cinsiyetteki 84 kedi ile gerçekleştirildi. Tüm hastalara entübasyon, maske ya da çadır yöntemi ile öncelikle oksijen desteği sağlandı ve kardiyopulmoner monitorizasyonları yapıldı. Anksiyetik kedilerde Butorfanol 0.1 mg/kg dozunda deri altı uygulandı. Eşgal ve anamnez bilgileri kaydedilen hastalarda vücut ısısı, kapillar dolum zamanı, dakikadaki solunum sayısı ve dehidrasyon derecesi belirlendi; mukoza kontrolleri, kalp ve akciğer oskültasyonları kısa sürede (<2 dk) yapıldı. Ayırıcı tanıya gidebilmek için hastalarda tam kan analizleri (WBC, LYM, MON, NEUT, EOS, LYM%, MON%, NEUT%, EOS%, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, RDW%, PLT, MPV), bazı serum biyokimyasal parametreleri, toraks grafileri ve ekokardiyografik muayeneler yapıldı. Toraks grafileri, hastalardaki solunum güçlüğü şiddetleri gözönüne alınarak yalnızca laterolateral veya yalnızca dorsoventral pozisyonda alındı. Plöral ya da perikardial efüzyonu bulunan hastalarda diyagnostik ya da terapötik torakosentez uygulandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara uygun tedavi desteği sağlandı.

İstatistik analizler

Elde edilen tüm parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler hesaplandı ve sürekli veriler için Aritmetik Ortalama \pm Standart Hata; kategorik veriler için ise yüzdeler (%) halinde gösterildi. Verilerin değerlendirilmesi için SPSS 14.01 paket programından faydalanıldı.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen kedilerin (n:84) 55'i acil vaka olarak değerlendirildi ve oksijen desteği sağlandı. Acil tıbbi gereksinimi olan kediler sırasıyla Kıрма (n:33), Siyam (n:8), İran (n:7), Ankara (n:5) ve Van (n:2) ırkı kedilerden oluştu. Tüm hastaların ayrıntılı eşgal bilgileri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen kedilerin (n:84) eşgal bilgileri.

Table 1: Signalment of the cats (n:84) enrolled the study.

CA (Kg)	Yaş (Ay)	İrk (n, %)	Cinsiyet		Reprodüktif Durum	
			♂	♀	Kısırlaştırılmış	Kısırlaştırılmamış
3,77 \pm 0,15	59,6 \pm 13,02	Kırma Irk (39, %46,42),	40 (% 47,61)	44 (% 52,38)	61 (% 72,61)	23 (% 27,39)
		Siyam kedisi (12, %14,3),				
		İran Kedisi (9, %10,8),				
		Ankara Kedisi (8, %9,52),				
		British Shorthair (7, %8,3),				
		Van Kedisi (5, %5,95),				
Şiñşila (4, %4,7)						

CA: Canlı Ağırlık

Hastaların 71'inde kan analizleri (43'ünde tam kan, 28'inde tam kan ve serum biyokimyası birlikte), 68'inde toraks grafileri, 22'sinde Ekokardiyografi ve 3'ünde torakosentez uygulandı. Kedilerin klinik muayene bulguları Tablo 2'de gösterildi.

En sık dikkati çeken klinik muayene bulguları sırasıyla; Açık Ağız solunum (n:62, % 73,8), taşipne (n:22, % 26,2), gürültülü solunum (n:6, % 7,14) ve başı ileriye doğru uzatma (n:3, % 3,6) olarak belirlendi.

Çalışmada; solunum güçlüğü olan 84 kedinin 65'inde (%77,38) non-kardiyojenik nedenler, 19 kedide ise (%22,62) kardiyojenik nedenler belirlendi (Tablo 3).

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen kedilerin (n:84) klinik muayene bulguları.**Table 2:** Clinical signs of cats (n:84) enrolled the study.

Klinik Muayene Bulguları*	n; %
<i>Vücut Isısı (C°)</i>	
< 37	18; 21,5
37-39,3	52; 61,9
> 39,3	14; 16,6
<i>Kapillar Dolu Zamanı (sn)</i>	
< 2	68; 80,9
> 2	16; 19,1
<i>Dehidrasyon Derecesi (%)</i>	
< 5	59; 70,2
5-7	18; 21,4
> 7-9	7; 8,3
<i>Mukoza Renk</i>	
Siyanotik	4; 4,76
Solgun	6; 7,14
Normal	74; 88,09

*Kalp Atım Sayısı/dk: 214 ± 9, 2; Solunum Sayısı/dk: 42 ± 4,6

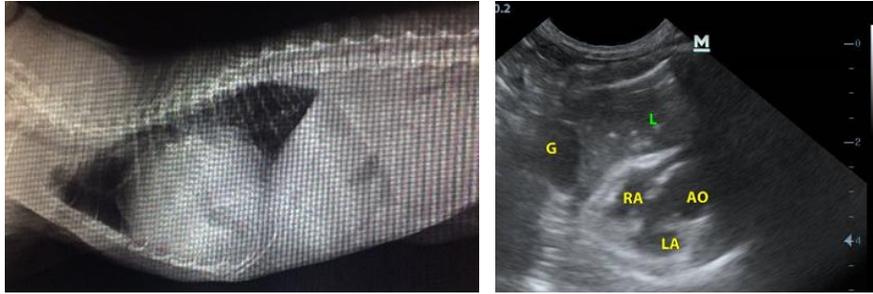
Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen kedilerde (n:84) solunum güçlüğü'nün nedenleri.**Table 3:** Causes of respiratory distress in cats (n:84) enrolled the study.

Nedenler	Yaş (ay)	Teşhis	n (%)	Prognoz	n
Non-Kardiyojenik Nedenler	65,1 ± 1,2	Diyafrenatik Herni	5 (% 5,95)	Hayatta	4
				Kaybedildi	1
		PPDH (Şekil 2)	2 (% 2,38)	Hayatta	2
				Kaybedildi.	-
		ÜSYE	10 (% 11,9)	Hayatta	10
				Kaybedildi	-
		Kronik Bronşit (Astm)	12 (% 14,28)	Hayatta	11
				Kaybedildi	1
		İdiyopatik Plöral Efüzyon	13 (% 15,4)	Hayatta	7
				Kaybedildi	6
		Bronkopnömoni	6 (% 7,14)	Hayatta	4
				Kaybedildi	2
		Pulmoner Emboli	1 (% 1,19)	Hayatta	-
				Kaybedildi	1
Neoplastik Nedenler	148,8 ± 1,13	*Toraks Neoplazileri	4 (% 4,76)	Hayatta	1
				Kaybedildi	3
Travmatik Nedenler	49 ± 3,1	∞Toraks Travması	5 (% 5,95)	Hayatta	2
				Kaybedildi	3
Diğer Nedenler	78 ± 4,8	İdiyopatik Pulmoner Fibroz (Şekil 3)	1 (% 1,19)	Hayatta	-
				Kaybedildi	1
		Pulmoner Kontüzyon	6 (% 7,14)	Hayatta	4
				Kaybedildi	2
		ASD	1 (% 1,19)	Hayatta	1
				Kaybedildi	-
Kardiyolojik Nedenler (KKY)	52 ± 1,80	VSD	1 (% 1,19)	Hayatta	1
				Kaybedildi	-
		HCM (Şekil 1)	13 (% 15,4)	Hayatta	11
				Kaybedildi	2
		RCM	4 (% 4,76)	Hayatta	3
				Kaybedildi	1

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, ASD: Atrial Septal Defekt, VSD: Ventriküler Septal Defekt, HCM: Hipertrofik Kardiyomyopati, RCM: Restriktif Kardiyomyopati, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, PPDH: Peritoneoperikardial diyafrenatik herni. [∞]Plöral efüzyonlu tüm kediler kedilerin enfeksiyöz peritonitisi yönünden negatifti (Idexx FIP Ab), *3 hastada metastatik akciğer kansinomu, 1 hastada mediastinal lenfoma belirlendi. ∞Trafik kazaları, ısırık yaraları ve toraks yabancı cisimleri



Şekil 1: Hipertrofik kardiyomiyopatisi olan 5 yaşındaki bir kedide akciğer ödemi ve kardiyomegali.
Figure 1: Pulmonary edema and cardiomegaly in a 5 year old cat with hypertrophic cardiomyopathy.

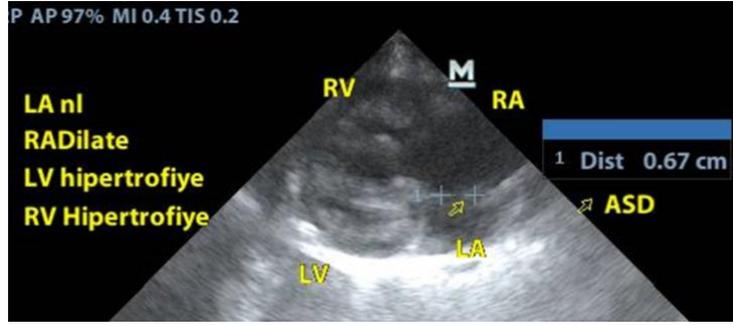


Şekil 2: Ani şekillenen dispnesi olan British shorthair ırkı bir kedide peritoneoperikardial herninin radyografik (a) ve ekokardiyografik (b) görünümü. AO: Aort, LA: Sol Atrium, RA: Sağ atrium.

Figure 2: Radiographic (a) and echocardiographic (b) view of peritoneal-pericardial hernia in a British shorthair cat with acute dyspnea. AO: Aorta, LA: Left atrium, RA: Right atrium



Şekil 3: 6 yaşlı dispneli bir kedide idiyopatik pulmoner fibroz.
Figure 3: Idiopathic pulmonary fibrosis in a 6 year-old cat with dyspnea.



Şekil 4: Bir İran kedisinde atrial septal defect (ASD). LA: Sol atrium, LV: Sol ventrikül, RA: Sağ atrium, RV: Sağ ventrikül.

Figure 4: Atrial septal defect (ASD) in a Persian cat. LA: Left atrium, LV: Left ventricle, RA: Right atrium, RV: Right ventricle.

4. Tartışma ve Sonuç

Yüksek mortalite oranlarıyla karakterize ARDS; üst ve alt solunum yolları hastalıkları, plöral hastalıklar, mediastinal problemler, toraks travmaları, kalp yetmezliği ve neoplastik hastalıkları gibi nedenlerle şekillenebilmektedir (18). Özellikle İran ve himalayan ırkı kediler gibi brahisefalik ırklarda stenotik burun deliklerinin varlığı, solunum yolu enfeksiyonları, nazal tümörler ve larengeal paralizisi kapsayan üst solunum yolu hastalıkları dispne ile sonuçlanmaktadır (8, 18). Alt solunum yolu hastalıkları (bronkopnömoni, pulmoner ödem, tromboembolizm ve neoplazi) ve kedi astımı ise hastalığın ileri aşamalarında ciddi solunum yetmezliğine neden olabilmektedir (4, 19). Bu çalışmada da; literatür verileriyle uyumlu şekilde üst ve alt solunum yolu hastalıklarını kapsayan bir çok respiratorik neden tanımlanmıştır.

Oksijen tedavisine direnç gösteren dispneli kedilerde pulmoner tromboembolizmden şüphelenilmesini gerektiği bildiren literatür verileri rapor edilmektedir (19). Bu çalışmada da 84 kedinin 65'inde (% 77.4) nefes darlığı non-kardiyojenik nedenlerden kaynaklanmış bir kedide ise pulmoner tromboembolizm belirlenmiştir. Pulmoner tromboembolizm belirlenen hasta trombolitik tedaviye yanıt vermiştir.

Ruiz et al (17) çalışmasında konjestif kalp yetmezliğinin kedilerde plöral efüzyon ve dispnenin en önemli nedeni olduğu bildirilmektedir. Diğer olası dispne nedenleri olarak; neoplazi, pyotoraks, şilotoraks, travma, kedilerin enfeksiyöz peritonitisi ve diyaframatik herni rapor edilmiştir. Sunulan çalışmada da; Ruiz et al (17) verilerine benzer şekilde dispneli kedilerde konjestif kalp yetmezliği nedenleri olarak septal defekt ve kardiyomyopati tanıları ekokardiyografik olarak belirlenmiştir. Konjenital kalp hastalıkları, hipertrofik kardiyomyopati, restriktif kardiyomyopati ve aritmiojenik sağ ventrikül kardiyomyopati gibi kardiyolojik hastalıklar kedilerde solunum yetmezliğine yol açmaktadır (7). Kalp hastalıklarında dispnenin nedeni pulmoner ödem ve plöral efüzyon olabilmektedir. Bu çalışmada da 84 dispneli kedinin 17'sinde (%20.2) kardiyomyopati nedenli pulmoner ödem ve dispne belirlenmiştir. Plöral efüzyonlu hiçbir kedide enfeksiyöz peritonitis tanısı doğrulanamamıştır.

Lenfoma, timoma ve akciğer karsinomları solunum yetmezliği ile sonuçlanan neoplastik durumlardır (2, 8, 16). Sunulan çalışmada da mediastinal lenfoma ve akciğer neoplazileri nedenli dispneli vakalar tespit edilmiştir. Toraks travmaları kedilerde ani solunum yetmezliği ve nefes darlığına yol açan acil durumlardandır. Trafik kazaları, yabancı cisim batmaları, yüksekten düşme, pnömotoraks ve toraks travmalarına bağlı oluşan pulmoner kontüzyonlar acil müdahale gerektirmektedir. Bu hastaların muayene ve uzun süreli manipülasyonları istenmeyen durumlarla sonuçlanabilmektedir (12). Dispnesi olan hastalarda radyografik muayene ile hızlıca tanının konulması ve tanısal manipülasyonların en aza indirilmesi gerekmektedir (10). Yapılan bir çalışmada yükseten düşen ve göğüs travması oluşan 132 kedinin % 8'inde pulmoner kontüzyon ve % 63'ünde pnömotoraks kaydedilmiştir (24). Bu araştırmada hastaların büyük kısmında klinik olarak belirgin solunum güçlüğü saptanmıştır. Sunulan çalışmada; 84 kedinin 6'ında

(%7.14) pulmoner kontüzyon, 5'inde de (% 5.95) toraks travması (trafik kazaları, ısırık yaraları ve yabancı cisim batma) radyografik olarak saptanmıştır.

Kedi astımı tekrarlayan öksürük ve dispne ile karakterize klinik bir durumdur. Hastalık, kedilerin efor sonrası tıkanmaları ve ani solunum güçlüğü ile karakterizedir (4). Bu çalışmada 84 kediden 12'inde (%14.28) kedi astımı (kronik bronşit) tanısı konulmuştur.

Konjenital olarak görülen PPDH ileri yaşlarda asemptomatik olarak seyredabilmektedir. Bu hastalarda ani başlayan solunum güçlüğü genelde altta yatan toraks travmalarına bağlıdır (22). Sunulan çalışmada da 2 kedide (%2.38) PPDH saptanmıştır.

Sepsis köpeklerde olduğu gibi kedilerle yapılan çalışmalarda da ARDS'nin önemli bir sekeli olarak tanımlanmaktadır (9). Sunulan çalışmada her ne kadar ayırıcı tanı amacıyla kan analizleri gerçekleştirilmiş olsa da, bu analizlerde sepsis göstergelerinin istatistiki değerlendirilmesinin yapılmaması sepsisin ARDS'li kedilerdeki olası etkilerinin ortaya konulmasını engellemiştir. Sepsisli hastalar da diğer hastalar gibi uygun yöntemlerle sağaltılmışlardır.

Sonuç olarak; kedilerin ARDS sendromu bir çok klinikopatolojik nedene bağlı şekillenmekte ve hızlı tanı ve tedavi yapılmazsa akut solunum aresti sonucu ölüme neden olmaktadır.

Kaynaklar

- Carlisle CH, Biery DN, Thrall DE** (1991): *Tracheal and laryngeal tumors in the dog and cat: literature review and 13 additional patients*. J Vet Radiol Ultrasound, **32 (5)**, 229-23.
- Cervone M, Beurlet S** (2016): *Primary bronchial carcinoma associated with bone marrow metastasis and paraneoplastic monoclonal gammopathy in a cat*. JFMS, **2(2)**, 1-5.
- Charlesworth T** (2017): *Pectus excavatum: congenital thoracic deformity in cats*. In Practice, **39(2)**, 73-78.
- Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL** (1995): *Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats*. J Small Anim Pract, **36(11)**, 481-8.
- Davies C, Forrester SD** (1996): *Pleural effusion in cats: 82 cases (1987 to 1995)*. J Small Anim Pract, **37(5)**, 217-24.
- Felix N** (2012): *Management of patients with respiratory distress*. Proceedings of the international congress of the Italian association of companion animal veterinarians.
- Ferasin L, Sturgess CP, Cannon MJ, Caney SM, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR** (2003): *Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001)*. J Feline Med Surg, **5(3)**, 151-9.
- Jakubiak MJ, Siedlecki CT, Zenger E, Matteucci ML, Bruskiwicz KA, Rohn DA, Bergman PJ** (2005): *Laryngeal, laryngotracheal, and tracheal masses in cats: 27 cases (1998-2003)*. J Am Anim Hosp Assoc, **41(5)**, 310-6.
- Kornya M** (2016). *Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in cats*. Erişim: <https://www.winnfelinefoundation.org/docs/default-source/cat-health-library-educational-articles/acute-respiratory-distress-syndrome.pdf?sfvrsn=2>. Erişim tarihi: 12.10.2018.
- Kraje BJ, Kraje AC, Rohrbach BW, Anderson KA, Marks SL, Macintire DK** (2000): *Intrathoracic and concurrent orthopedic injury associated with traumatic rib fracture in cats: 75 cases (1980-1998)*. J Am Vet Med Assoc, **216 (1)**, 51-4.
- Luis Fuentes V** (1998): *Differential diagnosis of dyspnoea*. 123-128 In: Luis Fuentes V, Swift S (Eds.), Manual of Small Animal Cardiorespiratory Medicine and Surgery. BSAVA, Gloucester, UK.
- Lux CN, Culp WT, Mellema MS, Rosselli DD, Schmiedt CW, Singh A, Mayhew PD** (2018): *Factors associated with survival to hospital discharge for cats treated surgically for thoracic trauma*. JAVMA, **253(5)**, 598-605.
- MacDonald KA** (2006): *Congenital heart diseases of puppies and kittens*. Vet Clin No Am Sm An Prac, **36**, 503-531.

14. **Martin M, Corcoran B** (2006): *Cough, dyspnea and tachypnoea*. 86-91 In: Martin M, Corcoran B (Eds.), Notes on Cardiorespiratory Diseases of Dogs and Cats. 2nd edn. Blackwell Publishing, Oxford, UK.
15. **Olsen D, Renberg W, Perrett J, Hauptman JG, Waldron DR, Monnet E** (2002): *Clinical management of flail chest in dogs and cats: a retrospective study of 24 cases (1989-1999)*. J Am Anim Hosp Assoc, **38(4)**, 315-20.
16. **Patnaik AK, Lieberman PH, Erlandson RA, Antonescu C** (2003) *Feline cystic thymoma: a clinicopathologic, immunohistologic, and electron microscopic study of 14 cases*. J Feline Med Surg, **5(1)**, 27-35.
17. **Ruiz MD, Vessières F, Ragetly GR, Hernandez JL** (2018): *Characterization of and factors associated with causes of pleural effusion in cats*. J Am Vet Med Assoc, **253(2)**, 181-187.
18. **Schachter S, Norris CR**. (2000): *Laryngeal paralysis in cats: 16 cases (1990-1999)*. J Am Vet Med Assoc, **216(7)**, 1100-3.
19. **Schermerhorn T, Pembleton-Corbett JR, Kornreich B** (2004): *Pulmonary thromboembolism in cats*. J Vet Intern Med, **18(4)**, 533-5.
20. **Schmiedt CW, Tobias KM, Stevenson MA** (2003): *Traumatic diaphragmatic hernia in cats: 34 cases (1991-2001)*. J Am Vet Med Assoc, **1(9)**, 1237-40.
21. **Swift S, Dukes-McEwan J, Fonfara S, Loureiro JF, Burrow R** (2009): *Aetiology and outcome in 90 cats presenting with dyspnoea in a referral population*. J Small Anim Pract, **50(9)**, 466-73.
22. **Sydney M, Biery DN** (1980): *Congenital peritoneopericardial diaphragmatic hernia in the dog and cat: a literature review and 17 additional case histories*. J vet Radiol Ultrasound, **(21)3**, 108-116.
23. **Tseng LW, Waddell LS** (2000): *Approach to the patient in respiratory distress*. Clin Tech Sm An Pract, **15**, 53-62.
24. **Whitney WO, Mehlhaff CJ** (1987): *High-rise syndrome in cats*. J Am Vet Med Assoc, **191(11)**, 1399-403.
25. **Williams K, Malarkey D, Cohn L, Patrick D, Dye J, Toews G** (2004): *Identification of spontaneous feline idiopathic pulmonary fibrosis: morphology and ultrastructural evidence for a type II pneumocyte defect*. Chest, **125(6)**, 2278-88.



doi: 10.33188/vetheder.475938

Araştırma Makalesi / Research Article

Çiğ süt örneklerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında antibiyotik direnç özelliklerinin tespiti

Erhan KEYVAN^{a*}

^a Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE
INFORMATION:

Geliş / Received:
29 Ekim 2018
29 October 2018

Kabul / Accepted:
04 Aralık 18
04 December 18

Anahtar Sözcükler:
Antibiyotik direnci,
Çiğ süt,
S. aureus.

Keywords:
Antibiotic resistance,
Raw milk,
S. aureus.

ÖZET:

Staphylococcus aureus önemli bir gıda patojeni olup, tüm dünyada görülen gıda intoksikasyonları içerisinde üst sıralarda yer almaktadır. *S. aureus*'un gıda intoksikasyonlarında etkili olması yanında önemli bir diğer halk sağlığı problemi de farklı antibiyotiklere karşı şekillenen tekli veya çoklu antibiyotik direncidir. Bu çalışmada toplam 60 adet çiğ süt örneğinden izole edilen 31 *S. aureus* izolatı antibiyotik direnç özellikleri yönünden analiz edilmiştir. İzolatların antimikrobiyel duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Bu analiz, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) tarafından bildirilen yöntem esas alınarak, tetrasiklin, gentamisin, eritromisin, trimetoprim-sülfametaksazol, kloramfenikol, siprofloksasin ve klindamisin antibiyotik diskleri ile yapılmıştır. Analiz sonucunda gentamisin, eritromisin, tetrasiklin, siprofloksasin, klindamisin, trimetoprim-sülfametaksazol ve kloramfenikole karşı gelişen direnç sırasıyla %3,33, %6,46, %16,12, %6,47, %80,64, %6,46, %16,13 oranında tespit edilmiştir. Yetiştiriciler antibiyotik kullanımı konusunda bilinçlendirilmeli ve yasal bekleme sürelerine özen göstermelidir. Ayrıca yetkili otoriteler tarafından sütte antibiyotik varlığının tespitine yönelik kontroller düzenli olarak yapılmalıdır.

Detection of antibiotic resistance properties of Staphylococcus aureus isolated from raw milk samples

ABSTRACT:

Staphylococcus aureus is an important food pathogen and it is the main food intoxication agent all over the world. Also, *S. aureus* may cause a public health problem which is single or multiple antibiotic resistance against various antibiotics. In this study, thirty one *S. aureus* isolates which obtained from a total of 60 raw milk samples were analyzed for their antibiotic resistance properties. Antimicrobial susceptibilities of isolates were determined by disk diffusion method with tetracycline, gentamycin, erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramfenicol, ciprofloxacin and clindamycin disks according to CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Based on our results, antibiotic resistance of *S. aureus* isolates were detected in gentamycin, erythromycin, tetracycline, ciprofloxacin, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole and chloramfenicol as 3.33%, 6.46%, 16.12%, 6.47%, 80.64%, 6.46%, 16.13%, respectively. Dairy farmers should be educated about antibiotic use and comply with legal waiting periods in milk productions. Also, antibiotic residues in milk should be controlled regularly by local authorities.

1. Giriş

Süt insanlar için önemli bir hayvansal gıdadır ve inek, koyun, keçi gibi hayvanlardan elde edilir. İnek sütü protein, karbonhidrat, yağ, aminoasitler, vitamin ve mineral içeriği sebebiyle beslenme için gereklidir (39). Süt önemli besleyici özelliği yanında yararlı ve zararlı bakteriler için de uygun bir üreme ortamıdır (29). Sağım koşulları, depolama ve süte uygulanan işlemler sonucunda sütte mikrobiyel kontaminasyonlar meydana gelebilir (14).

Staphylococcus aureus insan ve hayvanlarda; yara infeksiyonları, toksin kaynaklı bozukluklar (gıda zehirlenmeleri), endokarditis, osteomyelitis, pnömoni, meningitis, beyinde apse gibi bozukluklar meydana getirebilir (9, 15, 36, 44). Ayrıca dünya çapında gıda kaynaklı zehirlenmelere yol açan bir patojendir (31). *S. aureus* süt ineklerinde klinik ve subklinik mastitise yol açarak süt ve süt ürünlerinde de kontaminasyonlar oluşturabilir (1,7). *S. aureus*'un memeye transferinde; çevresel koşullar, sağım ekipmanları ve sağım yapan personelin kişisel hijyeni gibi faktörler etkilidir (21). Bazı türler hariç olmak üzere β -laktam, tetrasiklin, makrolid, linkosamid, novobiyosin ve kloramfenikol gibi çoğu antibiyotiğe duyarlıdır (42).

Antibiyotikler bakterilerle savaşan ilaçlardır ve hastalıkların tedavisi ile birlikte tarım ve hayvancılıkta da çeşitli amaçlar için kullanılmıştır. Bu yoğun antibiyotik uygulamaları ile birlikte bakteriler tarafından antibiyotiklere karşı oluşturulan direnç, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemi haline almıştır (46). Metisiline dirençli stafilkoklar, metisilin klinik olarak kullanıma sunulmasından hemen sonra ortaya çıkmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kaynaklı ilk salgın 1960 yılının başlarında Avrupa'da ortaya çıkmıştır. Bu tarihten itibaren MRSA dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (10). Bakterilerde meydana gelen antibiyotik direnci global bir sorun olarak güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada, çiğ sütlerden *S. aureus* izolasyonu ve izolatlarda meydana gelen antibiyotik direncinin tespiti amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Burdur'da bulunan süt üretim çiftliklerindeki hayvanlardan farklı aylarda alınan toplam 60 adet çiğ süt örneği materyal olarak kullanıldı.

Mikrobiyolojik analizler

Analiz amacıyla soğuk zincir altında laboratuvara getirilen 50 ml her bir süt örneğinden aseptik koşullarda homojen olarak seri dilüsyonlar hazırlandı ve Baird Parker/RPF (BP+RPF Oxoid, CM0961) agara ekimleri yapıldı (3). Agar üzerine ekimleri yapılan plaklar 35°C'de 24-48 saat süre ile inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası besiyerinde tipik ve atipik koloniler seçilerek EDTA koagulaz plazma (Oxoid, R21052) ile tüpte koagulaz testi yapıldı. Koagulaz testi pozitif olan koloniler, Gram boyama, katalaz test, DNase aktivitesi, hemolitik özellikler (β -hemoliz) ve mannitol fermentasyon testi yönünden analiz edildi. Bu testlerden fenotipik olarak pozitif olan koloniler *S. aureus* şüpheli izolatlar olarak seçildi (20, 37).

PCR analizleri

Fenotipik olarak *S. aureus* olarak saptanan suşlar, PCR tekniği ile doğrulandı. Bu amaçla öncelikle Akineden ve ark. (2) uyguladığı yöntemle göre; izolatlar 18 μ l lizostafin içeren 180 μ l TE buffer (10 mmol Tris HCL/l, 1 mmol EDTA/l, pH 8.0) içerisinde süspanse edilerek 37°C'de 1 saat süre ile inkübasyona bırakıldı ve enzimatik olarak GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, K0721) ile DNA ekstraksiyonu yapıldı.

İzolatlarda *S. aureus*'a spesifik *nuc* geni doğrulaması PCR yöntemi ile yapılmıştır. Bu amaçla Mehrotra ve ark. (30) ile Keyvan ve Ozdemir (25) tarafından bildirilen yöntemde bazı modifikasyonlar yapıldı. Standart PCR işlemi Lem ve ark. (27) tarafından bildirilen primer çiftleri kullanarak (5'-ATA GGG ATG GCT ATC AGT AAT GT -3' / 5'-GAC CTG AAT CAG CGT TGT CTT C- 3') 25 μ l toplam hacimde 94°C 4 dk ön denatürasyonu takiben, 35 siklus

olacak şekilde; 94°C'de 40 s, 54.5°C'de 30 s, 72°C'de 40 s ve son olarak 72°C'de 10 dk koşullarında analiz edildi. Amplifiye PCR ürünleri %1,5'lik agar jelde elektroforez işlemine tabi tutulduktan sonra görüntülenmiştir.

Antibiyotik direnç özelliklerinin tespiti

İzolatların antimikrobiyel duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Bu işlem, CLSI (Clinical and Laboratory Standarts Institute) tarafından bildirilen yöntem esas alınarak, Mueller-Hinton agarda (Oxoid, CM0337) tetrasiklin (30µg), gentamisin (10µg), eritromisin (15µg), sülfametaksazol-trimetoprim (25µg), kloramfenikol (30µg), klindamisin (10µg) ve siprofloksasin (10µg) antibiyotik diskleri kullanılarak yapıldı. Bu amaçla kültür muhafazası amacıyla bekletilen bakteriler Brain Heart Infusion Broth (Oxoid, CM1135) bulunan tüplere süspansiyon edilerek 37°C'de zenginleştirilmiştir. Daha sonra zenginleştirilen bu kültür 0.5 McFarland olarak ayarlandı. Zenginleştirilen broth kültürüne steril pamuk svap daldırılıp, tüp içerisinde süzülerek Mueller-Hinton agar yüzeyine inokulum svap tekniği ile yayıldı. Antibiyotik diskleri agar yüzeyi ile temas edecek şekilde ve merkezleri arasındaki mesafe 24 mm'den yakın olmayacak biçimde 150 mm çapında her bir petriye 5 disk olmak üzere yerleştirildi. Daha sonra 35-37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda disk etrafındaki inhibisyon zon çapı CLSI'a göre değerlendirildi (12).

3. Bulgular

Yapılan analizler sonucunda toplam 60 çiğ süt örneğinden 31 (%51,6) *S. aureus* şüpheli izolat elde edilmiştir. Disk difüzyon testi analiz sonuçlarına göre izolatlarda gentamisin, eritromisin, tetrasiklin, siprofloksasin, klindamisin, trimetoprim-sülfametaksazol ve kloramfenikole karşı gelişen direnç tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: *S. aureus* izolatlarında antibiyotik direnç oranları.

Table 1: Antibiotic resistance levels of *S. aureus* isolates.

	Dirençli	Duyarlı	Orta Düzey
Gentamisin	%3,33	%96,77	
Eritromisin	%6,46	%51,61	%41,93
Tetrasiklin	%16,12	%74,19	%9,69
Siprofloksasin	%6,47	%77,41	%16,12
Klindamisin	%80,64	%19,36	
Trimetoprim-sülfametaksazol	%6,46	%83,87	%9,67
Kloramfenikol	%16,13	%83,87	

4. Tartışma ve Sonuç

Süt toplama tanklarında *S. aureus* varlığı farklı ülkelerde %16,7-%96,2 arasında olarak bildirilmektedir (8, 11, 18, 23, 24, 33, 43). *S. aureus* kaynaklı meme hastalıkları; süt veriminde azalma, sütte kalite düşüklüğü gibi ekonomik problemler ile birlikte çiğ süt ve süt ürünlerinde halk sağlığı açısından risk meydana getirebilir (13).

Jamali ve ark. (21) İran'da inek sütünden izole edilen *S. aureus* izolatlarında antibiyotik direnç özelliklerini; eritromisin için bu çalışmaya yakın bir değerinde %6,2, gentamisin için daha düşük oranda %1,9, tetrasiklin için daha yüksek oranda %56,2, siprofloksasin için %0, klindamisin için daha düşük oranda %13,6, trimetoprim-sülfametaksazol için %0, kloramfenikol için daha düşük oranda %4,9 olarak bildirmiştir. Pakistan'da yapılan diğer bir çalışmada; izolatlarda gentamisine karşı şekillenen direnç bu çalışmaya göre yüksek oranda %50 olarak şekillenirken trimetoprim-sülfametaksazole dirençli izolat tespit edilememiştir (4). Obaidat ve ark. (34) Ürdün'de süt toplama tanklarından izole edilen izolatlarda meydana gelen antibiyotik direnç oranlarını bu çalışmada tespit edilen oranlara göre; gentamisin, klindamisin, eritromisin, siprofloksasin için sırasıyla %86, %75,6, %75,6, %70,9 olarak daha yüksek bir değerde tespit etmiştir. Mısır'da yapılan bir çalışmada; süt ve süt ürünlerinden izole edilen metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)

izolatlarında antibiyotik direnç oranları için bu çalışmaya göre daha yüksek oranlarda gentamisin için %27,5, tetrasiklin için %65,2, siprofloksasin için %15,5, kloramfenikol için %30,9, trimetoprim-sülfametaksazol için %14 olarak bildirilmiştir (3). Can ve ark. (6) çiğ süt örneklerinden elde edilen izolatlarda antibiyotik direnç özelliklerini gentamisin, eritromisin, tetrasiklin, siprofloksasin ve kloramfenikol için sırasıyla %0, %16, %28, %0, %0 olarak tespit etmiştir. Bu çalışmada elde edilen eritromisin ve tetrasiklin sonuçlarına göre direnç oranının daha yüksek, diğer antibiyotiklerde ise daha düşük oranda kaldığı anlaşılmıştır. Sonuçlar arasındaki farklılıkta ülkeler arasındaki antibiyotik tercihlerinin etkili olduğu söylenebilir. Antimikrobiyel maddelere dirençli ve çoklu direnç geliştiren bakteri tiplerinin süt ve süt ürünlerinde bulunması önemli bir endişe sebebidir. Bu nedenle çoklu direnç geliştiren zoonotik etkenlerin tespiti ile süt ve süt ürünlerine kontaminasyonlarının engellenmesi için düzenli takiplerin yapılması gereklidir.

Mastitis, süt hayvanlarında neden olduğu tedavi giderleri nedeniyle ekonomik açıdan önemli bir hastalıktır (16). Ayrıca meme bezlerinde oluşturduğu fonksiyon bozukluğu sebebiyle süt bileşiminde de değişiklikler meydana gelir (26). *S. aureus* süt hayvanlarında mastitis meydana getiren en önemli patojenlerdendir ve antimikrobiyel tedavi uygulanmasının temel nedenleri arasında bulunmaktadır (5, 17, 35, 38, 40). Antibiyotiklerin yoğun şekilde kullanımı bakterilerde direnç gelişimine yol açabilir (28). Süt ineklerinde profilaktik ve mastitis tedavisi amacıyla β laktam grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması; süt ve süt ürünlerini MRSA açısından da riskli hale getirmektedir (41). Ayrıca MRSA da süt ineklerinde mastitis meydana getirebilir (19). MRSA'nın mastitisli sütlerde varlığını bildiren araştırmalardan Guimaraes ve ark. (18) %48,3, Wang ve ark. (45) %15,5, Jamali ve ark. (22) %11,6, Moon ve ark. (32) %2,5 oranlarını bildirmiştir. MRSA sütlerde herhangi bir değişiklik meydana getirmeden gıda zincirine dahil olabilir (37). Gıda üretimi amacıyla yetiştirilen hayvanlarda gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalı ve bekleme sürelerine dikkat edilmelidir. Sütte MRSA varlığını bildiren çalışmalar da planlanmalıdır. Ayrıca bu çalışmada orta düzeyde dirençli olarak tanımlanan izolatların ilgili antibiyotiklere karşı tam bir direnç geliştirebilir. Bu nedenle izolatlarda orta düzeyde direnç gelişen antibiyotiklerin de takibinin yapılması gereklidir.

Antibiyotiklerin özellikle gıda üretimi amacıyla yetiştirilen hayvanlara tedavi amacıyla ve gelişim artırıcı olarak yoğun bir şekilde kullanılması insan sağlığı açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Süt ineklerinin tedavisinde kullanılan antibiyotikler sütte kalıntı meydana getirebilir. Bu nedenle süt ineklerinde meydana gelen hastalıkların tedavisinde etkili antibiyotiklerin seçilmesi gereklidir. Ayrıca çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin yasal bekleme sürelerine özen gösterilmelidir. Antibiyotik şüpheli sütlerin süt toplama tanklarına karıştırılmaması için toplama merkezlerinde süt alımı öncesi kontroller sıkı bir şekilde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Adesiyun AA, Webb LA, Romain HT (1998): *Prevalence and characteristics of Staphylococcus aureus strains isolated from bulk and composite milk and cattle handlers*. J Food Prot, **61**, 629-632.
2. Akineden Ö, Hassan AA, Schneider E, Usleber E (2008): *Enterotoxigenic properties of Staphylococcus aureus isolated from goat's milk cheese*. Int J Food Microbiol, **124**, 211-216.
3. Al-Ashrawy MA, Sallam KI, Abd-Elghany SM, Elhadidy M, Tamura T (2016): *Prevalence, molecular characterization, and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from milk and dairy products*. Foodborne Pathog Dis, **13(3)**, 156-162.
4. Aqib AI, Ijaz M, Anjum AA, Malik MAR, Mehmood K, Farooqi SH, Hussain K (2017): *Antibiotic susceptibilities and prevalence of Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolated from bovine milk in Pakistan*. Acta Trop, **176**, 168-172.
5. Barkema HW, Green MJ, Bradley AJ, Zadoks RN (2009): *Invited review: The role of contagious disease in udder health*. J Dairy Sci, **92(10)**, 4717-4729.
6. Can HY, Elmalı M, Ergün Y (2017): *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in milk from dairy cows with chronic mastitis*. Eurasian J Vet Sci, **33(4)**, 255-259.

7. **Capurro A, Concha C, Nilsson L, Ostensson K** (1999): *Identification of coagulase positive Staphylococci isolated from bovine milk*. Acta Vet Scand, **40**, 315-321.
8. **Chaalal W, Aggad H, Zidane K, Saidi N, Kihal M** (2016): *Antimicrobial susceptibility profiling of Staphylococcus aureus isolates from milk*. Br Microbiol Res J, **13(3)**, 1-7.
9. **Chambers HF, DeLeo FR** (2009): *Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era*. Nat Rev Microbiol, **7**, 629-641.
10. **Chambers, HF** (1997): *Methicillin Resistance in Staphylococci: Molecular and Biochemical Basis and Clinical Implications*. Clin Microbiol Rev, **10**, 781-791.
11. **Chu C, Yu C, Lee Y, Su Y** (2012): *Genetically divergent methicillin-resistant Staphylococcus aureus and sec-dependent mastitis of dairy goats in Taiwan*. BMC Vet Res, **8**, 39.
12. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)** (2013): *M100-S23. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 23rd informational supplement*. Wayne, PA: CLSI.
13. **Cortimiglia CEA, Bianchini V, Franco A, Caprioli A, Battisti A, Colombo L, Stradiotto K, Vezzoli F, Luini M** (2015): *Prevalence of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant S. aureus in bulk tank milk from dairy goat farms in Northern Italy*. J Dairy Sci, **98(4)**, 2307-2311.
14. **De Silva SASD, Kanugala KANP, Weerakkody NS** (2016): *Microbiological Quality of Raw Milk and Effect on Quality by Implementing Good Management Practices*. Procedia Food Sci, **6**, 92-96.
15. **Deurenberg RH, Stobberingh EE** (2008): *The evolution of Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol, **8**, 747-763.
16. **Duarte CM, Freitas PP, Bexiga R** (2015): *Technological advances in bovine mastitis diagnosis: an overview*. J Vet Diagn Invest, **27(6)**, 665-672.
17. **Gomes F, Henriques M** (2016) *Control of Bovine Mastitis: Old and Recent Therapeutic Approaches*. Curr Microbiol, **72**, 377-380.
18. **Guimaraes FF, Manzi MP, Joaquim SF, Richini-Pereira VB, Langoni H** (2017): *Outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)-associated mastitis in a closed dairy herd*. J Dairy Sci, **100**, 726-730.
19. **Haran KP, Godden SM, Boxrud D, Jawahir S, Bender JB, Sreevatsan S** (2011): *Prevalence and characterization of Staphylococcus aureus, including methicillin resistant Staphylococcus aureus, isolated from bulk tank milk from Minnesota dairy farms*. J Clin Microbiol, **50(3)**, 688-695.
20. **ISO (International Standart Office, 6888-1)** (2003): *Microbiology of food and animal feedingstuffs - Horizontal method for the enumeration of coagulase-positive staphylococci (Staphylococcus aureus and other species)*.
21. **Jamali H, Paydar M, Radmehr B, Ismail S, Dadrasnia A** (2015): *Prevalence and antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus isolated from raw milk and dairy products*. Food Control, **54**, 383-388.
22. **Jamali H, Radmehr B, Ismail S** (2014): *Prevalence and antibiotic resistance of Staphylococcus aureus isolated from bovine clinical mastitis*. J Dairy Sci, **97(4)**, 2226-2230.
23. **Jørgensen HJ, Mørk T, Høgåsen HR, Rørvik LM** (2005): *Enterotoxigenic Staphylococcus aureus in bulk milk in Norway*. J Appl Microbiol, **99**, 158-166.
24. **Kav K, Col R, Ardic M** (2011): *Characterization of Staphylococcus aureus isolates from white-brined Urfa cheese*. J Food Protect, **74**, 1788-1796.
25. **Keyvan E, Özdemir H** (2016): *Occurrence, enterotoxigenic properties and antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus on beef carcasses*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, **63(1)**, 17-23.
26. **Korhonen H, Kaartinen L** (1995): *Changes in the composition of milk induced by mastitis*. 76-82. In: Sandholm M, Honkanen-Buzalski T, Kaartinen L, Pyörälä S (Eds.), The bovine udder and mastitis, Gummerus, Jyväskylä, Finland.
27. **Lem P, Spiegelman J, Toye B** (2001): *Direct detection of mecA, nuc and 16S rRNA genes in BacT/Alert blood culture bottles*. Diagn Microbiol Infect Dis, **41**, 165-168.

28. **Levy SB** (1992): *The Antibiotic Paradox. How miracle drugs are destroying the miracle*. Plenum Publishing, New York, NY.
29. **Mehmeti I, Bytyqi H, Muji S, Nes IF, Diep DB** (2017): *The prevalence of Listeria monocytogenes and Staphylococcus aureus and their virulence genes in bulk tank milk in Kosovo*. J Infect Dev Ctries, **11(03)**, 247-254.
30. **Mehrotra M, Wang G, Johnson WM** (2000): *Multiplex PCR for detection of genes for Staphylococcus aureus enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin I and methicillin resistance*. J Clin Microbiol, **38**, 1032-1035.
31. **Meyrand A, Boutrand-Loei S, Ray-Gueniot S, Mazuy C, Gaspard CE, Jaubert G, Perrin G, Lapeyre C, Vernozy-Rozand C** (1998): *Growth and enterotoxin production of Staphylococcus aureus during the manufacture and ripening of Camembert-type cheeses from raw goats' milk*. J Appl Microbiol, **85**, 537-544.
32. **Moon JS, Lee AR, Kang HM, Lee ES, Kim MN, Paik YH, Park YH, Joo YS, Koo HC** (2007): *Phenotypic and genetic antibiogram of methicillin-resistant staphylococci isolated from bovine mastitis in Korea*. J Dairy Sci, **90**, 1176-1185.
33. **Muehlherr JE, Zweifel C, Corti S, Blanco JE, Stephan R** (2003): *Microbiological quality of raw goat's and ewe's bulk-tank milk in Switzerland*. J Dairy Sci, **86**, 3849-3856.
34. **Obaidat MM, Salman AEB, Roess AA** (2018): *High prevalence and antimicrobial resistance of mecA Staphylococcus aureus in dairy cattle, sheep, and goat bulk tank milk in Jordan*. Trop Anim Health Prod, **50(2)**, 405-412.
35. **Olde Riekerink RGM, Barkema HW, Veenstra S, Poole DE, Dingwell RT, Keefe GP** (2006): *Prevalence of contagious mastitis pathogens in bulk tank milk in Prince Edward Island*. Can Vet J, **47**, 567-572.
36. **Papadopoulos P, Papadopoulos T, Angelidis AS, Boukouvala E, Zdragas A, Papa A, Hadjichristodoulou C, Sergelidis D** (2018): *Prevalence of Staphylococcus aureus and of methicillin-resistant S. aureus (MRSA) along the production chain of dairy products in north-western Greece*. Food Microbiol, **69**, 43-50.
37. **Parisi A, Caruso M, Normanno G, L. Latorre R, Sottili A, Miccolupo R, Fraccalvieri G** (2016): *Prevalence, antimicrobial susceptibility and molecular typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in bulk tank milk from southern Italy*. Food Microbiol, **58**, 36-42.
38. **Peles F, Wagner M, Varga L, Hein I, Rieck P, Gutser K, Kereszturi P, Kardos G, Turcsanyi I, Beri B, Szabo A** (2007): *Characterization of Staphylococcus aureus strains isolated from bovine milk in Hungary*. Int J Food Microbiol, **118**, 186-193.
39. **Quigley L, O'Sullivan O, Stanton C, Beresford TP, Ross RP, Fitzgerald GF, Cotter PD** (2013) *The complex microbiota of raw milk*. FEMS Microbiol Rev, **37**, 664-698.
40. **Roberson JR, Fox LK, Hancock DD, Gay JM, Besser TE** (1998) *Sources of intramammary infections from Staphylococcus aureus in dairy heifers at first parturition*. J Dairy Sci, **81(3)**, 687-693.
41. **Sawant AA, Sordillo LM, Jayarao BM** (2005): *A survey on antibiotic usage in dairy herds in Pennsylvania*. J Dairy Sci, **88**, 2991-2999.
42. **Seo KS, Bohach GA** (2007): *Staphylococcus aureus*. 493-518. In: Doyle MP, Beuchat LR (Eds.), Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers ASM Press, Washington.
43. **Spanu V, Scarano C, Viridis S, Melito S, Spanu C, De Santis E** (2013): *Population structure of Staphylococcus aureus isolated from bulk tank goat's milk*. Foodborne Pathog Dis, **10(4)**, 310-315.
44. **Tauxe RV** (2002): *Emerging foodborne pathogens*. Int J Food Microbiol, **78**, 31-41.
45. **Wang X, Li G, Xia X, Yang B, Xi M, Meng J** (2014): *Antimicrobial susceptibility and molecular typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in retail foods in Shaanxi, China*. Foodborne Pathog Dis, **11**, 281-286.
46. **Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N** (2017): *A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing*. Cureus, **9(6)**, 1403.



doi: 10.33188/vetheder.482840

Araştırma Makalesi / Research Article

Beta hidroksi bütirik asit düzeyinin diğer metabolik test parametreleri üzerine etkisi

Ramazan YILDIZ^{a*}, Merve İDER^b, Mahmut OK^b

^a Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 15030, Burdur, Türkiye

^b Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 42031, Konya, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

14 Kasım 18

14 November 18

Kabul / Accepted:

11 Aralık 18

11 December 18

Anahtar Sözcükler:

Metabolik profil,
beta hidroksi bütirik asit,
sığır

Keywords:

Metabolic profile,
beta-hydroxybutyrate, cattle

ÖZET:

Metabolik profil test, süt sığırlarının metabolik durumlarını ortaya koymak ve metabolizma hastalıklarının erken tanısına yardımcı olmak amacıyla yapılan bir testtir. Bu çalışmada, negatif enerji dengesizliği olan sütçü sığırların metabolik profil test parametrelerindeki değişimlerin ve bu parametreler arasındaki ilişkilerin ortaya konulması amaçlandı. Çalışma, laktasyon döneminin ikinci haftasında olan 189 adet sığır serum örneğinin metabolik profil test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilerek yapıldı. Kan beta hidroksi bütirik asit (BHBA) seviyesi 1 mmol/L'nin üstünde olan hayvanlar Grup-1'e, 1 mmol/L'den düşük olan hayvanlar ise Grup-2'ye dahil edildi. BHBA düzeyi keton ölçüm cihazı ile yapıldı. Glikoz, kan üre azotu (BUN), magnezyum (Mg), aspartat aminotransferaz (AST), fosfor (P), kolesterol, total protein, albümin, kalsiyum, gama glutamil transferaz (GGT) analizleri otoanalizör ile yapıldı. Grup-1'in glikoz ($p<0,001$) ve albümin ($p<0,01$) düzeylerinin Grup-2'den anlamlı derecede düşük, GGT ($p<0,001$), AST ($p<0,05$) ve kalsiyum ($p<0,01$) düzeylerinin ise Grup-2'den anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. BHBA düzeyinin glikoz ($p<0,01$) ile negatif, AST ($p<0,01$) ve GGT ($p<0,01$) ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. Sonuç olarak BHBA değeri 1 mmol/L ve üzerine çıktığı durumlarda karaciğer ile ilişkili hasarı gösteren enzimlerin de artmaya başladığı gözlemlendi. Subklinik ketozis tespit edilen sürülerde negatif enerji dengesinin ortadan kaldırılmasının yanında karaciğer destekleyici tedavilerin verilmesi ve sürünün karaciğer yağlanma riski için kontrol edilmesinin de önemli olduğu kanısına varıldı.

The effect of beta-hydroxybutyrate level on other metabolic test parameters

ABSTRACT:

Metabolic profile test was performed to determine the metabolic status of dairy cattle and to use in the early diagnosis of metabolic diseases. The aim of this study was to determine the changes in metabolic profile test parameters of dairy cattle with negative energy balances and the relationships between these parameters. The metabolic profile results of 189 cattle within the first 2 wk of lactation period were evaluated retrospectively. Animals with a Beta-hydroxybutyrate (BHBA) threshold level above 1 mmol/L were assigned to Group-1 and the animals with blood BHBA levels less than 1 mmol/L to Group-2. BHBA level was assessed by blood ketone meter. Glucose, blood urea nitrogen (BUN), magnesium (Mg), aspartate aminotransferase (AST), phosphorus (P), cholesterol, total protein, albumin, calcium and gamma glutamyl transferase (GGT) analyzes were performed by the auto-analyzer. Group-1 levels of glucose ($p<0.001$) and albumin ($p<0.01$) were found to be significantly lower, GGT ($p<0.001$), AST ($p<0.05$), and calcium ($p<0.01$) were significantly higher than Group-2. BHBA level was found to be negatively correlated with glucose ($p<0.01$) and with a positive correlation with AST ($p<0.01$) and GGT ($p<0.01$). In conclusion, the enzymes showing liver damage started to increase when BHBA value was above 1 mmol/L. In addition to the treatment of the negative energy balance in the cattle with subclinical ketosis, it was concluded that supportive therapies for the liver should be performed and check the risk of the fatty liver in herd.

1. Giriş

Metabolik profil test, süt sığırlarının metabolik durumlarını ortaya koymak ve metabolizma hastalıklarının erken tanısına yardımcı olmak amacıyla yapılan bir testtir (19). Metabolik profil test, sürü tabanlı tanı amacıyla kullanılan spesifik analitik testlerin kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır (34). Süt sığırlarında metabolik profildeki değişim, genellikle gebeliğin 7. ayından itibaren başlar ve laktasyonun ilk dönemini içerisine alır. Bu dönemde uygun bakım ve besleme ile metabolik hastalıklar kontrol altına alınıp verim artışı sağlanabilir. Beslenme veya beslenmeyle ilişkili hastalıkların tanısı, sürü sağlığı açısından oldukça önemlidir (4).

Süt sığırcılığı işletmelerinde periparturient hastalıklar; kesime sevkler, ölümler, süt veriminde azalmalar, reproduktif problemler ve veteriner hizmetlerine yapılan harcamalar ile yetiştiriciler için ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (9). Süt ineklerinde hastalıkların %80'i periparturient dönemde ortaya çıkmaktadır. Bunun temelini de metabolizma bozuklukları oluşturmaktadır. Süt ineklerinin, laktasyonun ilk 2 ayı içerisinde daha sık hastalıklara yakalandıkları net bir şekilde ortaya konulmuştur. Süt ineklerinde enerji metabolizması bozuklukları (ketozis, subklinik ketozis ve yağlı karaciğer sendromu) ve mineral metabolizması yetersizliklerinin (doğum felci, subklinik hipokalsemi) periparturient dönemde immun sistemi zayıflatarak mastitis, retensiyon sekondinarum, endometritis, uterus involusyonunda gecikme ve tırnak hastalıklarının ortaya çıkışını kolaylaştırdığı belirlenmiştir (5,14,33). Japonya Hokkaido'da 1997 yılı istatistiklerine göre 550.000 periparturient dönem sütçü sığırmın 65.000'inin (yaklaşık %12) hipokalsemi, karaciğer yağlanması, abomasum deplasmanları, ketozis, yatalak inek sendromu ve retensiyon sekondinarum gibi periparturient hastalıklar nedeniyle veteriner hekimler tarafından tedavi edildiği, bu sütçü sığırlardan 8.000'inin ise tedaviye cevap vermediği için kesime sevk edildiği belirlenmiştir (20).

Negatif enerji dengesi (NED) şiddeti ve süresinin doğru tahmin edilmesi; sürü yönetimi, besleme stratejileri ve döl verimi için gereklidir (29). Enerji dengesi; hayvan sağlığını, laktasyon ve üreme performansını etkileyen önemli bir faktördür (34). Enerji dengesi; hayvanın yemlerle aldığı enerjiden, harcadığı enerjinin farkı olarak tanımlanmaktadır (21). Yemlerle alınan enerji, yaşama ve verim payları için yeterli olmalıdır. Eğer rasyonla yeterli enerji alınamazsa, negatif enerji dengesi meydana gelmektedir. Bu durum ketozis, yağlı karaciğer sendromu gibi metabolik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Negatif enerji dengesinin önceden belirlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması üretim performansının tutturulması, karlılığın devamı ve sürü sağlığı açısından önemlidir (21,28). Macrae ve ark (22) yaptıkları bir çalışmada enerji dengesinin belirlenmesinde beta hidroksi butirik asit (BHBA), glikoz ve esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) parametrelerini kullanmışlardır. BHBA, özellikle doğumdan sonra laktasyonun 5. ile 50. günleri arasında subklinik ketozisin belirlenebilmesinde önem taşımaktadır (6,19). Serum BHBA seviyesi laktasyondaki sığırlarda 1 mmol/L altında, kurudaki sığırlarda 0,6 mmol/L'nin altında olmalıdır. Serum BHBA seviyesi 1,4 mmol/L'den fazla olduğu zaman klinik ketozis gelişme ihtimali oldukça artmaktadır (19,26).

Bu çalışmada, negatif enerji dengesi olan sütçü sığırların metabolik profil test parametrelerindeki değişimlerin ortaya konulması ve bu parametreler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amaçlandı.

2. Gereç ve Yöntem

Yapılan çalışmada, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez Klinik Laboratuvarına metabolik profil test analizi için getirilen sığır kan örneklerinin geçmiş yılların metabolik profil test verileri analiz edilmiş ve laktasyon döneminin ikinci haftasında olan farklı 9 çiftlikten 189 adet sığıra ait metabolik profil test sonucu retrospektif olarak incelenmiştir. Belirtilen laktasyon dönemindeki 189 adet sütçü sığıra ait verilerde kan beta hidroksi butirik asit (BHBA) seviyesi 1 mmol/L'nin üstünde olan hayvanlar Grup-1'e (n=37), 1 mmol/L'den düşük olan hayvanlar ise Grup-2'ye (n=152) dahil edildi. Yapılan metabolik profil testinde BHBA düzeyi ölçümü için keton ölçüm cihazı (Precision Xtra, Abbott Diabetes Care, Abingdon, UK) kullanıldı. Diğer metabolik profil test analizleri [Glikoz, kan üre azotu (BUN), magnezyum (Mg), aspartat aminotransferaz (AST), fosfor (P), kolesterol, total protein,

albumin, kalsiyum ve gama glutamil transferaz (GGT)] için ise otoanalizer (BT 3000 plus, Instrumentation Laboratory Company, Milan, Italy) cihazı kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Araştırmada elde edilen verilerin Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılımı belirlendi. Gruplar arası farklılıkları belirlemek için bağımsız student's *t*-testi kullanıldı. BHBA ve diğer metabolik test parametreleri (Glikoz, BUN, Mg, AST, P, kolesterol, total protein, albumin, kalsiyum, GGT) arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson's korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS programı (versiyon 22.0) (Chicago, SPSS Inc.) kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiki açıdan önem sınırı kabul edildi.

3. Bulgular

Gruplara ait BHBA, glikoz, BUN, Mg, AST, P, kolesterol, total protein, albumin, kalsiyum ve GGT değerleri Tablo 1'de verildi. Grup-1'in glikoz ($p < 0,001$) ve albumin ($p < 0,01$) düzeylerinin Grup-2'den anlamlı derecede düşük, GGT ($p < 0,001$), AST ($p < 0,05$) ve kalsiyum ($p < 0,01$) düzeylerinin ise Grup-2'den anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. İki grup arasında BUN, P, Mg, total protein ve kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 1). BHBA düzeyinin glikoz ($p < 0,01$) ile negatif yönlü, AST ($p < 0,01$) ve GGT ($p < 0,01$) ile pozitif yönlü bir korelasyonu tespit edilirken diğer parametreler ile korelasyon belirlenmedi (Tablo 2).

Table 1: Gruplar arası metabolik profil parametrelerindeki değişimler (mean \pm SEM).

Table 1: Changes in metabolic profile parameters between groups (mean \pm SEM).

Parametreler (Mean \pm SEM)	Grup 1 (n=37)	Grup 2 (n=152)	P değeri
GLU (mg/dL)	40.4 \pm 2.66	55.8 \pm 0.93	< 0.001
BUN (mg/dL)	11.5 \pm 0.63	10.7 \pm 0.25	0.256
MG (mg/dL)	2.48 \pm 0.04	2.49 \pm 0.03	0.816
AST (U/L)	110.9 \pm 9.25	91.0 \pm 1.89	0.042
P (mg/dL)	6.80 \pm 0.21	6.73 \pm 0.32	0.853
CHOL (mg/dL)	164.1 \pm 11.3	156.1 \pm 3.73	0.509
PRO (g/dL)	8.07 \pm 0.12	8.10 \pm 0.09	0.838
ALB (g/dL)	3.46 \pm 0.05	3.61 \pm 0.02	0.017
Ca (mg/dL)	10.1 \pm 0.17	9.62 \pm 0.09	0.010
GGT (U/L)	34.9 \pm 3.42	22.4 \pm 0.60	\leq 0.001
BHBA (mmol/L)	1.50 \pm 0.13	0.44 \pm 0.01	< 0.001

GLU, Glikoz; BUN, Kan Üre Azotu; MG, Magnezyum; AST, Aspartat Aminotransferaz; P, Fosfor; CHOL, Kolesterol; PRO, Total Protein; ALB, Albumin; Ca, kalsiyum; GGT, Gama Glutamil Transferaz; BHBA, Beta-hidroksi bütirik asit

Table 2: BHBA ve diğer metabolik profil test parametreleri arasında korelasyon (mean \pm SEM).

Table 2: Correlation between BHBA and other metabolic profile test parameters (mean \pm SEM).

Parametreler	GLU	BUN	MG	AST	P	CHOL	PRO	ALB	Ca	GGT
BHBA	-.304**	-.054	-.091	.421**	.048	-.043	-.047	-.142	.032	.457**

GLU, Glikoz; BUN, Kan Üre Azotu; MG, Magnezyum; AST, Aspartat Aminotransferaz; P, Fosfor; CHOL, Kolesterol; PRO, Total protein; ALB, Albumin; Ca, Kalsiyum; GGT, Gama Glutamil Transferaz; BHBA, Beta-hidroksi bütirik asit; **,Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

4. Tartışma ve Sonuç

Geçiş dönemi periyodunda, inekler normal olarak NED'e girerler. NED adipoz dokudan karaciğere NEFA formunda lipid mobilizasyonu ile karakterizedir. Süt üretimi için gerekli olan enerjiyi karşılamak üzere NEFA enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır (7). Ketozis genellikle karaciğere aşırı NEFA infiltrasyonu ile ilişkilidir. Karaciğer kapasitesini aşan aşırı NEFA akışı karaciğerin NEFA'yı tamamen oksidize etme yeteneğini bozmakta ve bu durum kısmen oksitlenmiş NEFA'nın ürünü olan BHBA, asetoasetat ve aseton gibi keton cisimlerinin artmasına sebep olmaktadır. BHBA dolaşımdaki dominant keton cismidir ve tüm vücutta, plazmada veya serumda nispeten stabil olarak bulunmaktadır (10,11,15,25). Ketozisin tanısı kan BHBA düzeyine dayanmaktadır (2). Süt ineklerinde ketozisin tanısı için farklı BHBA eşik değerleri kullanılmaktadır (12,18,25). BHBA konsantrasyonun 1.0 mmol/L'nin üzerinde olması subklinik ketozis, 2.6 mmol/L üzerinde olması klinik ketozis olarak değerlendirilmektedir. Bireysel bazda klinik bulguların tam olarak hangi düzeyde görüleceği oldukça değişkendir (3). Nazifi ve ark (24) yaptıkları çalışmada subklinik ketozis eşiğini BHBA > 1.0 mmol/L olarak belirlemişlerdir. Walsh ve ark (35) laktasyonun ilk haftasında 1 mmol/L'den ve ikinci haftasında ise 1.4 mmol/L'den yüksek BHBA düzeylerinin reproduktif performansı azalttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Ospina ve ark (25), laktasyonun ilk iki haftasında BHBA seviyeleri 1.0 mmol/L'den yüksek olan ineklerin abomasum deplasmanı ve metritise yakalanma olasılıklarının sırasıyla 6.9 ve 2.3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada hayvan gruplandırma kriterleri kan BHBA seviyelerine dayandığından, gruplar arasında BHBA düzeyleri önemli düzeyde farklıydı ($p < 0.001$). Bu retrospektif analizde ortalama olarak, birinci grupta bulunan laktasyondaki ineklerde belirlenen BHBA düzeyi ($1,50 \pm 0,13$) subklinik ketozis için belirlenen eşik değerin (1.4 mmol/L) üzerinde kalmıştır. Bu durum, sürülerdeki ineklerin çoğunluğunun subklinik ketozise (30 adet sığır) ve bazılarının ise klinik ketozise (5 adet sığır) maruz kaldığını göstermektedir. Süt sığırlarında yüksek kan NEFA ve BHBA seviyeleri negatif enerji balansının temel göstergeleridir. Bir sürünün ketozis, karaciğer yağlanması ve NED durumunu değerlendirmek için metabolik profil testinde NEFA, BHBA, glikoz, albümin, GGT ve BUN düzeylerinin dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (2). Çalışma gruplarımız arasında Grup-1'in glikoz ($p < 0,001$) ve albümin ($p < 0,01$) düzeylerinin Grup-2'den anlamlı derecede düşük, GGT ($p < 0,001$), AST ($p < 0,05$) ve kalsiyum ($p < 0,01$) düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 1). Diğer metabolik parametreler (BUN, fosfor, magnezyum, total protein ve kolesterol) arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 1). BHBA ile yalnızca glikoz, AST ve GGT arasında anlamlı ($p < 0,01$) korelasyon tespit edildi (Tablo 2). Karaciğere yağ infiltrasyonu, hepatik dokuda hasara sebep olmakta ve buna bağlı olarak karaciğer hasarını gösteren AST, GGT ve glutamat dehidrogenaz (GLDH) gibi enzimlerin seviyeleri genellikle artmaktadır (5,15). Ruminantlarda lipomobilizasyonun kandaki temel indikatörü BHBA ve NEFA'dır. Hepatik lezyon ve fonksiyonunun temel indikatörü ise enzim olarak AST, GGT ve GLDH iken metabolit olarak glikoz, kolesterol ve albümindir (37). Ketozis ve karaciğer yağlanması yakın şekilde ilişkili olup, sütçü işletmelerde süt veriminin düşmesine ve sürüden çıkarılan hayvan oranının artmasına bağlı olarak ciddi ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (15). Ropstad ve ark (27) kronik ketozis vakalarında şiddetli karaciğer yağlanmasının meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. Karaciğer ve safra kanalı işlev bozukluklarında GGT'nin serum konsantrasyonu artış gösterirken (31) AST seviyesindeki artış karaciğerdeki yağ birikimine bağlı hepatosit permeabilitesindeki artışın yansımasıdır. Grummer (16) ve Stojević ve ark (32) süt sığırlarında yüksek AST konsantrasyonlarının yağlı karaciğer sendromu, düşük kuru madde alımı ve ketozis bulguları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca laktasyon başındaki ineklerde AST konsantrasyonunun metabolik karaciğer hastalıklarının saptanmasında GGT'den daha üstün olduğu bildirilmiştir (15,31). Akgül ve ark (2) kan GGT düzeyinin hepatik lipidozis ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada Grup 1' deki sığırların serum GGT ($p < 0,001$) ve AST ($p < 0,05$) konsantrasyonunun istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi. BHBA düzeyi yüksek olan Grup-1' deki serum AST ve GGT aktivitelerinin önemli oranda artması karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabilir (31). Gonzalez ve ark (15) ketozisli ineklerde hepatositlerde biriken yağ asitlerinin karaciğerin

fonksiyonunu bozduğunu ve yağ birikimine bağlı hepatik değişiklikler nedeniyle albümin sentezinin azalabileceğini belirtmişlerdir. Karaciğerde yağ infiltrasyonu, bazı kan bileşenlerinin konsantrasyonunu da etkileyebilir. Glikoz seviyelerinin yanı sıra total protein, albümin ve üre konsantrasyonları da azalabilmektedir (36). Glikoz, protein, albümin ve BUN seviyeleri hepatik işlevsellik göstergeleri olup (5,15,36) konsantrasyonlarında azalmalar yüksek lipomobilizasyona sahip hayvanlarda yağ infiltrasyonunu yansıtabilmektedir (17,30). Mevcut çalışmada Grup-1'in albümin ($p<0,01$) düzeyinin anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi. Yapılan çalışmada belirlenen düşük albümin seviyeleri daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi (13,30) hepatik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmada Grup-1'in glikoz ($p<0,001$) düzeyinin anlamlı düzeyde düşük ve BHBA düzeyi ile kan glikoz düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlendi. Ketozisli ineklerde yapılan çalışmalarda BHBA düzeyinin yüksek ve glikoz düzeyinin ise düşük olduğu bildirilmiştir (1,8,23,38). Postpartum laktasyon periyodu sırasında glikoz alımı ve meme bezinde glikoz kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu hipoglisemi meydana gelebilmektedir. Kandaki düşük glikoz düzeyine cevap olarak yağ mobilizasyonu başlatılır. Glikoz yokluğu sonucu meydana gelen enerji kaybını telafi etmek için NEFA oksidasyonu ve BHBA üretimi artmaktadır (11). Bu bulguların yapılan diğer çalışmalar (1,8,23,38) ile uyumlu olduğu görüldü.

Ketozis ve kalsiyum metabolizması arasında birbirini doğrudan etkileyen bir ilişki mevcuttur. Genel olarak, ketozisli hayvanlarda değişen derecelerde hipokalsemi şekillenmektedir. Ketoziste değişik derecelerde metabolik asidoz nedeniyle iyonize kalsiyum genellikle normal olmasına rağmen, total kalsiyum konsantrasyonunda bir azalma gelişebilmektedir. Başoğlu ve Sevinç (4) asidozisin proteinlere (özellikle albümin) kompleks halde bağlı bulunan kalsiyumun ayrılmasını artırdığını ve kemiklerdeki kalsiyumun daha kolay mobilize olmasını sağlayarak dolaşımdaki kalsiyum miktarının artabileceğini bildirmiştir. Sunulan çalışmada kalsiyum seviyeleri normal düzeylerde olmasına rağmen Grup-1'de Grup-2'den daha yüksek bulunmuştur. Subklinik ketozis gibi süt veriminin azalmaya başlayacağı durumlarda sütle kaybedilen kalsiyum miktarı da azalacağından, Grup-1'de belirlenen kalsiyum artışının süt veriminin düşüşüyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak BHBA değeri 1 mmol/L ve üzerine çıktığı durumlarda karaciğer ile ilişkili hasarı gösteren enzimlerin de artmaya başladığı görüldü. Subklinik ketozis tespit edilen sürülerde negatif enerji dengesinin ortadan kaldırılmasının yanı sıra karaciğer destekleyici tedavilerin de yapılmasının önemli olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca bu sürülerde BHBA ile birlikte değişim gösteren AST ve GGT gibi enzimlerde yükselmenin tespit edilmesi halinde karaciğer yağlanması yönünden ultrasonografik muayene ve biyopsi incelemelerinin yapılması gerekliliğinin ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Akamatsu H, Saitoh Y, Serizawa M, Miyake K, Ohba Y, Nakashima K (2007): *Changes of serum 3-methylhistidine concentration and energy-associated metabolites in dairy cows with ketosis*. J Vet Med Sci, **69**, 1091-1093.
2. Akgul G, Mecitoglu Z, Kucuksen DU, Senturk S (2018): *Comparison of adiponectin levels and some metabolic parameters in dairy cows with subclinical and clinical ketosis*. Med Weter, **74(3)**, 182-186.
3. Andersson L (1984): *Concentrations of blood and milk ketone bodies, blood isopropanol and plasma glucose in dairy cows in relation to the degree of hyperketonaemia and clinical signs*. Zentralbl Veterinarmed A, **31(1-10)**, 683-693.
4. Basoglu A, Sevinc M (2004): *Metabolik ve Endokrin Hastalıklar*. Pozitif Press, Ankara.
5. Bobe G, Young JW, Beitz DC (2004): *Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows*. J Dairy Sci, **87(10)**, 3105-3124.
6. Butler WR (2000): *Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle*. Anim Reprod Sci, **60**, 449-457.

7. **Contreras GA, Sordillo LM** (2011): *Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, **34**, 281-289.
8. **Dann HM, Morin DE, Bollero GA, Muphy MR, Drackley JK** (2005): *Prepartum intake, postpartum induction of ketosis and preparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows*. *J Dairy Sci*, **88**, 3249-3264.
9. **Deluyker HA, Gay JM, Weaver LD, Azari AS** (1991): *Change of milk yield with clinical diseases for a high producing dairy herd*. *J Dairy Sci*, **74**(2), 436-445.
10. **Dohoo IR, Martin SW** (1984): *Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease*. *Can J Comp Med*, **48**, 1-5.
11. **Duffield T** (2000): *Subclinical ketosis in lactating dairy cattle*. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, **16**, 231-253.
12. **Eicher R, Liesegang A, Bouchard E, Tremblay A** (1998): *Influence of concentrate feeding frequency and intrinsic factors on diurnal variations of blood metabolites in dairy cows*. *Proc Am Assoc Bov Pract*, p. 198-202.
13. **El-Deeb WM, El-Bahr SM** (2017): *Biochemical markers of ketosis in dairy cows at post-parturient period: oxidative stress biomarkers and lipid profile*. *Vet Arhiv*, **87**(4), 431-440.
14. **Goff JP, Horst RL** (1997): *Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders*. *J Dairy Sci*, **80**(7), 1260-1268.
15. **González FD, Muiño R, Pereira V, Campos R, Benedito JL** (2011): *Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high yielding dairy cows*. *J Vet Sci*, **12**(3), 251-255.
16. **Grummer RR** (1993): *Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows*. *J Dairy Sci*, **76**, 3882-3896.
17. **Haass LC, Eness GP** (1984): *Bovine fatty liver syndrome*. *Iowa State Veterinarian*, **46**(2), 108-111.
18. **Jorritsma R, Balde ESJC, Schukken YH, Wensing TH, Wentink GH** (1998): *Evaluation of a milk test for detection of subclinical ketosis*. *Vet Q*, **20**, 108-110.
19. **Kennerman E** (2011): *Metabolic profile test in dairy cows*. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci*, **2**(2):96-101.
20. **Kida K** (2002): *The metabolic profile test: its practicability in assessing feeding management and periparturient diseases in high yielding commercial dairy herds*. *J Vet Med Sci*, **64**(7), 557-563.
21. **Leblanc SJ, Lissemore KD, Kelton DF, Duffield TF, Leslie KE** (2006): *Major advances in disease prevention in dairy cattle*. *J Dairy Sci*, **89**(4), 1267-1279.
22. **Macrae AI, Whitaker DA, Burrough E, Dowell A, Kelly JM** (2006): *Use of metabolic profiles for the assessment of dietary adequacy in UK dairy herds*. *Vet Rec*, **159**, 655-661.
23. **Mecitoglu Z, Senturk S, Akgul G, Udum D, Uzabaci E, Kasap S, Catik S** (2016): *Changes in circulating adiponectin and tumour necrosis factor- α and their relationship with insulin resistance in periparturient dairy cows*. *Vet Res*, **60**, 163-167.
24. **Nazifi S, Mohebbi FM, Rowghani E, Behbood MR** (2008): *Studies on the relationship between sub-clinical ketosis and liver injuries within the first two months of lactation period in high producing Iranian Holstein cows*. *Int J Dairy Sci*, **3**(1), 29-35.
25. **Ospina PA, Nydam DV, Stokol T, Overton TR** (2010): *Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases*. *J Dairy Sci*, **93**(2), 546-554.
26. **Quiroz-Rocha GF, LeBlanc SJ, Duffield TF, Wood D, Leslie KE, Jacobs RM** (2009): *Reference limits for biochemical and hematological analytes of dairy cows one week before and one week after parturition*. *Can Vet J*, **50**, 383-388.

27. **Ropstad E, Halse K, Refsdal AO** (1999): *Variations in parameters of liver function and plasma progesterone related to underfeeding and ketosis in a dairy herd.* Acta Vet Scand, **30**, 185-197.
28. **Rukkwamsuk T, Wensing T, Geelen MJH** (1998): *Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period.* J Dairy Sci, **81**, 2904-2911.
29. **Serbester U, Cinar M, Hayırlı A** (2012): *Sütçü ineklerde negatif enerji dengesi ve metabolik indikatörleri.* Kafkas Univ Vet Fak Derg, **18(4)**, 705-711.
30. **Sevinç M, Başoğlu A, Güzelbektaş H, Boydak M** (2003): *Lipid and lipoprotein levels in dairy cows with fatty liver.* Turk J Vet Anim Sci, **27(2)**, 295-299.
31. **Steen A, Grønstøl H, Torjesen PA** (1997): *Glucose and insulin responses to glucagon injection in dairy cows with ketosis and fatty liver.* J Vet Med A, **44(1-10)**, 521-530.
32. **Stojević Z, Piršljın J, Milinkovićur S, Zdelar-tuk M, Ljubić BB** (2005): *Activities of AST, ALT and GGT in clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period.* Vet Arhiv, **75**, 67-73.
33. **Şahal M, Colakoğlu EC, Alihossenini H** (2011): *Ketosis ve yağlı karaciğer sendromunun tedavisinde guncel yaklaşımlar ve tedavideki başarısızlığın nedenleri.* Türkiye Klinikleri J Vet Sci, **2(2)**, 140-150.
34. **Van Saun RJ** (2007): *Application of a pooled sample metabolic profile for use as a herd screening tool.* Danish Bovine Practitioner Seminar Middelfart, Denmark. p. 24-25.
35. **Walsh RBJ, Walton JS, Kelton DF, Leblanc SJ, Leslie KE, Duffield TF** (2007): *The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows.* J Dairy Sci, **90**, 2788-2796.
36. **West HJ** (1990): *Effect on liver function of acetoaemia and the fat cow syndrome in cattle.* Res Vet Sci, **48**, 221-227.
37. **Wittwer F** (1995): *Empleo de los perfiles metabólicos en el diagnóstico de desbalances metabólicos nutricionales en el ganado.* Buiatría Bovinos, **2**, 16-20.
38. **Yameogo N, Oudraogo GA, Kanyandek WEC, Sawadako GJ** (2008): *Relationship between ketosis and dairy cows' blood metabolites in intensive production farms of the periurban area of Dakar.* Trop Anim Health Prod, **40**, 483-490.



doi: 10.33188/vetheder.483641

Araştırma Makalesi / Research Article

Kedi enjeksiyon ilişkili sarkomalar: 18 kedide cerrahi sonuçlar

Murat ÇALIŞKAN^{a*}, Gözde YÜCEL TENKECİ^b

^a Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, 06110, Ankara, Türkiye

^b Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 06110, Ankara, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

16 Kasım 18

16 November 18

Kabul / Accepted:

12 Aralık 18

12 December 18

Anahtar Sözcükler:

Kedi

Cerrahi

Sarcoma

Keywords:

Cat

Surgery

Sarcoma

ÖZET:

Bu çalışmanın amacı kedilerde enjeksiyon sonrası şekillenen aşı ilişkili sarkomalarının tanısını ve cerrahi sonuçlarını bildirmektir. Çalışma kapsamında enjeksiyon sonrası kitle şekillenmesi şikayetiyle getirilen farklı cinsiyet, yaş ve kilolardaki 18 kedi değerlendirildi. Kitlelerin çoğunlukla interscapular (n:7), lumbal (n:5) gibi deri altı enjeksiyon uygulamalarında sıklıkla tercih edilen bölgelerde şekillendiği tespit edildi. Cerrahi olarak mümkün olduğunca geniş ensizyon ile kitleler uzaklaştırıldı. Histopatolojik incelemelerde fibrosarkom (n:12), fibroosteokondrosarkom (n:4), fibromikzosarkom (n:2) tanısı konuldu. İntraoperatif olarak 13 olguda derin kas dokusu ve çevre dokulara infiltrasyon tespit edildi. Cerrahi sonrası 14 olguda 3 ay-1 yıl arası değişen sürelerde nüks şekillendi. Nüks şekillenen olguların tamamında kitle bir önceki operasyon hattında şekillendiği ve uzak doku metastazı yapmadığı görüldü

Feline vaccine-associated sarcomas: Surgical results in 18 cats

ABSTRACT:

The purpose of this study is to report the diagnosis and surgical outcomes of vaccine-related sarcomas that are formed after injection in cats. In this study 18 cats in different gender, age and weights were evaluated by the complaint of post-injection mass formation. It was found that masses were often formed in interscapular (n:7), lumbar (n:5) regions of body that is preferred generally for subcutaneous injection applications. Masses were removed surgically with a wide incision as possible. Histopathological examinations revealed fibrosarcoma (n: 12), fibroosteosarcoma (n:4), fibromyxosarcoma (n:2). Intraoperatively, deep muscle tissue and surrounding tissue infiltration was detected in 13 cases. After 3 months to 1 year of the surgery, 14 cases recurred. It was obtained that in all of the recurrent cases, the mass formed again in the previous operation line and did not metastasize to the distant tissues.

1. Giriş

Kedi enjeksiyon ilişkili sarkomalar (KEİS/Feline injection site sarcoma, FISS) oldukça agresif karakterde ve yüksek nüks oranıyla karakterize, uzak organ metastaz olasılığı düşük olan bir çeşit mezenşimal yumuşak doku tümörüdür (17, 21, 24). Kedilerde deri ilişkili tümörlerin %7-21'i aşı ilişkili sarkomalardır ve görülme sıklığı 0.63/10.000 ile 1/1000 şeklinde bildirilmiştir (17, 26).

Bu tip tümörlerin histolojik olarak en sık karşılaşılan tipi fibrosarkomlar olup rabdomyosarkom, mikzosarkom, kondrosarkom, osteosarkom gibi değişik histolojik tipleri de bildirilmiştir (4, 17). Genellikle interscapular bölge, abdomen, göğüs gibi enjeksiyon yapılan bölgelerde şekillendiği için 'aşı ilişkili fibrosarkom' veya 'aşı sonrası sarkoma' şeklinde isimlendirilmiştir (4, 10, 23).

Bu tip sarkomaların patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da kronik inflamatorik reaksiyonlara sebep olan uygulamaların sarkom oluşumuna sebep olduğu değerlendirilmektedir (9). Felin lökemi virüs (FeLV) ve kuduz aşılamalarıyla KEİS gelişimi arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Aynı tarafa yapılan enjeksiyon sayıları arttıkça KEİS oluşma riski artar. Aşılama yapılmayan kedilere oranla tek bir aşı yapılan kedilerde KEİS oluşma riski %50, iki aşılama yapılanlarda %127 ve üç veya daha fazla aşılama sonrası ise bu risk %175'e çıkmaktadır (17). Son yapılan çalışmalarda aşılama dışında uzun etkili antibiyotik, steroid, meloksikam ve sisplatin enjeksiyonu, mikroçip uygulamaları gibi değişik uyaranların da subkutis veya kas dokuda kronik inflamasyona sebep olarak bağ dokunun neoplastik karaktere dönüşmesine ve KEİS şekillenmesine neden olduğu bildirilmiştir (2, 14, 17, 18, 23).

Tedavide günümüzde henüz etkili bir yöntem bulunamamıştır. Tümör sınırlarının 3-5 cm çevresinden sağlıklı dokuyu içine alacak şekilde geniş cerrahi eksizyonu ve tümörün infiltrere olmadığı 1 veya 2 kas tabakasının uzaklaştırılması en çok önerilen ve uygulanan yöntemdir (9, 17, 20, 21, 25). Bazı durumlarda vertebraların proc. spinozuslarının uzaklaştırılması, parsiyel veya total skapulanın alınması, kosta rezeksiyonu, veya ekstremitte amputasyonu gibi radikal cerrahi girişimler gerekebilir (17). Bu yüzden operasyon öncesinde özellikle derin doku infiltrasyonlarının tespiti ve uzak organ metastazlarının saptanması açısından tomografi (CT) ve MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri oldukça fayda sağlar (7, 28). Tedavide cerrahi müdahale en çok önerilen yöntem olsa da cerrahi öncesi veya sonrasında radyoterapi uygulamaları, Oncept IL-2 gibi immunsitumulan uygulamaları, doksorubisin, tirozin kinaz inhibitörleri gibi kemoterapi uygulamaları veya doksorubisin ile birleştirilmiş stabil glutatyon nano altın partiküller gibi kombine tedavi yöntemleri de uygulanabilir (12, 13, 27)

Bu çalışmada histopatolojik olarak KEİS teşhisi konulan, enjeksiyon geçmişi olan kedilerde tümörün cerrahi olarak uzaklaştırılması ve sonrasındaki iyileşme süreci, nüks şekillenip şekillenmemesi, tekrar operasyona alınma aralıklarının araştırılması ve sonuçların literatür veri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışma materyalini 2012-2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Kliniklerine enjeksiyon sonrası kitle gelişimi şikayeti ile getirilen 18 kedi oluşturdu. Hayvanların genel klinik muayenesi yapıp ırk, cinsiyet, yaş ve ağırlıkları, kitlenin ölçüleri kaydedildi (Tablo 1). Hayvanların tam kan sayımı, serum biyokimyası ve toraks röntgenleri alınarak metastaz yönünden değerlendirildi. Çalışmaya sadece anemnez bilgisinde enjeksiyon sonrası kitle gelişimi olan olgular dahil edildi. Kitlenin gelişim hızı, operasyon sonrası yara iyileşme durumu, operasyondan sonra tekrar kitle şekillenen olgularda iki operasyon arasında geçen süre ve kaç kez operasyon geçirdiği kaydedildi. Kitlenin şekli düzenli, düzensiz olmasına göre tanımlandı ve yaklaşık boyutu tespit edildi. Operasyon esnasında çevre dokulara ve alt tabakalara infiltrasyon olup olmadığı tespit edildi.

Operasyon için bölgenin asepsi ve antisepsisi sonrası hayvan kitlenin konumuna göre sternal veya lateral pozisyonda yatırıldı. Hayvanlar kateterize edildi ve operasyon süresince ekstube olana kadar dengeli elektrolit solüsyon (Ringer laktat 10 ml/kg iv) verildi. Anestezi için propofol (4-6 mg/kg, iv) indüksiyonu sonrası hayvan

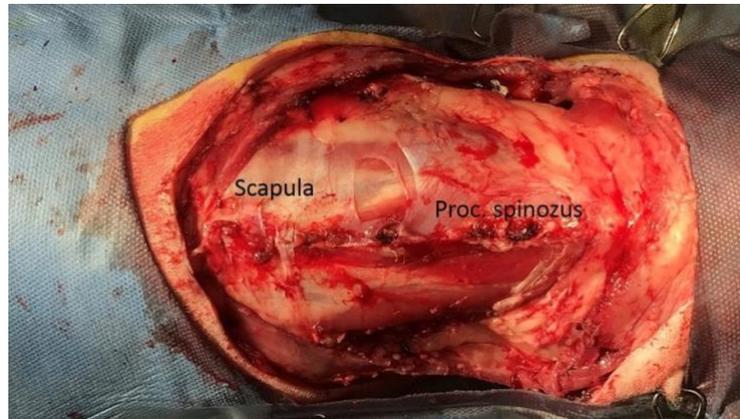
entübe edildi ve %3.5 isofluran ile anestezi idamesi sağlandı. Operasyon öncesinde profilaktik olarak sefazol (20 mg/kg, iv), analjezi için ise preemtif olarak morfin uygulandı. Operasyon sonrası dönemde analjezi ve antibiyoterapi için meloksikam ve amoksisilin klavulonat (20 mg/kg po) uygulandı. Operasyon esnasında literatürlerde belirtildiği üzere geniş cerrahi ensizyon uygulandı. Geniş ensizyon uygulaması mümkün olmayan insterscapular bölgelerde şekillenen kitlelerde, kitlenin hemen bitiminden sağlıklı dokudan geçecek şekilde ensizyon yapıldı (Şekil 1, Şekil 2). İnfiltrasyonun yaygın olduğu ve total ekstirpasyon imkanı olmayan olgularda palyatif cerrahi uygulanıp mümkün olduğunca doku katmanları görünen tümörden temizlendi. Tümöral kitle uzaklaştırıldıktan sonra bölge serum fizyolojik ile yıkandı ve bilinen dikiş yöntemleri ile kapatıldı.

Tanı için gönderilen biyopsi örnekleri Patoloji Anabilim Dalı'nda %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Dokular 3-4 mm kalınlığında küçültülerek bir gece çeşme suyunda yıkandı. Doku takip cihazında alkol, ksilol ve parafin serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Bloklardan 4-5 µ kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı. Ayrıca, gereken kesitlerde bağ dokuyu ayırt etmek amacıyla Masson'un trikrom boyaması kullanıldı (16).



Şekil 1: Bir kedide sırt bölgesinde şekillenen fibroosteokondrosarkom (olgu no.6).

Figure 1: Fibroosteochondrosarcoma in the dorsal region of a cat (case no:6).



Şekil 2: Kitle uzaklaştırıldıktan sonra bölgenin intraoperatif görünümü (olgu no: 6).

Figure 2: Intraoperative appearance of the region after removal of the mass (case no: 6).

Tablo 1: Olgular ve cerrahi sonuçları
Table 1: Cases and surgical results

No	İrk	C*	Yaş	CA (kg)	Bölge	Tümörün şek	İnfiltrasyon	Nüks	Tümörden ari geçen süre	Sonuç	Tanı
1	M	D	5	4.5	SAD	Düzenli 4X3 cm ve 1X1cm iki kitle	-	Yok		İyi	Fibro-osteokondrosarkom
2	M	D	13	3.5	İS	Düzenli 3x5 cm	+	4	3-4 ay		Fibro sarkom
3	M	D	17	4	İS	Düzensiz 3x5 cm	+	1	5 ay	2. Post op Ex	Fibro osteokondrosarkom
4	M	D	10	3	SAD	Düzensiz	+	1	6 ay	İyi	Fibro-myosteosarkom
5	M	D	16	4	Lumbal	Düzensiz 4x5	+	2	10 ay	İyi	Fibro-sarkom
6	A	D	2	2.5	SAD	Düzenli 2x2cm	+	1	8 ay	İyi	Fibro-osteokondrosarkom
7	M	E	5	3,5	İS	Düzenli 3x3	+	1	8 ay	İyi	Fibro-sarkom
8	M	E	7	3.5	STD	Düzensiz 3x5	+	1	10 ay	İyi	Fibro-sarkom
9	M	D	12	4	SSÜ	Düzenli 1x2	+	Yok		İyi	Fibro-sarkom
10	M	D	5	4.5	İS	Düzenli 1x3	-	Yok		İyi	Fibro-osteokondrosarkom
11	M	E	9	4	Lumbal	Düzensiz 4x5	+	2	5 ay	İyi	Fibro-sarkom
12	M	D	8	3.5	İS	Düzensiz 3x4 cm	+	2	6 ay	İyi	Fibro-sarkom
13	A	D	25	6	Lumbal	Düzensiz 6x10	+			İntra operatif Ex	Fibro-mikzosarkom
14	A	D	14	3	Sakrum	Düzenli 2x3	-	1	12 ay	İyi	Fibro-sarkom
15	M	D	3	3,5	İS	Düzenli 3x5	+	1	12 ay	İyi	Fibro-sarkom
16	M	E	4	5	Lumbal	Düzensiz 5x8	+	1	5 ay	İyi	Fibromikzosarkom
17	M	D	7	4	Lumbal	Düzenli 2x3	-	Yok		İyi	Fibrosarkom
18	A	D	9	5	İS	Düzensiz 5x8	+	1	10 ay	2. Post op Ex	Fibrosarkom

*M: Melez, A: Ankara, C: Cinsiyet; D: Dişi, E: Erkek, İS: interscapuler, SAD: Sağ Abdominal Duvar, STD: Sol Torakal Duvar, SSÜ: Sağ Scapula üstü, L: Lumbal, CA: Canlı ağırlık

3. Bulgular

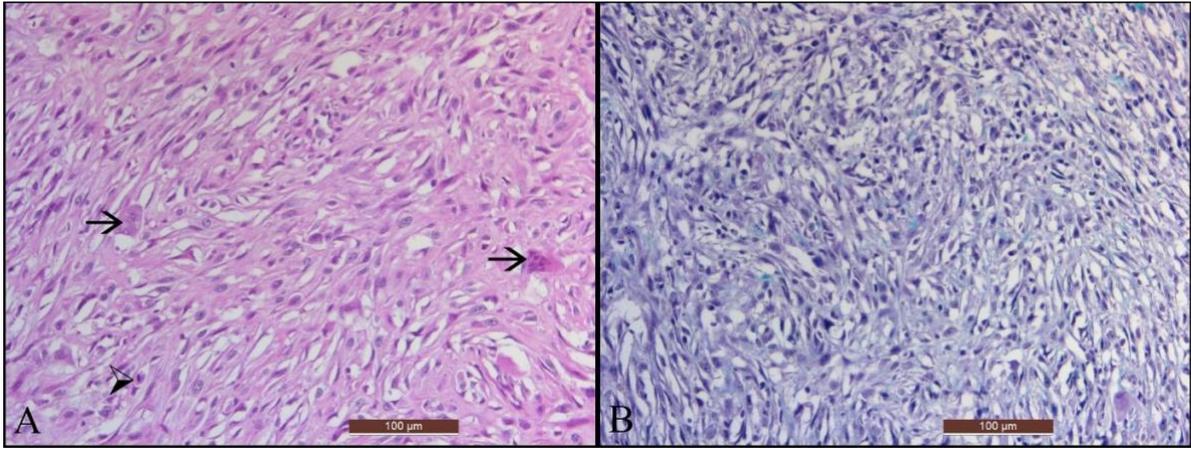
Çalışma kriterlerini sağlayan 4'ü erkek 14'ü dişi toplam 18 kısırlaştırılmış kedi çalışmaya dahil edildi. Kedilerin 4 tanesi Ankara, 14 tanesi melez ırk olup ortalama canlı ağırlık 3,9 kg (2.5-6), ortalama yaş ise 9.5 (2-25) arasındaydı. Anamnezde hangi enjeksiyonun ne zaman yapıldığı tam olarak tespit edilemese de tümör şekillenen bölgelerden 3 ay-1 yıl gibi değişen sürelerde enjeksiyon uygulaması yapıldığı, bir süre sonra bu bölgede kitle şekillendiği ve başlangıçta küçük olan kitlenin giderek büyüdüğü öğrenildi.

Operasyon öncesinde olgulardan alınan alınan kan örneklerinde tam kan sayımında ve serum biyokimyasında spesifik bir bulguya rastlanmadı. Olgulardan operasyon öncesi alınan grafilerde, akciğer metastazı görülmedi. Kitlenin şekillendiği anatomik vücut bölgeleri interscapular (n:7), lumbal (n: 5), abdomen (n: 2), toraks ve abdomen (n: 2), subscapular (n: 1), sacrum (n: 1) şeklinde dağılım gösterdi.

Tümöral kitlenin şekli 10 olguda düzensiz, 8 olguda düzenliydi. İntraoperatif olarak yapılan değerlendirmede 13 olguda derin kas dokusuna ve çevre dokulara infiltrasyon tespit edildi. 14 olguda cerrahi sonrası 3 ay ile 1 yıl arasında değişen sürelerde nüks şekillendi. Nüks şekillenen olguların tamamında kitle bir önceki operasyon hattında şekillendi ve uzak doku metastazı yapmadığı görüldü. Nüks şekillenen 4 olguda iki ve üstünde cerrahi müdahale gerekti. İntraoperatif dönemde ileri yaşlı bir kedi (olgu no: 13) ve operasyon sonrası dönemde takip sürecinde ikinci kez opere edilen 2 kedi (olgu no:3, 18) ileri derecede genel durum bozulması sonucu kurtarılamayarak öldü.

Olguların tamamında operasyon esnasında kitle uzaklaştırıldıktan sonra yara hattının primer kapatılmasında sorun yaşanmadığı için flep uygulaması yapılmadı. Operasyon sonrası dönemde iki kedide dikiş hattında enfeksiyon ve kısmi açılmalar şekillendi. Bu olgularda bir hafta süreyle topikal skatrizan pomad uygulaması ile cerrahi müdahaleye gerek kalmadan açılan kısımlar kapandı.

Yapılan histopatolojik incelemelerde çok sayıda irili-ufaklı, mekik şeklinde hiper- ve/veya hipo-kromatik çekirdekli, belirgin çekirdeçlikli ve gelişigüzel dizilim gösteren neoplazik bağ dokusu hücrelerine rastlandı. Fibrosarkom tanısı konulan bu olguların (n: 11) çoğunda neoplazik hücrelere çok sayıda mitoz ile çok çekirdekli dev hücreleri eşlik etmekteydi (Şekil 3A). Neoplazik bağ dokusuyla birlikte gevşek bağ dokusundan oluşan mikzomatöz alanların bulunduğu olgulara fibromikzosarkom (n: 2); kemik metaplazileri ile kas dokusu neoplazilerinin birlikte görüldüğü olgulara fibromyoosteosarkom (n: 1); kırık ve kemik metaplazilerinin bulunduğu olgulara ise fibroosteokondrosarkom (n: 4) tanısı konuldu. Bağ dokusu hücrelerinin sitoplazmaları Masson'un trikrom boyamasıyla mavi renkte boyandı (Şekil 3B).



Şekil 3: Fibrosarkom. (A) Anaplazik fibrosit ve fibroblastlar, çok çekirdekli dev hücresi (oklar) ve mitotik figür (ok başı), HE., (B) Sitoplazmaları mavi renkte boyanmış anaplazik fibrosit ve fibroblastlar, Masson'un trikrom boyaması

Figure 3: Fibrosarcoma. (A) Anaplastic fibrocytes and fibroblasts, multinucleated giant cells (arrows) and mitotic figures (arrowheads), HE. (B) Cytoplasm of anaplastic fibrocytes and fibroblasts are stained blue, Masson's trichrome staining

4. Tartışma ve Sonuç

Kedi enjeksiyon ilişkili sarkomalar genellikle interscapular bölge, abdomen, göğüs gibi enjeksiyon yapılan bölgelerde şekillenirler ve interscapular kas grupları, proc. spinozus ve scapula gibi çevre kas-iskelet sistemi yapılarına yayılım gösterirler (4, 15, 23). Çalışmamızda olguların çoğunda (n: 12) tümörlerin interscapular ve lumbal bölgede şekillenmesi, bu vakalarda çevre iskelet ve kas yapılarına yayılım göstermesi bakımından literatür veriyile örtüşmekte ve enjeksiyonların daha çok bu bölgelerden yapıldığını göstermektedir.

Enjeksiyon sonrası tümör gelişimine kadar geçen sürenin 3 aydan 3-10 yıl gibi oldukça değişken olması tam olarak insidansının ve spesifik aşı markasının belirlenmesini zorlaştırmaktadır (14,19). Bu çalışmada da benzer şekilde 3 ay-1 yıl arasında değişen sürelerde bölgeden enjeksiyon yapıldığı hasta sahipleri tarafından muayeneler esnasında belirtilse de spesifik olarak hangi maddenin enjeksiyonu sonucu şekillendiği tespit edilememiştir.

Günümüzde uygulanan cerrahi sonrası veya cerrahi ile birlikte radyoterapi ve kemoterapi gibi kombine tedavi yöntemlerine rağmen cerrahi sonrasında olguların ortalama tümörsüz geçen sürelerinin 10-32 ay arasında değişmekte olduğu ve 1-2 yıl içinde tümörün tekrar ettiği belirtilmektedir (1, 6, 8, 22). KEİS olgularında marjinal ekzisyon nadiren fayda sağlar ve çoğunlukla lokal nüksler şekillenir o yüzden tavsiye edilmez. Agresif cerrahi uygulanan kedilerin tümörden arı geçen süreleri 325 gün, marjinal cerrahi uygulananlarda ise 79 gün olarak bildirilmiştir (5, 27). Bu çalışmada olguların 14'ünde 3 ay ile 1 yıl arasında değişen sürelerde bir önceki operasyon hattında nüks şekillenmiştir. Nüks şekillenen 14 olgudan 5 olguda iki ve üstünde cerrahi müdahale gerekti. İnterscapular bölge gibi tümörün alınması güç olan bölgelerde bazı durumlarda proc. spinozus rezeksiyonu yapıp agresif cerrahi uygulandı ama operasyon hattında tekrar nüks şekillendiği görüldü. Son yıllardaki çalışmalar interscapular bölge gibi tümörün alınmasının güç olduğu bölgelerden ziyade ekstremite distali gibi gerekirse amputasyon gibi radikal cerrahi ile uzaklaştırılacak yerlerden enjeksiyon ve aşılama yapılması tavsiye edilmektedir.

Aşı ilişkili sarkomalarda sıklıkla gözlenen fibrosarkomlar bağ doku hücrelerinden köken alan malign karakterde neoplazilerdir. Çalışmada histopatolojik yönden gözlenen neoplazik bağ doku hücrelerindeki pleomorfik özellikler, yüksek mitotik aktivite ile dev hücrelerinin varlığı literatür bilgileriyle uyumludur. Ayırıcı tanısında ise çoğunlukla karıştığı leiomyosarkoma ve rabdomyosarkomalardan Masson'un trikrom boyaması ile sitoplazmalarının mavi renkte boyanması ile ayırt edilmektedir (3, 4, 11).

Yaş skalasının oldukça değişken oluşu ve vakaların çoğunun orta yaş ve üstü oluşu tümörün gelişiminin sadece aşıyla ilişkili olamayacağını göstermektedir. Bu yüzden literatürlerde de belirtildiği gibi aşı harici meloksikam, steroid, uzun etkili antibiyotik ve mikroçip uygulamaları gibi iritan olabilecek her türlü uygulamalarda dikkatli olunmalı ve bir süre bölgenin tümör gelişimi yönünden takibi yapılmalıdır. Aşı uygulamalarında, aşı oda ısısına getirildikten sonra uygulanmalı, gereksiz aşılamalardan kaçınılmalı, aynı bölgeye çok sayıda enjeksiyondan yapılmamalıdır.

Kaynaklar

1. **Bregazzi VS, LaRue SM, McNeil E, McNeil E, Macy DW, Dernel WS, Powers BE, Withrow SJ** (2001): *Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995–2000)*. J Am Vet Med Assoc, **218**, 547-550.
2. **Carminato A, Vascellari M, Marchioro W, Melchiotti E, Mutinelli F** (2011): *Microchip-associated fibrosarcoma in a cat*. Vet Dermatol, **22**, 565-569.
3. **Cora R, Gal Af, Taulescu M, Tăbăran F, Vidrighinescu R, Cătoi C** (2017): *Description of a feline injection-site fibrosarcoma with metastasis in the cerebellum*. Acta Vet Hung, **67**, 578-586.

4. Couto SS, Griffey SM, Duarte PC, Madewell BR, 2002: *Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions*. Vet Pathol, **39**, 33-41.
5. Davidson EB, Gregory CR, Kass PH (1997): *Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats*. Vet Surg, **26**, 265-9.
6. Eckstein C, Guscelli F, Roos M, Martín de las Mulas J, Kaser-Hotz B, Rohrer Bley C (2009): *A retrospective analysis of radiation therapy for the treatment of feline vaccine-associated sarcoma*. Vet Comp Oncol, **7**, 54-68.
7. Ferrari R, Di Giancamillo M, Stefanello D, Giudice C, Grieco V, Longo M, Ravasio G, Boracchi P (2017): *Clinical and computed tomography tumour dimension assessments for planning wide excision of injection site sarcomas in cats: how strong is the agreement?* Vet Comp Oncol, **15**, 374-382.
8. Hahn KA, Endicott MM, King GK (2007): *Evaluation of radiotherapy alone or in combination with doxorubicin chemotherapy for the treatment of cats with incompletely excised soft tissue sarcomas: 71 cases (1989–1999)*. J Am Vet Med Assoc, **231**, 742-745.
9. Hartmann K, Day MJ, Thiry E, Lloret A, Frymus T, Addie D, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, Hosie MJ, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Truyen U, Möstl K (2015): *European Advisory Board on Cat Diseases. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management*. J Feline Med Surg, **17**, 606-13.
10. Hendrick MJ, Brooks JJ (1994): *Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry*. Vet Pathol, **31**, 126-129.
11. Hendrick MJ (2016): *Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues*. In “*Tumors in Domestic Animals*”, Ed; Meuten DJ, Iowa State Press, IA.
12. Hill J, Lawrence J, Saba C, Turek M, Feldhaeusser B, Coutermarsh-Ott S, Barber J, Smith J, Gogal RJ (2014): *In vitro efficacy of doxorubicin and etoposide against a feline injection site sarcoma cell line*. Res Vet Sci, **97**, 348-56.
13. Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J (2017): *The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects*. Vet Comp Oncol, **15**, 632-640.
14. Kass PH, Spangler WL, Hendrick MJ, McGill LD, Esplin DG, Lester S, Slater M, Meyer EK, Boucher F, Peters, EM, Gobar GG, Htoo T (2003): *Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats*. Journal of the American Veterinary Medical Association, **223**, 1283-1292.
15. Longo M, Zani DD, Ferrari R, Bassi J, Andreis M, Stefanello D, Giudice C, Grieco V, Liuti T, Handel I, Di Giancamillo M. (2018): *Dynamic tomographic studies of interscapular feline injection-site sarcoma: essential or useless practice?* J Feline Med Surg, **20**, 502-508.
16. Luna, LE (1968): *Manual of Histological Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. McGraw-Hill, New York.
17. Martano M, Morello E and Buracco P. (2011): *Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives*. The Veterinary Journal, **188**, 136-141.
18. Martano M, Morello E, Iussich S, Buracco P. (2012): *A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections*. J Feline Med Surg, **14**, 751-754.
19. McEntee MC, Page RL (2001): *Feline vaccine-associated sarcomas*. Journal of Veterinary Internal Medicine, **15**, 176-182.
20. Müller N, Kessler M (2018): *Curative-intent radical en bloc resection using a minimum of a 3 cm margin in feline injection-site sarcomas: a retrospective analysis of 131 cases*. J Feline Med Surg, **20**, 509-519.

21. Phelps HA, Kuntz CA, Milner RJ, Powers BE, Bacon NJ (2011): *Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998–2002)*. Journal of the American Veterinary Medical Association, **239**, 97-106.
22. Poirier VJ, Thamm DH, Kurzman ID, Jeglum KA, Chun R, Obradovich JE, O'Brien M, Fred RM, Phillips BS, Vail DM (2002): *Liposomeencapsulated doxorubicin (doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats*. J Vet Intern Med, **16**, 726-731.
23. Porcellato I, Menchetti L, Brachelente C, Sforna M, Reginato A, Lepri E, Mechelli L (2017): *Feline Injection-Site Sarcoma: Matrix Remodeling and Prognosis*. Veterinary Pathology, **54**, 204-211.
24. Seguin B (2002): *Feline injection site sarcomas*. The Veterinary Clinics of North America – Small Animal, **32**, 983-995.
25. Terry JL, Milovancev M, Nemanic S, Löhr CV (2017): *Quantification of surgical margin length changes after excision of feline injection site sarcomas-A pilot study*. Vet Surg. **46**, 189-196.
26. Wilcock B, Wilcock A, Bottoms K (2012): *Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later*. Can Vet J, **53**, 430-434.
27. Zabielska-Koczywās K, Wojtalewicz A, Lechowski R (2017): *Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment*. Acta Vet Scand, **59**, 47.
28. Zardo KM, Damiani LP, Matera JM, Fonseca-Pinto AC (2016): *Recurrent and non-recurrent feline injection-site sarcoma: computed tomographic and ultrasonographic findings*. J Feline Med Surg, **18**, 773-782.



doi: 10.33188/vetheder.494484

Araştırma Makalesi / Research Article

Etlık piliçlerde sülfadiazinin farmakokinetiği üzerine çinkonun etkisi**

Ramazan UZUN^{a*}, Emine BAYDAN^b

^a Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

^b Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

10 Aralık 18

10 December 18

Kabul / Accepted:

21 Aralık 18

21 December 18

Anahtar Sözcükler:

Çinko

Etlık piliç

Farmakokinetik

Sülfadiazin

Keywords:

Broiler

Pharmacokinetics

Sulphadiazine

Zinc

ÖZET:

Bu çalışmanın amacı, etlik piliçlerde kursak ve damar içi (Dİ) yolla tek doz (100 mg/kg) uygulanan sülfadiazin ile yemde çinko ile birlikte uygulanan sülfadiazinin farmakokinetiğini belirlemektir. Çalışmada 31 günlük 40 etlik piliç kullanıldı. Civciv olarak alınan hayvanlar 25 gün boyunca hiç bir ilaç katkısı bulunmayan yemle beslendi. Bu süre sonunda piliçler 4 gruba ayrıldı; Grup 1'e ve 2'ye kontrol yemi, Grup 3 ve 4'e 200 ppm çinko katılmış yem 5 gün boyunca verildi. Grup 1'deki hayvanlara sülfadiazin 100 mg/kg dozunda Dİ verildi. İlaç verilmesini takiben 5., 15., ve 30. dakikalar ile 1., 2., 4., 6., 8., 12., 18. ve 24. saatlerde heparinli tüplere birer ml kan alındı. Grup 2'ye ve 3'e 100 mg/kg sülfadiazin süspansiyon hâlinde bir sonda yardımı ile doğrudan kursağa verildi. Grup 4'e ise 100 mg/kg dozunda sülfadiazin içme suyuna katılarak verildi. Her üç gruptan da Dİ uygulamada olduğu gibi (5. dakika hariç) heparinli tüplere kan alındı. Santrifüjle ayrılan plazmalardan ilaç yoğunluğu spektrofotometrik yöntemle belirlendi. Plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi iki bölmeli dışa açık modeli gösterdi. Etlık piliçlerde ilacın biyoyararlanımı (F), 200 ppm çinkolu ve çinkosuz yemle besleme durumuna göre önemli farklılıklar gösterdi (Grup 2'de % 91,97; Grup 3'te % 64,14; Grup 4'te % 60,81).

The effect of zinc on pharmacokinetics of sulphadiazine at broilers

ABSTRACT:

The aim of this study is to determine the pharmacokinetics of sulphadiazine that administered intravenously (iv) and via gizzard at a single dose of 100 mg/kg, and to find out whether there is an interaction between sulphadiazine and zinc when applied combined in feed. Totally 40, 31-day old broilers were used. Chicks were fed without medication for 25 days. At the end of this period the chickens were divided into 4 groups; control feed to Group 1 and 2, 200 ppm zinc added feed to Group 3 and 4 were given for 5 days. Sulphadiazine was administered at a single dose of 100 mg/kg intravenously to the Group 1. After the injection of the drug, 1 ml blood was taken into heparinized tubes at 5., 15. and 30. minutes and 1., 2., 4., 6., 8., 12., 18. and 24. hours. Group 2 and 3 were given suspension of sulphadiazine into gizzard. Group 4 was administered 100 mg/kg sulphadiazine in drinking water. In all 3 groups, the same protocol as described in IV application (except for 5th minute) was used, blood was taken into heparinized tubes from all 3 groups. The drug density was determined by spectrophotometric method from the plasma separated by centrifuge. Plasma drug concentration - time curve showed two-compartment open model. There were significant differences in terms of bioavailability (F) of the broiler chickens with 200 ppm zinc added feed and feed without zinc (91,97 % in Group 2; 64,14 % in Group 3; 60,81 % in Group 4).

**Bu çalışma aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir.

* Sorumlu yazar / Corresponding author

eposta adresi/e-mail address: ramazanuzun60@gmail.com

1. Giriş

Sülfonamidler, bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde sistemik olarak kullanılan ilk ilaçlardır. Penisilinlerin tedaviye girmesinden önce bakterilere karşı kullanılan en önemli kemoterapötik ilaçlar olan sülfonamidler, esas olarak para-aminobenzen-sülfonamidin (sülfanilamid) türevleridir. Sentetik olarak hazırlanan sülfonamidlerin, şimdiye kadar beş binin üzerinde türevi sentezlenmiş olup bugün için 25-30 kadarı tedavide kullanılmaktadır (15, 16, 23).

Son yıllarda sülfonamidlerin kullanımı, yumurta veriminde azalmaya sebep olması ve tedavi alanına birçok antibiyotik girmesinden dolayı eskiye göre sınırlandırılmıştır (12,16). Bununla birlikte, özellikle kombinasyon hâlinde etki spektrumlarının geniş olması (26), sürü hastalıklarının tedavisi ve korunmasında kolay bir şekilde uygulanabilmeleri, ucuz olmaları gibi avantajlarından dolayı kanatlılar da dahil, diğer evcil hayvanların hastalıklarının tedavisi ve korunmasında halen geniş bir şekilde kullanılmaktadırlar (1, 6, 10, 18, 22).

Sülfonamidlerin bir üyesi olan sülfadiazinin bazı metallerle kompleks yapabilme özelliğinin bulunması, hayvan yemlerinde bulunan minerallerin de tedavi amacıyla kullanılan sülfonamidlerle etkileşime girme ihtimalini akla getirir. Ancak, yapılan literatür taramalarında sülfonamidlerin metallerle etkileşip etkileşmediğine yönelik çalışmaların çok sınırlı olduğu görülmektedir (4, 5).

Literatür bilgileri doğrultusunda çinko ile sülfadiazin arasında in vitro kompleks oluştuğu bilinmektedir (5). Çinkonun kanatlı yemlerine sürekli olarak katılması ve çinko ile sülfadiazin arasında in vitro kompleksin oluşması, in vivo şartlarda da böyle bir kompleksin oluşabileceği fikrini akla getirmektedir. Bu düşünceden hareketle, araştırmada, etlik piliçlerde sülfadiazin ve çinko arasında in vivo şartlarda herhangi bir etkileşim olup olmadığı hususunun farmakokinetik parametreler aracılığıyla belirlenerek çinko ve sülfadiazinin kanatlılara koruyucu ve tedavi edici amaçla verilirken bir arada kullanılıp kullanılmayacağına bir açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmada ROS PM 3 ırkı civcivler kullanıldı. Bir günlük civcivler hiç bir ilaç veya aşı uygulaması yapılmadan alındı. Civcivlerin bakımları ve beslenmeleri, ilk hafta 30°C, diğer günlerde ise 24°C-29°C ısıya ve % 60-65 neme (2, 3, 13) sahip uygun ortamlarda gerçekleştirildi. Civcivler, 25 gün boyunca hiç bir ilaç katkısı bulunmayan yemle beslendi. Bu süre sonunda bir gün süreyle aç bırakılan hayvanlar, her birinde 10 hayvanın bulunduğu 4 gruba ayrıldı. Grup 1 ve 2'ye içinde hiç bir katkı maddesi bulunmayan etlik piliç yemi, Grup 3 ve 4'e ise içine 200 ppm çinko (Çinko sülfat, ZnSO₄.7H₂O, Merck 5273522) karıştırılarak (21) hazırlanan yem 5 gün boyunca verildi. Çalışma sırasında da hayvanlar bu yemleri almaya devam etti. Ortalama 1 kg canlı ağırlığa ulaşıldığında denemeye başlandı.

Grup 1'deki hayvanlara canlı ağırlık göz önünde tutularak (100 mg/kg dozunda) ve toplam hacim 2,5 ml olacak şekilde ayarlanan ilaç, sağ kanat altı toplardamarından (*Vena cutanea ulnaris*) verildi (13). İlacın verilmesini takiben 5., 15. ve 30. dakikalar ile 1., 2., 4., 6., 8., 12., 18. ve 24. saatlerde sol kanat altı toplardamarından heparinli (1 ml kan için 50 ünite heparin) tüplere (7, 9, 13) birer ml kan alındı.

Grup 2'ye ilaç, kursağa toplam hacim 2,5 ml olacak şekilde ayarlanarak süspansiyon hâlinde verildi. Önce her hayvan için hazırlanan temiz enjektörlere hayvanın canlı ağırlığına göre tartılan (100 mg/kg sülfadiazin olacak şekilde) baz sülfadiazin konuldu. Üzerine süspansiyon oluşturacak şekilde (1 ml) deiyonize su çekildi. İyice karışması sağlandıktan sonra, sonda yardımı ile doğrudan hayvanların kursağına verildi. Sondada ilaç kalma ihtimalini gidermek için sonda 1,5 ml deiyonize su ile yıkandı. İlacın verilmesini takiben 15. ve 30. dakikalar ile 1., 2., 4., 6., 8., 12., 18. ve 24. saatlerde damar içi uygulamada olduğu gibi heparinli tüplere (7, 9, 13) birer ml kan alındı.

Grup 3'te bulunan hayvanlardaki uygulama, yemlerine 200 ppm çinko katılması dışında, Grup 2'de olduğu gibi yapıldı (7, 9, 13).

Grup 4'deki hayvanlar uygulamaya geçmeden önce bir gece susuz bırakıldı. Hayvanların toplam canlı ağırlığına göre (100 mg/kg) baz sülfadiazin tartılıp bir litre suya karıştırılarak hayvanlara verildi. Bu hesap hayvanların günlük tüketebileceği yem miktarının (100 g) iki katı su tüketileceği (200 ml) ilkesinden hareketle yapıldı (2, 3). Ancak, ilaçlı suyun kısa sürede tüketilebilmesi için günlük su alım miktarının yarısı verildi. İlacın dibe çökmemesi için ilaçlı su

aralıklarla karıştırıldı. İlaçlı su hayvanlar tarafından iki saatte tüketildi. İlaçlı suyun tüketilmesini takiben 15. dakikadan başlanarak diğer gruplarda olduğu gibi hayvanlardan heparinli tüplere (7, 9, 13) birer ml kan alındı.

Hayvanlardan alınan kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Plazmalar ependorf tüplerine alınarak test edilinceye kadar (1 ay) -18 °C'de tutuldu (13).

Plazma sülfadiazin analizleri Reider (20) tarafından geliştirilen yöntemle yapıldı. Hayvanlara verilen yem ham maddelerinde topraktan gelebilecek çinko ile sudaki çinko düzeylerini belirlemek için Williams (27) tarafından belirlenen yöntem kullanıldı.

Farmakokinetik değişkenler, Wagner (25) tarafından bildirilen standart eşitlikleri esas alan, *PKCALC* ve *GW BASIC 2.02* bilgisayar programlarına göre, ilacın biyoyararlanımı (F) değeri ise $F = \frac{\text{Eğri Altındaki Alan (EAA)}_{\text{kursak veya içme suyu}}}{\text{EAA}_{\text{DI}}}$ formülünden (14) hesaplandı.

İstatistik hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. Farmakokinetik değişkenler arasındaki önemlilik *Independent-Samples t Testi*'ne göre yapıldı; $p < 0,05$ farklılık önemli olarak değerlendirildi.

Araştırmanın planlandığı sıralarda, ülkemizde hayvan deneyleri için etik kurul izni gerekmediğinden, çalışmaya başlanması için bir etik kurul raporu alınmış olmamakla birlikte, çalışma, etik konusundaki bilimin gerektirdiği bütün kurallar dikkate alınarak yapılmıştır.

3. Bulgular

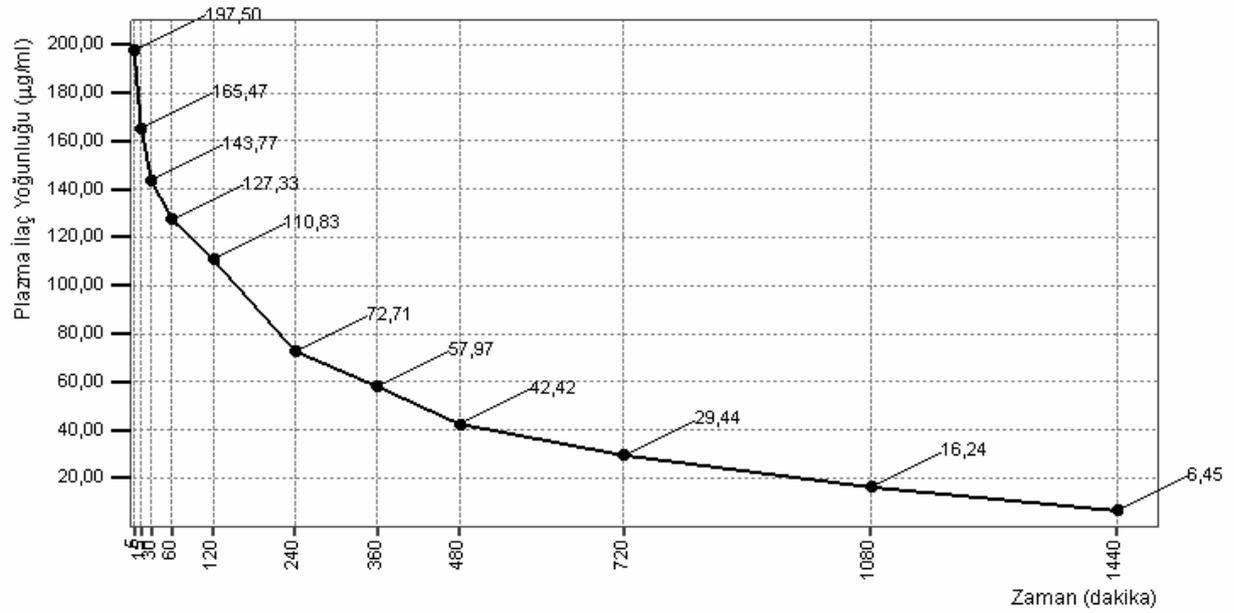
Hayvanlara verilen yem ham maddelerindeki çinko düzeyi 28,3 ppm, sudaki çinko düzeyi ise 0,1 ppm olarak bulunmuştur.

Çalışma gruplarından Grup 1'e ait plazma ilaç yoğunluklarının aritmetik ortalamaları Tablo 1'de, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi Şekil 1'de, farmakokinetik değişkenler Tablo 2'de; Grup 2'ye ait plazma ilaç yoğunluklarının aritmetik ortalamaları Tablo 3'te, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi Şekil 2'de, farmakokinetik değişkenler ise Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 1: Etlik piliçlere 100 mg/kg dozunda Dİ verilen sülfadiazine ait (Grup 1) plazma ilaç yoğunluklarının aritmetik ortalaması (Ortalama \pm Standart hata).

Table 1: The arithmetic mean of plasma drug levels of sulphadiazine of 100 mg/kg given intravenous to broilers (Group 1) (Mean \pm Standard error).

Zaman	Ortalama \pm Standart hata ($\mu\text{g/ml}$)	En alt-en üst değerler($\mu\text{g/ml}$)
5. dakika	197,50 \pm 8,40	183,20 - 206,60
15. dakika	165,47 \pm 2,44	158,40 - 174,80
30. dakika	143,77 \pm 2,55	129,00 - 156,90
1. saat	127,33 \pm 2,41	113,50 - 139,80
2. saat	110,83 \pm 3,12	100,30 - 126,60
4. saat	72,71 \pm 1,95	62,30 - 81,70
6. saat	57,97 \pm 0,27	56,80 - 59,20
8. saat	42,42 \pm 1,69	36,70 - 53,00
12. saat	29,44 \pm 0,48	26,70 - 32,10
18. saat	16,24 \pm 0,36	14,30 - 18,10
24. saat	6,45 \pm 0,10	5,70 - 6,80



Şekil 1. Etlik piliçlere 100 mg/kg dozunda Dİ verilen sülfadiazine ait plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi (Grup 1)

Figure 1: The time curve of plasma drug level of sulphadiazine of 100 mg/kg given intravenous to broilers (Group 1)

Tablo 2: Etlik piliçlere 100 mg/kg dozunda Dİ verilen sülfadiazine ait (Grup 1) farmakokinetik değişkenler (Ortalama ± Standart hata).

Table 2: The pharmacokinetic variables of of sulphadiazine of 100 mg/kg given intravenous to broilers (Group 1) (Mean ± Standard error).

Farmakokinetik Değişkenler***	Ortalama ± Standart hata	En alt-en üst değerler
EAA _(0-24 saat) (µg.saat/ml)	1065,35 ± 13,89	1031,88 - 1150,85
A ₁ (µg/ml)	130,94 ± 3,19	113,64 - 149,94
A ₂ (µg/ml)	80,60 ± 3,92	58,29 - 100,29
α (saat ⁻¹)	2,05 ± 0,02	1,90 - 2,16
β (saat ⁻¹)	0,12 ± 0,03	0,09 - 0,15
t _{1/2α} (saat)	0,33 ± 0,02	0,31 - 0,36
t _{1/2β} (saat)	5,59 ± 0,07	5,33 - 6,06
MRT (saat)	7,87 ± 0,08	7,50 - 8,40
V _{dss} (L/kg)	0,72 ± 0,04	0,65 - 0,78

n=10

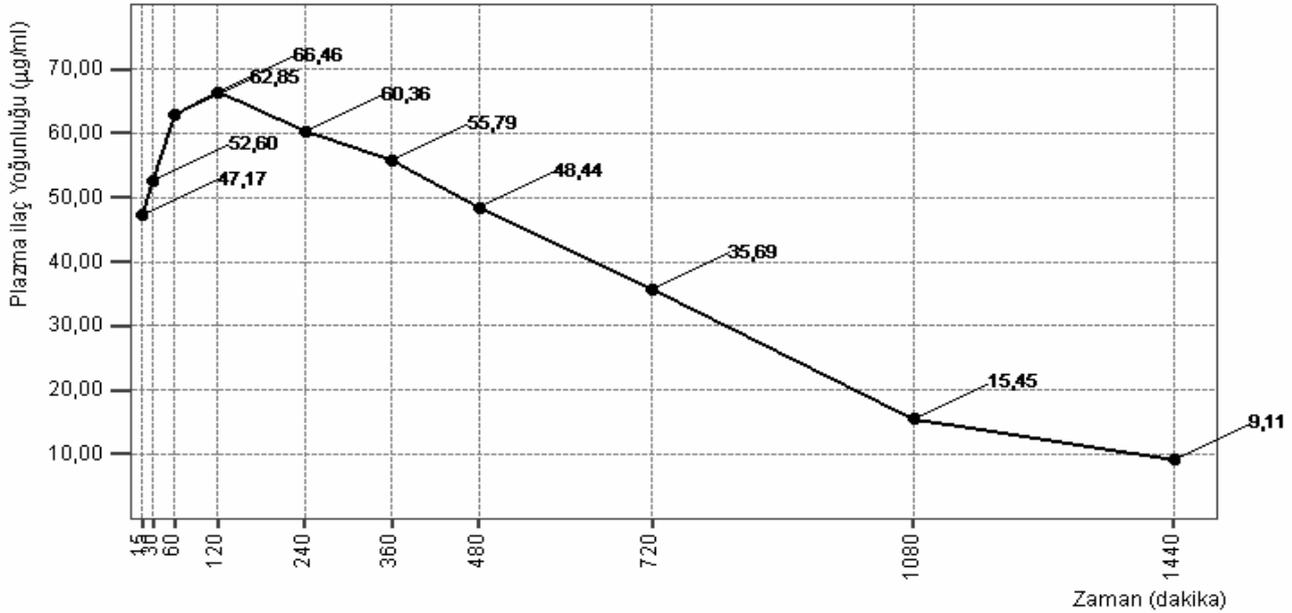
***EAA, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altındaki alan; A₁, merkezi bölmedeki ilaç miktarı; A₂, çevresel bölmedeki ilaç miktarı; α, plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi; β, plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi; t_{1/2α} α dönemi yarı ömrü; t_{1/2β} β dönemi yarı ömrü; MRT, ortalama kalış süresi; V_{dss}, ilacın kararlı durum dağılım hacmi (13, 14, 16).

Tablo 3: Çinkosuz yemle beslenen etlik piliçlerde kursağa 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait (Grup 2) plazma ilaç yoğunluklarının aritmetik ortalaması (Ortalama \pm Standart hata).

Table 3: The arithmetic mean of plasma drug levels of sulphadiazine of 100 mg/kg given into gizzard of broilers fed zinc-free feed (Group 2)(Mean \pm Standard error).

Zaman	Ortalama \pm Standart hata ($\mu\text{g/ml}$)	En alt-en üst değerler ($\mu\text{g/ml}$)
15. dakika	47,17 \pm 0,84	43,70 - 53,00
30. dakika	52,60 \pm 0,55	49,10 - 55,00
1. saat	62,85 \pm 0,63	59,20 - 65,90
2. saat	66,46 \pm 0,49	63,90 - 68,60
4. saat	60,36 \pm 1,45	51,60 - 65,40
6. saat	55,79 \pm 0,73	51,50 - 59,20
8. saat	48,44 \pm 0,33	46,80 - 49,90
12. saat	35,69 \pm 0,41	33,60 - 38,30
18. saat	15,45 \pm 0,57	11,90 - 16,60
24. saat	9,11 \pm 0,35	7,50 - 11,20

n=10



Şekil 2: Çinkosuz yemle beslenen etlik piliçlerde kursağa 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi (Grup 2).

Figure 2: The time curve of plasma drug level of sulphadiazine of 100 mg/kg given into gizzard of broilers fed zinc-free feed (Group 2).

Tablo 4: Çinkosuz yemle beslenen etlik piliçlerde kursağa 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait (Grup 2) farmakokinetik değişkenler (Ortalama \pm Standart hata).

Table 4: The pharmacokinetic variables of sulphadiazine of 100 mg/kg given into gizzard of broilers fed zinc-free feed (Group 2) (Mean \pm Standard error).

Farmakokinetik Değişkenler***	Ortalama \pm Standart hata	En alt-en üst değerler
EAA _(0-24 saat) (μ g.saat/ml)	979,83 \pm 8,75	945,50 - 1022,04
A ₁ (μ g/ml)	112,95 \pm 6,18	87,24 - 147,00
A ₂ (μ g/ml)	-70,61 \pm 5,73	-46,51 - (-104,29)
α (saat ⁻¹)	1,76 \pm 0,05	1,49 - 1,99
β (saat ⁻¹)	0,10 \pm 0,03	0,07 - 0,14
t _{1/2α} (saat)	0,39 \pm 0,02	0,36 - 0,42
t _{1/2β} (saat)	6,57 \pm 0,19	5,78 - 7,74
MRT (saat)	10,55 \pm 0,18	10,09 - 11,87
C _{doruk} (μ g/ml)	66,46 \pm 0,49	63,90 - 68,60
t _{doruk} (saat)	2	-
F (%)	91,97	-

n = 10

***EAA, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altındaki alan; A₁, merkezi bölmedeki ilaç miktarı; A₂, çevresel bölmedeki ilaç miktarı; α , plazma ilaç yoğunluğu dağılım dönemi hız sabitesi; β , plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi; t_{1/2 α} , α dönemi yarı ömrü; t_{1/2 β} , β dönemi yarı ömrü; MRT, ortalama kalış süresi; C_{doruk}, plazma doruk ilaç yoğunluğu; t_{doruk}, plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; F (%), sistemik biyoyararlanım (13, 14, 16).

Sülfadiazinin, etlik piliçlerde Dİ ve kursağa 100 mg/kg dozunda verilmesi hâlinde (Grup 1 ve 2) elde edilen farmakokinetik değişkenlerden t_{1/2 β} (Dİ 5,59 \pm 0,07 saat; kursak 6,57 \pm 0,19 saat) değeri yönünden aralarında istatistik açıdan önemli (p<0,05) fark bulunduğu görülmüştür.

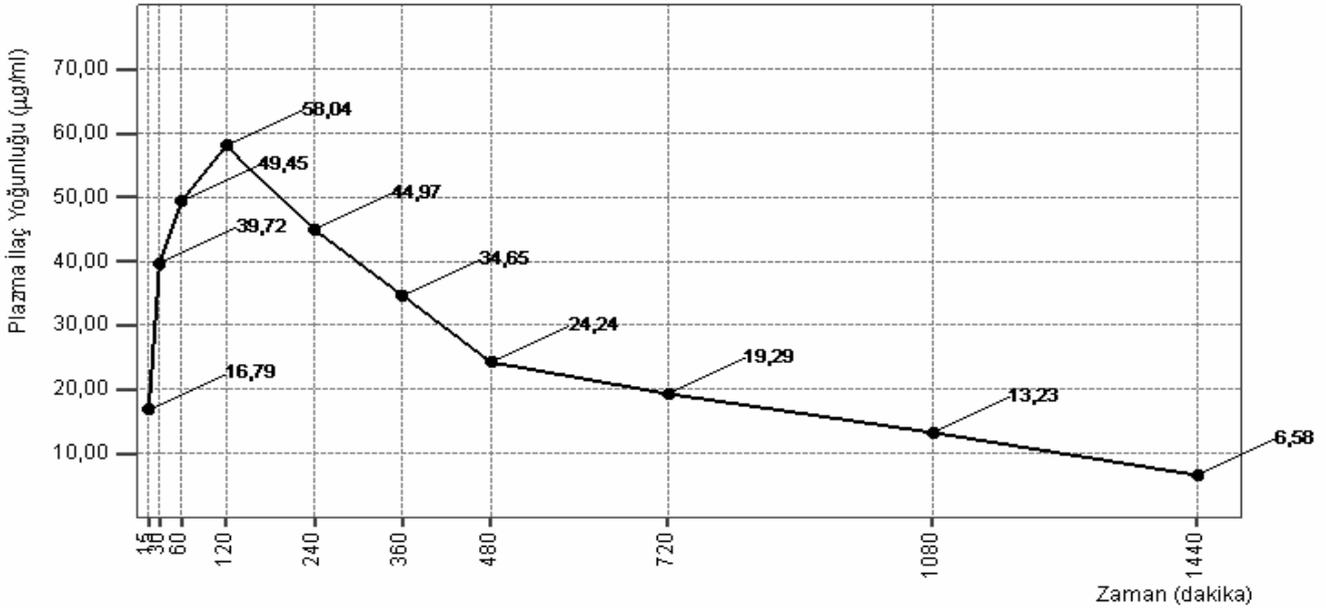
Çalışma gruplarından Grup 3'e ait plazma ilaç yoğunluklarının aritmetik ortalamaları Tablo 5'te, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi Şekil 3'te, farmakokinetik değişkenler Tablo 6'da; Grup 4'e ait plazma ilaç yoğunluklarının aritmetik ortalamaları Tablo 7'de, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi Şekil 4'te, farmakokinetik değişkenler ise Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 5: Çinkolu yemle beslenen etlik piliçlerde kursağa 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait (Grup 3) plazma ilaç yoğunluklarının aritmetik ortalaması (Ortalama \pm Standart hata).

Table 5: The arithmetic mean of plasma drug levels of sulphadiazine of 100 mg/kg given into gizzard of broilers fed zinc-added feed (Group 3) (Mean \pm Standard error).

Zaman	Ortalama \pm Standart hata ($\mu\text{g/ml}$)	En alt-en üst değerler ($\mu\text{g/ml}$)
15. dakika	16,79 \pm 0,75	12,10 - 19,70
30. dakika	39,72 \pm 1,39	34,40 - 44,50
1. saat	49,45 \pm 1,59	43,70 - 57,70
2. saat	58,04 \pm 1,63	51,90 - 65,40
4. saat	44,97 \pm 1,96	35,20 - 52,20
6. saat	34,65 \pm 1,78	29,00 - 42,90
8. saat	24,24 \pm 0,92	20,50 - 28,20
12. saat	19,29 \pm 0,63	17,40 - 22,50
18. saat	13,23 \pm 0,30	11,90 - 15,00
24. saat	6,58 \pm 0,13	5,70 - 7,30

n=10



Şekil 3: Çinkolu yemle beslenen etlik piliçlerde kursağa 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi (Grup 3).

Figure 3: The time curve of plasma drug level of sulphadiazine of 100 mg/kg given into gizzard of broilers fed zinc-free feed (Group 3).

Tablo 6: Çinkolu yemle beslenen etlik piliçlerde kursağa 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait (Grup 3) farmakokinetik değişkenler (Ortalama \pm Standart hata).

Table 6: The pharmacokinetic variables of sulphadiazine of 100 mg/kg given into gizzard of broilers fed zinc-added feed (Group 3) (Mean \pm Standard error).

Farmakokinetik Değişkenler***	Ortalama \pm Standart hata	En alt-en üst değerler
EAA _(0-24 saat) (μ g.saat/ml)	683,33 \pm 11,12	630,03 - 743,90
A ₁ (μ g/ml)	60,78 \pm 2,04	51,56 - 69,24
A ₂ (μ g/ml)	-96,62 \pm 6,35	-60,30 - (133,62)
α (saat ⁻¹)	1,52 \pm 0,03	1,40 - 1,74
β (saat ⁻¹)	0,09 \pm 0,02	0,07 - 0,13
t _{1/2α} (saat)	0,45 \pm 0,03	0,40 - 0,48
t _{1/2β} (saat)	7,60 \pm 0,17	6,62 - 8,22
MRT (saat)	11,49 \pm 0,24	10,04 - 12,39
C _{doruk} (μ g/ml)	58,04 \pm 1,63	51,90 - 65,40
t _{doruk} (saat)	2	-
F (%)	64,14	-

n = 10

***EAA, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altındaki alan; A₁, merkezi bölmedeki ilaç miktarı; A₂, çevresel bölmedeki ilaç miktarı; α , plazma ilaç yoğunluğu dağılma dönemi hız sabitesi; β , plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi; t_{1/2 α} , α dönemi yarı ömrü; t_{1/2 β} , β dönemi yarı ömrü; MRT, ortalama kalış süresi; C_{doruk}, plazma doruk ilaç yoğunluğu; t_{doruk}, plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; F (%), sistemik biyoyararlanım (13, 14, 16).

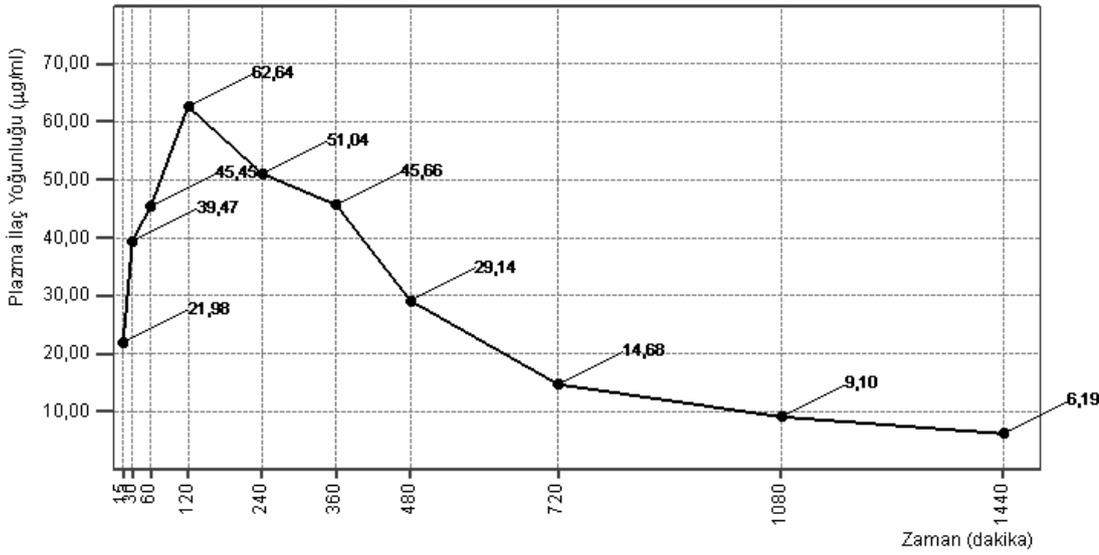
Sülfadiazin, çinkosuz ve 200 ppm çinkolu yemle beslenen etlik piliçlerde doğrudan kursağa 100 mg/kg miktarında verildiğinde (Grup 2 ve 3) elde edilen farmakokinetik değişkenler arasında istatistik açıdan önemli fark (p>0,05) görülmemiştir.

Tablo 7: Çinkolu yemle beslenen etlik piliçlere içme suyu ile 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait (Grup 4) plazma ilaç yoğunluklarının aritmetik ortalaması (Ortalama \pm Standart hata).

Table 7: The arithmetic mean of plasma drug levels of sulphadiazine of 100 mg/kg given by drinking water to broilers fed zinc-added feed (Group 4)(Mean \pm Standard error).

Zaman	Ortalama \pm Standart hata (μ g/ml)	En alt-en üst değerler (μ g/ml)
15. dakika	21,98 \pm 1,11	18,30 - 27,60
30. dakika	39,47 \pm 0,81	34,40 - 42,40
1. saat	45,45 \pm 1,77	39,50 - 55,50
2. saat	62,64 \pm 2,13	50,40 - 68,50
4. saat	51,04 \pm 0,82	47,30 - 54,80
6. saat	45,66 \pm 1,36	38,00 - 53,00
8. saat	29,14 \pm 1,36	24,00 - 36,70
12. saat	14,68 \pm 0,39	12,70 - 16,60
18. saat	9,10 \pm 0,39	7,30 - 11,20
24. saat	6,19 \pm 0,14	5,30 - 6,80

n = 10



Şekil 4: Çinkolu yemle beslenen etlik piliçlere içme suyu ile 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi (Grup 4).

Figure 4: The time curve of plasma drug level of sulphadiazine of 100 mg/kg given by drinking water to broilers fed zinc-added feed (Group 4).

Tablo 8: Çinkolu yemle beslenen etlik piliçlere içme suyu ile 100 mg/kg dozunda verilen sülfadiazine ait (Grup 4) farmakokinetik değişkenler (Ortalama ± Standart hata).

Table 8: The pharmacokinetic variables of sulphadiazine of 100 mg/kg given by drinking water to broilers fed zinc-added feed (Group 4) (Mean ± Standard error).

Farmakokinetik Değişkenler***	Ortalama ± Standart hata	En alt-en üst değerler
EAA _(0-24 saat) (µg.saat/ml)	647,86 ± 4,77	621,50 - 671,64
A ₁ (µg/ml)	75,91 ± 0,99	71,59 - 81,20
A ₂ (µg/ml)	-67,61 ± 2,27	-57,50 - (81,18)
α (saat ⁻¹)	1,87 ± 0,02	1,75 - 2,01
β (saat ⁻¹)	0,11 ± 0,02	0,09 - 0,14
t _{1/2α} (saat)	0,37 ± 0,04	0,32 - 0,41
t _{1/2β} (saat)	6,16 ± 0,08	5,73 - 6,58
MRT (saat)	9,62 ± 0,11	9,18 - 10,22
C _{doruk} (µg/ml)	62,64 ± 2,13	50,40 - 68,50
t _{doruk} (saat)	2	-
F (%)	60,81	-

***EAA, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altındaki alan; A₁, merkezi bölmedeki ilaç miktarı; A₂, çevresel bölmedeki ilaç miktarı; α, plazma ilaç yoğunluğu dağılımı dönemi hız sabitesi; β, plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi; t_{1/2α}, α dönemi yarı ömrü; t_{1/2β}, β dönemi yarı ömrü; MRT, ortalama kalış süresi; C_{doruk}, plazma doruk ilaç yoğunluğu; t_{doruk}, plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; F (%), sistemik biyoyararlanım (13, 14, 16).

Çinkolu yemle beslenen ve 100 mg/kg miktarında kursağa ilaç verilen grup (Grup 3) ile yine çinkolu yemle beslenen, ancak ilacın aynı dozda içme suyuna katılarak verildiği gruba (Grup 4) ait farmakokinetik değişkenlerden sırasıyla EAA (683,33 ± 11,12 µg.saat/ml ve 647,86 ± 4,77 µg.saat/ml), A₁ (60,78 ± 2,04 µg/ml ve 75,91 ± 0,99 µg/ml), t_{1/2β} (7,60 ± 0,17 saat ve 6,16 ± 0,08 saat) ve MRT (11,49 ± 0,24 saat ve 9,62 ± 0,11 saat) arasında istatistik açıdan önemli (p<0,05) farkların bulunduğu görülmüştür.

4. Tartışma ve Sonuç

Sülfadiazinin etlik piliçlere 100 mg/kg miktarında Dİ verilmesinden sonra, plazma ilaç yoğunluğu ilk birinci saatte hızla düşmüş olup bu durum dağılım dönemi yarı ömrünün ($t_{1/2\alpha} = 0,33 \pm 0,02$ saat) kısa süreli olmasından da görülmektedir.

Sülfadiazin, Dİ ve kursağa 100 mg/kg dozunda verildiğinde vücutta hızla (Dİ $t_{1/2\alpha} = 0,33 \pm 0,02$ saat; kursak $t_{1/2\alpha} = 0,39 \pm 0,02$ saat) dağılmıştır. İlacın atılma dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) kursağa verilme durumunda $6,57 \pm 0,19$ saat iken, Dİ olarak verilmesi durumunda atılma dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) $5,59 \pm 0,07$ saat olarak gerçekleşmiştir. Her iki gruba ait $t_{1/2\alpha}$ ve $t_{1/2\beta}$ değerlerinin birbirine yakın olduğu görülmektedir.

Sülfadiazin, kursağa 100 mg/kg dozunda verildiğinde 2 saatte (t_{doruk}) plazmada doruk yoğunluğa ($C_{\text{doruk}} = 66,46 \pm 0,49$ $\mu\text{g/ml}$) ulaşmıştır; Şekil 2'de de görüldüğü gibi yaklaşık 8. saate kadar (8. saatte $48,44 \pm 0,33$ $\mu\text{g/ml}$) sülfadiazinin en küçük etkili kan yoğunluğu olan 40 $\mu\text{g/ml}$ 'nin (11, 15) üzerinde kalmıştır. Yine bu etkili yoğunluk Dİ uygulamada da 8. saate kadar (8. saatte $42,42 \pm 1,69$ $\mu\text{g/ml}$) sürmüştür.

Sülfadiazinin kursağa 100 mg/kg miktarında verilmesini takiben plazma doruk yoğunluğa ulaşma süresi ($t_{\text{doruk}} = 2$ saat) ile etkili plazma yoğunluğu ve bu etkili yoğunluğun devam etme süresi, yapılan benzer araştırmalara uyum göstermektedir (17,19). Ancak, bu araştırmada aynı dozda verilen sülfadiazinin yine aynı sürede ulaştığı doruk plazma ilaç yoğunluğu ($C_{\text{doruk}} = 66,46 \pm 0,49$ $\mu\text{g/ml}$), Reddy ve ark (19)'nın Leghorn ırkı 2-2,5 yaşındaki yumurtacı tavuklarda yaptıkları çalışmada bulunan değere ($C_{\text{doruk}} = 148,25$ $\mu\text{g/ml}$) göre daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum, çalışmada kullanılan hayvanların ırk, yaş ve beslenme farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Yumurtacı tavuklara ağızdan 100 mg/kg dozunda trimetoprim ile kombine sülfadiazin verilerek yapılan bir çalışmada da (24) plazma doruk yoğunluğa ulaşma süresi 2,46 saat, plazma ilaç doruk yoğunluğu ise 86,45 $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiştir. Bu farklılık ise, sülfadiazinin kombine olarak verilmesinden veya hayvanlar arasındaki ırk farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Chandra ve ark (7) Beç tavuklarında yaptıkları bir çalışmada 200 mg/kg miktarında ve ağızdan verdikleri sülfadiazinin plazma doruk yoğunluğa ulaşma süresini 3 saat, plazma doruk yoğunluğunu ise $64,29 \pm 0,60$ $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlemişlerdir. İlacın plazma doruk yoğunluğa ulaşma süresi bu araştırmada bulunan değerden 1 saat kadar bir yükseklik gösterse de plazma ilaç doruk yoğunluğu değerlerinin birbirine çok yakın olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra, ilacın plazma doruk değere ulaşma süresindeki değişiklik, Beç tavuğu ile etlik piliçler arasındaki farklılıklardan ileri gelebilir.

İlacın dağılım dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), Dİ 100 mg/kg miktarında uygulandığında $0,33 \pm 0,02$ saat, aynı dozda kursağa verilmesi hâlinde $0,39 \pm 0,02$ saat olarak bulunmuştur. Bu değer, yumurtacı tavuklara aynı dozda ilaç verilerek yapılan bir çalışmada (19), ilacın Dİ verilmesi hâlinde 0,301 saat, ağızdan verilmesi durumunda ise 0,461 saat olarak belirlenmiştir. Bu araştırmada bulunan $t_{1/2\alpha}$ değerleri ile araştırmacıların (19) bulduğu değerler birbirine yakındır.

Sülfadiazinin etlik piliçlere 100 mg/kg dozunda Dİ verilmesiyle $\alpha = 2,05 \pm 0,02$ saat^{-1} , $\beta = 0,12 \pm 0,03$ saat^{-1} olarak gerçekleşmiştir. Reddy ve ark (19) 1,5-2 yaşındaki yumurtacı tavuklara 100 mg/kg sülfadiazini Dİ vererek yaptıkları çalışmada α değerini 2,30 saat^{-1} , β değerini ise 0,303 saat^{-1} olarak bulmuşlardır. α değeri bu araştırmadaki değere yakın bir değer olmakla birlikte, β değeri bu çalışmada daha küçük olarak belirlenmiştir. Bu durum, etlik piliçlerde sülfadiazinin atılmasının yumurtacı tavuklara göre daha yavaş olduğunu göstermektedir.

Sülfadiazinin 100 mg/kg miktarında etlik piliçlerde kursağa verilmesi ile $\alpha = 1,76 \pm 0,05$ saat^{-1} , β ise $0,10 \pm 0,03$ saat^{-1} olarak belirlenmiştir. Reddy ve ark (19) yumurtacı tavuklara ağızdan 100 mg/kg miktarında sülfadiazin vererek yaptıkları çalışmada α değerini 1,504 saat^{-1} , β değerini ise 0,154 saat^{-1} olarak bulmuşlardır. Her iki çalışmada da bulunan değerlerin birbirine yakın olduğu görülmektedir.

Bu araştırmada, sülfadiazinin 100 mg/kg dozunda Dİ verilmesi hâlinde atılma dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) $5,59 \pm 0,07$ saat, aynı dozda kursağa verilmesi hâlinde ise $6,57 \pm 0,19$ saat olarak bulunmuştur. Her iki uygulamada da elde edilen değerler birbirine yakındır.

Elde edilen bu veriler, sülfadiazinin etlik piliçlere 100 mg/kg dozunda 8 saat arayla verilmesi durumunda etkili plazma yoğunluğunu sürdürülebileceğini ortaya koymaktadır.

Sülfadiazinin etlik piliçlere 100 mg/kg dozunda Dİ verilmesiyle EAA =1065,35 ± 13,89 µg.saat/ml; kursağa verilmesiyle de EAA =979,83 ± 8,75 µg.saat/ml olarak bulunmuştur. Her iki değer de birbirine yakın olup bu durum ilacın biyoyararlanımının yüksek (% 91,97) olarak gerçekleşmesinin bir sonucudur. Reddy ve ark (19) yine aynı dozda ağızdan ilaç vererek yumurtacı tavuklarda EAA'yı bu değere yakın bir değer (EAA= 881,63 µg.saat/ml) olarak belirlemişlerdir.

İlacın, 200 ppm çinkolu ve çinkosuz yemle beslenen etlik piliçlerde kursağa 100 mg/kg dozunda verilmesi sonucunda yapılan hesaplamalarda sistemik biyoyararlanımları (F) yönünden de aralarında önemli farkın bulunduğu görülmüştür. Çinkosuz yemle beslenen ve kursağa sülfadiazin verilen grupta (Grup 2) biyoyararlanım hayli yüksek (F= % 91,97) iken, 200 ppm çinkolu yemle beslenen ve yine kursağa ilaç verilen grupta (Grup 3) bu değer % 64,14 olarak bulunmuştur. Çinkosuz yemle beslenen grupta (Grup 2) ilacın biyoyararlanımı (F =% 91,97), Reddy ve ark (19) tarafından bildirilen biyoyararlanım değeri (F= % 91,66) ile benzerlik göstermektedir.

Bazı araştırmacılar (17) ise trimetoprim ile birlikte 100 mg/kg miktarında verilen sülfadiazinin etlik piliçlerdeki biyoyararlanımını yaklaşık % 100 olarak belirtmişlerdir. Bununla birlikte, yine trimetoprimle birlikte etlik piliçlere ağızdan 33,34 mg/kg miktarında verilen sülfadiazinin biyoyararlanımını Baert ve ark (6) da yaklaşık % 80 olarak belirlemişlerdir. Diğer yandan, Abu-Basha ve ark (1) da deve kuşlarına, trimetoprimle birlikte kas içi ve ağız yoluyla verdikleri 25 mg/kg dozundaki sülfadiazinin biyoyararlanımını sırasıyla % 95,41 ve % 86,20 olarak tespit etmişlerdir.

Dagorn ve ark (8) etlik piliçlere, trimetoprim ile kombine olarak 20 mg/kg/gün dozunda 96 saat süreyle ve içme suyuna katarak verdikleri sülfadiazinin biyoyararlanımını % 99,77 olarak belirlemişlerdir.

Bu çalışmada yemide çinko bulunmayan gruptaki (Grup 2) biyoyararlanım değeri ile kaynaklarda belirtilen biyoyararlanım değerleri (6, 8, 17, 19), sülfadiazinin kanatlılardaki biyoyararlanımının hem birbirine yakın hem de çok yüksek olduğunu göstermektedir.

Grup 2, 3 ve 4'te ilacın plazma doruk düzeyine ulaşma süresi aynıdır ($t_{\text{doruk}}=2$ saat). Ancak, yemide çinko bulunmayan grupta (Grup 2) ilacın etkili plazma yoğunluğuna ulaşması 15. dakikada olmuş ve 8. saate kadar devam etmiştir. Çinkolu yemle beslenen Grup 3 ve 4'te ise, ilaç etkili plazma yoğunluğuna yaklaşık olarak verilmesinden bir saat sonra ulaşmış, ancak bu etkili yoğunluk Grup 3'te 4. saate, Grup 4'te ise 6. saate kadar devam etmiştir. Bu sonuçlar, yemide çinko bulunan gruplarda (Grup 3 ve 4) sülfadiazinin emiliminin çinko tarafından sınırlandırıldığına işaret eden önemli bulgulardır.

İlacın dağılım dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$) çinkosuz yemle beslenen ve kursağa ilaç uygulanan grupta (Grup 2) 0,39 ± 0,02 saat; 200 ppm çinkolu yemle beslenen ve kursağa ilaç verilen grupta (Grup 3) ise 0,45 ± 0,03 saat olarak belirlenmiştir. Her iki grupta da $t_{1/2\alpha}$ değerleri birbirine yakın olarak bulunmuştur. Bu durum, çinkolu ve çinkosuz yemle beslenme durumuna göre sülfadiazinin dağılımının birbirine yakın olduğunu ifade etmektedir.

EAA çinkosuz yemle beslenen ve kursağa ilaç verilen grupta (Grup 2) 979,83 ± 8,75 µg.saat/ml, çinkolu yemle beslenen ve yine kursağa ilaç verilen grupta (Grup 3) EAA= 683,33 ± 11,12 µg.saat/ml olarak bulunmuştur. Çinkolu yemle beslenen ve ilacın içme suyu ile verildiği grupta (Grup 4) ise EAA= 647,83 ± 4,77 µg.saat/ml olarak belirlenmiştir. Yapılan hesaplamalarda F değeri çinkosuz yemle beslenen ve kursağa ilaç verilen grupta (Grup 2) % 91,97 iken, çinkolu yemle beslenen ve kursağa ilaç verilen grupta (Grup 3) % 64,14 olmuş, yine çinkolu yemle beslenen, ancak ilacın içme suyu ile verildiği grupta (Grup 4) ise bu değer % 60,81 olarak bulunmuştur. Yemle 200 ppm çinko alan gruplardaki (Grup 3 ve 4) EAA'ların düşüklüğü, bu gruplarda ilacın biyoyararlanımının da düşük olması şeklinde kendini göstermiştir.

Bu sonuçlar, çinkolu yemle beslenen etlik piliçlerin, çinkosuz yemle beslenenlere göre sülfadiazinden daha az oranda yararlandığına delalet etmektedir.

Çinkosuz yemle beslenen ve kursağa ilaç verilen grup (Grup 2) ile çinkolu yemle beslenen ve kursağa ilaç verilen grup (Grup 3) arasında ilacın biyoyararlanımı (F) yönünden % 30,26'lık bir kayıp var iken, bu kayıp çinkolu yemle beslenen ve ilacın içme suyu ile uygulandığı grupta (Grup 4) ise % 33,89 olarak gerçekleşmiştir. Elde edilen bu değerler, sülfadiazinin emiliminin çinko tarafından engellendiğini ve her iki grupta da (Grup 3 ve 4) ilacın

biyoyararlanımının % 30'un üzerinde düştüğünü göstermektedir. Bu bağlanmanın bir neticesi olarak çinkonun da emiliminin sınırlanabileceği ve hayvanların çinkodan yeteri kadar yararlanamayacağı düşüncesi akla gelmektedir.

Araştırma sonuçları, sülfadiazinin etlik piliçlerde sindirim kanalından emilme oranının hayli yüksek olduğunu, ancak çinko ile birlikte verilmesi hâlinde biyoyararlanımın düştüğünü göstermiştir. Elde edilen bulgulardan, sülfadiazinin kanatlılarda kullanılması durumunda hem minerallerin emiliminin bozulabileceği hem de sülfadiazinin biyoyararlanımının düşebileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. **Abu-Basha EA, Gehring R, Hantash TM, Al-Shunnaq AF, Idkaidek NM** (2009): *Pharmacokinetics and bioavailability of sulfadiazine and trimethoprim following intravenous, intramuscular and oral administration in ostriches (Struthio camelus)*. J Vet Pharmacol Ther, **32**, 258-263.
2. **Aksoy T** (1991): *Tavuk Yetiştiriciliği*. Şahin Matbaası, Ankara.
3. **Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M** (1994): *Kanatlı Hayvan Hastalıkları*. Medisan Yayınevi, Ankara.
4. **Atef M, Youssef SAH, Ramadan A, Afifi NA, Mutty AA** (1994): *Interaction between lead toxicity and some sulphonamides in rabbits: effect on certain blood constituent and serum enzymes*. DTW, **101**, 187-190.
5. **Baenziger NC, Modak SL, Fox CL** (1983): *Diamminebis (2-sulfanilamido-pyrimidinato) zinc (II)*, [Zn (C10 H9 N4 O2 S)2 (NH3)2]. Acta Cryst, **39**, 1620-1623.
6. **Baert K, De Baere S, Croubels S, De Backer P** (2003): *Pharmacokinetics and oral bioavailability of sulfadiazine and trimethoprim in broiler chickens*. Vet Res Commun, **27**, 301-309.
7. **Chandra S, Gupta PK, Gupta S, Vijjan VK** (1997): *Pharmacokinetics of sulphadiazine in guinea-fowl following single oral administration*. Indian J Poult, **32**, 173-175.
8. **Dagorn M, Moulin G, Laurentie M, Delmas JM** (1991): *Plasma and pharmacokinetics of trimethoprim and sulphadiazine combinations administered to broilers*. Acta Vet Scand Suppl, **87**, 273-275.
9. **Gezer S** (1993): *Hematoloji*. Etam AŞ Web-Ofset, Eskişehir.
10. **Haagsma N, Dielemen B, Gortemaker BGM** (1984): *A rapid thin-layer chromatographic screening method for five sulfonamides in animal tissues*. Vet Quart, **6**, 8-12.
11. **Jain SK, Uppal RP, Garg BD** (1992): *Pharmacokinetics and urinary excretion of sulfadiazine in buffalo calves*. Ann Rech Vet, **23**, 389-393.
12. **Kaya S, Bilgili A, Baydan E** (1995): *Ankara'nın merkez ve çevre ilçelerinden sağlanan yumurtalarda sülfonamid kalıntıları*. AÜ Vet Fak Derg, **42**, 143-147.
13. **Kaya S, Baydan E, Bilgili A, Yarsan E, Şeker Y** (1997): *Etlik iliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiği ve manganla enrofloksasin arasında emilme yönünden etkileşme*. AÜ Vet Fak Derg, **43**, 195-202.
14. **Kaya S** (2014): *Farmakokinetik*. 21-84 In: Kaya S (Ed), Veteriner Farmakoloji. Medisan Yayınevi, Ankara.
15. **Kaya S** (2013): *Sülfonamidler*. 439-453. In: Kaya S (Ed), Veteriner Farmakoloji. Medisan Yayınevi, Ankara.
16. **Kayaalp OS** (2018): *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Pelikan Yayıncılık, Ankara.
17. **Löscher W, Fabbender CP, Veissing M, Kietzmann M** (1990): *Drug plasma levels following administration of trimethoprim and sulphonamide combinations to broilers*. J Vet Pharmacol Therap, **13**, 309-319.
18. **Özkazanç AN, Kaya S** (1983): *Hayvanların pişmemiş yenilebilir dokularında sülfonamid analizi*. AÜ Vet Fak Derg, **30**, 624-638.
19. **Reddy KS, Jain SK, Uppal RP** (1988): *Pharmacokinetics studies of sulphonamides in poultry*. Indian J Anim Sci, **58**, 437-439.
20. **Reider J** (1972): *Quantitative determination of the bacteriostatically active fraction of sulfonamides and the sum of their inactive metabolites in the body fluids*. Chemotherapy, **17**, 1-21.
21. **Resmî Gazete** (10.06.1996 tarihli ve 22662 sayılı): *Yemlik Preperat Ve Mineral Yemlerin Satış ve Tescil İşlemlerinde Uyulması Gereken Hususlar Hakkında Tebliğ*.
22. **Şanlı Y, Kaya S, Özakazanç N** (1987): *Tavukçulukta kullanılan bazı sülfonamid türevlerinin yumurtaya geçme özellikleri üzerinde araştırmalar*. AÜ Vet Fak Derg, **34**, 16-30.

- 23. Şanlı Y** (1988): *Veteriner Farmakoloji*. AÜ Vet Fak Yayınları, Ankara.
- 24. Uppal RP, Reddy KS, Jain SK** (1988): *Sulfadiazine plus trimethoprim a rational combination in poultry*. Indian Vet, **65**, 121-124.
- 25. Wagner JG** (1975): *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. Drug Intelligence inc, Hamilton, Illionis.
- 26. Wang ZQ, Li HS, Xiao X, Wang JB** (2016): *Comparative Pharmacokinetic of Three Sulfadiazine Suspensions by Oral Administration in Chicken*. JAS, **8**, 122-129
- 27. Williams S** (1984): *Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists*. Association of Official Analytical Chemists Inc, USA.



doi: 10.33188/vetheder.491730

Araştırma Makalesi / Research Article

Süt sığırcılığı işletmelerinde finansman kaynakları ve kredi kullanım durumlarının değerlendirilmesi: Elazığ ili örneği**

Mehmet Saltuk ARIKAN^{a*}, Emin Ertan GÖKHAN^a

^aFırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, 23119, Elazığ, TÜRKİYE

MAKALE BİLGİSİ:

ÖZET:

ARTICLE

INFORMATION:

Geliş / Received:

03 Aralık 18

03 December 18

Kabul / Accepted:

27 Aralık 18

27 December 18

Anahtar Sözcükler:

Elazığ

Finansman

Kredi

Süt sığırcılığı

Keywords:

Elazığ

Financing

Credit

Dairy cattle

Bu çalışmada, Elazığ ilinde faaliyet gösteren süt sığırcılığı yetiştiricilerinin finansman kaynaklarının tespiti, kredi kullanma durumları ve çeşitli işletmecilik özellikleri ile kredi kullanım durumu arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın örneklemini, kartopu örnekleme yöntemiyle saptanan, Elazığ İli Damızlık Sığır Yetiştiricileri Birliğine bağlı faaliyet gösteren toplam 50 adet süt sığırcılığı işletmesi oluşturmuştur. Çalışmada bağımsız iki grup arasındaki farklılıklar Student's t-testi ve Mann Whitney-u testi ile analiz edilmiştir. Finansman kaynakları ile çeşitli işletmecilik özellikleri arasındaki ilişki ise Fisher's exact test ve ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların %74'ü hayvancılıktan elde ettikleri gelirle sermaye birikimi yapamadıklarını ve %96'sı zamanında ödeyemedikleri borçlarını hayvanlarını satarak/kestirerek ödediklerini bildirmişlerdir. Sermayenin finansmanında işletmelerin %44'ünün öz sermayelerinin yanı sıra kredi kullandığı, kredi kullananların kullanmayanlara göre büyükbaş hayvan varlığı (p=0,042) ve yıllık süt üretimi (p=0,047) ortalamaları aralarında farklılığın olduğu belirlenmiştir. Kredi kullanımında; işletmede çalışan kişi sayısı (p=0,033) ve hayvanların sigortalı olması (p=0,019) gibi işletmecilik özellikleri ile arasındaki bağımlılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İşletmelerde hayvan sayısı ve süt üretimi artışıyla birlikte sermaye gereksinimi de artmaktadır. Diğer taraftan işletmelerde çalışan kişi sayısının artması ve sürünün büyümesi kredi kullanımına olan ihtiyacı arttırmaktadır. Süt sığırcılığı işletmelerinin düşük kâr marjı ile çalışması, işletmelerde sermaye birikiminin yetersizliği ve zamanı geçen borçların ödenmesinde hayvanların satılması/kesilmesi işletmelerin üretim araçlarını kaybetmelerine neden olmaktadır.

Evaluation of financial resources and credit usage situations in dairy cattle enterprises: example of Elazığ province

ABSTRACT:

In this study, it was aimed to determine the sources of financing of dairy cattle breeders enterprises in Elazığ province and to determine the relations between various enterprises features and financial resources. A total of 50 dairy cattle enterprises under the member of the Elazığ Cattle Breeders Associations, which is determined by snowball sampling method, constitute the sample of the study. The differences between the two independent study groups were analyzed by Student's t-test and the Mann Whitney-u test. The relationship between financial sources and various enterprises characteristics was evaluated by Fisher's exact test and chi-square test. The participants of 74% reported that they were unable to accumulate capital with the income they had earned from livestock, and 96% reported that they were paying their debts, which they could not pay in time, by selling/cutting their animals. In the financing of capital, there was a significant difference between the average of total cattle and annual milk production (p=0.042) when 44% of enterprises used credits in addition to their own resources, compared to those who did not use credits. The dependence of credit usage among management characteristics such as number of employees (p=0.033) and insurance of animals (p=0.019) was found to be statistically significant. The number of animals in the enterprises and the capital requirement increase together with the increase of milk production. On the other hand, the increase in the number of people working in enterprises and the growth of the herd increase the need for credit use. Daily cattle enterprises working with low profit margin, insufficient capital accumulation in enterprises and the payment of overdue debts to sell/cut off the cattles causes enterprises to lose their production tools and sustainability in production.

**Bu çalışma III. Ulusal Hayvancılık Ekonomisi Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

1. Giriş

Bir işletmenin kurulabilmesi ve çalıştırılabilmesi için krediler dâhil gerekli paranın bulunması finansman olarak tanımlanabilir. Ekonomik faaliyetler temelde para aracılığıyla yürütüldüğünden dolayı işletmelerde finansman incelenmesi gereken önemli konulardandır. Nitekim bir ekonomide yeterli hammadde, işgücü, girişimcilik yeteneği olsa dâhi bunları bir araya getirecek finansman kaynakları yeterli değilse; yatırımın yapılması, üretime başlanması ve üretimde sürdürülebilirliğin sağlanması mümkün olamamaktadır. Hayvancılık işletmelerinin finansmanında ise yeterli, zamanında ve ucuz maliyetli finansman çözümlerinin sağlanması önem arz etmektedir (10). Çünkü bir işletmenin kurulabilmesi ve üretim yapabilmesi için her türlü ödeme imkânlarını sağlayacak şekilde para hareketlerini en az maliyetle sağlaması gerekmektedir (1).

Tüm işletmeler değer oluşturabilmek için yatırım yapmaya ve bu yatırımlar için ise çeşitli finansman kaynaklarına ihtiyaç duyarlar. İşletmelerde yatırımın finansmanı için başlıca üç fon kaynağı bulunur. Bunların ilki işletme sahiplerinin veya ortaklarının ortaya koydukları sermaye olan öz kaynaklar, ikincisi kurumlardan veya üçüncü şahıslardan borç veya kredi yoluyla elde edilen yabancı kaynaklar ve üçüncüsü ise işletme faaliyeti sonucu oluşan kârın yine işletme bünyesinde bırakılmasıyla oluşan oto finansmandır (6). Yabancı kaynaklar genel olarak öz kaynak yetersizliğinde temin edilir. Öz kaynakların dışındaki bu fonları temin etmenin bir maliyeti bulunmakla birlikte işletmenin amaçlarına göre uygun zamanda doğru fonu tespit etmek gerekmektedir (17).

Hayvancılık politikalarının en önemli araçlarından biri olan hayvancılık kredileri, hayvancılığın gelişmesinde ve kırsal yoksullukla mücadelede önemli bir rol üstlenmektedir. Hayvancılık işletmelerinin düşük kâr marjı ile çalışması ve yıl boyu girdi tedarik ederek üretim yapması hayvancılık kredilerinin diğer kredilerden farklı olarak faiz oranlarının düşüklüğünü zorunlu kılmaktadır.

Üretici, gelirleri yeterli düzeyde olmadığı durumlarda işletme sermayesi ve yatırım ihtiyacını kredi kaynaklarından karşılamak zorundadır.

Türkiye’de hayvancılığın yoğun şekilde yapıldığı bölgelerin başında Doğu Anadolu Bölgesi gelmektedir. Bu bölgenin hayvancılıkta önde gelen illerinden birisi de Elazığ olmakla birlikte ilde hayvancılığa elverişli geniş meraların varlığı, küçükbaş ve büyükbaş hayvancılığı ön plana çıkarmaktadır. Bölgede nüfusun önemli bir kısmının geçim kaynağı olan hayvancılık, sanayi sektörünün destek kuvveti olması bakımından da önemlidir. İl genelinde hayvancılık çoğunlukla geleneksel yöntemlerle yapılmaktadır (11).

Elazığ ilinde süt sığırtı yetiştiriciliği yapan işletmelerin %25’i 1-10 baş hayvan kapasitesine sahiptir (3). Hayvancılığa dayalı sanayinin ilde sınırlı düzeyde olmasına bağlı olarak, küçük ölçekli işletmelerin çoğunlukta olması gibi nedenlerle mevcut hayvansal üretim potansiyelinden yeterince yararlanılamamaktadır. İl genelinde 2017 yılı verilerine göre 86.334 baş sağmal inek varlığının %9,22’si yerli ırklardan, %49,41’i kültür melezi ineklerden ve %41,43’ü ise kültür ırkından oluşmaktadır. Toplam inek sütü üretimi 2017 yılı itibarıyla 189.268 ton olmakla birlikte %4,29’su yerli ırklardan, %46,34’ü kültür melezi ve %49,37’si kültür ırkı hayvanlardan elde edilmiştir (15).

Süt sığırtı yetiştiriciliği yapan işletmeler yatırım yapmak, üretim kapasitesini artırmak, üretim biçimini değiştirmek, üretim unsurlarını yenilemek, üretime bilgi-teknoloji katmak ve üretimde kullanılan girdileri (damızlık hayvan, yem, işçilik vd.) karşılamak için çeşitli finansman kaynaklarına ihtiyaç duymaktadırlar. Elazığ ilinde süt sığırtı yetiştiriciliği yapan işletmelerin küçük ve orta ölçekli olması, sermayenin birikimini sınırlamakta ve işletmelerde yaşanan finansman sorunlarının çözümü için genellikle kredi kullanımı ön plana çıkmaktadır.

Türkiye’de hayvancılık alt sektörleri içerisinde faaliyet gösteren işletmelerin finansman ve kredi kullanımı detaylı olarak incelenmiş olmasına rağmen uygulama örnekleri süt sığırtı işletmelerinde sınırlı kalmıştır. Bu çalışmanın amacı; Elazığ ilinde süt sığırtı yetiştiriciliği yapan işletmelerin finansman kaynaklarının tespiti, kredi kullanma durumları ve çeşitli işletmecilik özellikleri ile sermayenin finansmanının tercihi arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesidir.

2. Gereç ve Yöntem

Araştırmanın materyalini, Elazığ İli Damızlık Sığır Yetiştiricileri Birliğine bağlı faaliyet gösteren 50 adet süt sığırcılığı işletmesinden yüz yüze anket yöntemi ile elde edilen, Şubat-Mart 2018 dönemine ait veriler oluşturmuştur.

Çalışmanın örneklem hacminin belirlenmesinde amaçlı örnekleme yöntemlerinden kartopu örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Kartopu örnekleme yöntemi araştırmanın problemine yönelik kaynak işletmelerin tespiti için kullanılmıştır (9). Çalışmada kaynak işletmenin belirlenmesinden sonra diğer işletmelere birinci kaynak işletme yardımıyla ulaşılmıştır.

Finansman kaynağına göre işletmeler iki grupta incelenmiştir. Birinci grupta yer alan işletmeler öz sermayelerinin yanı sıra kurumsal kaynaklardan da kredi kullanan işletmelerden oluşmuştur. İkinci gruptaki işletmeler ise kredi kullanmayan işletmelerden oluşmuştur.

Anket yöntemi ile toplanan veriler özelliklerine göre ortalama, frekans ve yüzde dağılım şeklinde tablo ve grafiklerle sunulmuştur. Çalışmada bağımsız iki grup arasındaki farklılıklar Student's t-testi ve Mann Whitney-u testi ile finansman kaynakları ile çeşitli işletmecilik özellikleri arasındaki ilişki ise Fisher's exact test ve ki kare testi ile değerlendirilmiştir (5). Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011) istatistik paket programı kullanılmıştır (4).

3. Bulgular

Çalışma kapsamında incelenen işletmelerde sermayenin finansmanı; I. grupta %44 (n=22)'ünde öz sermayelerinin yanı sıra banka kredilerinden, II. grupta %56'sının (n=28) ise sadece öz sermayeden yararlanarak kredi kullanmadıkları tespit edilmiştir. Çalışmada kurumsal olmayan kredi kaynaklarının kullanımına rastlanılmamıştır. Süt sığırcılığı işletmelerine ait demografik bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Süt sığırcılığı işletmelerine ait demografik bulgular

Table 1: Demographic findings of dairy cattle enterprises

Demografik Bilgiler	I. Grup (n=22)	II. Grup (n=28)	İşletmeler Geneli (n=50)
	Ortalama	Ortalama	Ortalama
Üreticinin yaşı (yıl)	52,54	47,85	49,92
Eğitim düzeyi (%)			
<i>Okuma-yazma</i>	0	14,29	8,0
<i>İlkokul</i>	18,18	42,86	32,0
<i>Ortaokul</i>	54,55	21,43	36,0
<i>Lise</i>	18,18	14,29	16,0
<i>Üniversite</i>	9,09	7,14	8,0
Üreticinin tecrübesi (yıl)	30,77	27,17	28,76
Sosyal güvence (%)			
<i>Emekli</i>	36,36	28,0	21,43
<i>Bağkur</i>	31,82	30,0	28,57
<i>Diğer</i>	31,82	42,0	50,0
Asıl işi hayvancılık olan (%)	81,82	67,86	78,0
Hayvancılığa başlama (%)			
<i>Kendi başlayan</i>	50,00	57,14	54,0
<i>Miras</i>	45,45	42,86	44,0
<i>Devlet desteği</i>	4,55	0,00	2,0
İşgücü (kişi/işletme)			
<i>Çalışan sayısı</i>	2,81	2,25	2,50
<i>Aile iş gücü</i>	2,40	2,25	2,32
<i>Yabancı iş gücü</i>	0,40*	0	0,20

*p<0,05

Tablo 1 incelendiğinde, I. grupta süt sığırı yetiştiriciliği yapan üreticilerin yaş ortalamasının ve iş tecrübesinin, II. gruptaki üreticilerden yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan II. grupta hayvancılık dışında bir işle uğraşanların oranı I. gruptaki üreticilerden yüksek olduğu hesaplanmıştır. Kredi kullanmayan işletmelerin (II. grup) iş gücünü, yoğun olarak aile iş gücünden sağladığı ve yabancı iş gücü kullanmadıkları tespit edilmiştir. Yabancı iş gücünün ise sadece kredi kullanan (I. grup) işletmelerde kullanıldığı tespit edilmiştir. Nitekim işletmede çalışan yabancı iş gücü ile kredi kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,033$).

Araştırma kapsamında işletmecilik özellikleri açısından elde edilen bulgular Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Süt sığırcılığı işletmelerinde işletme özelliklerine ait bulgular.

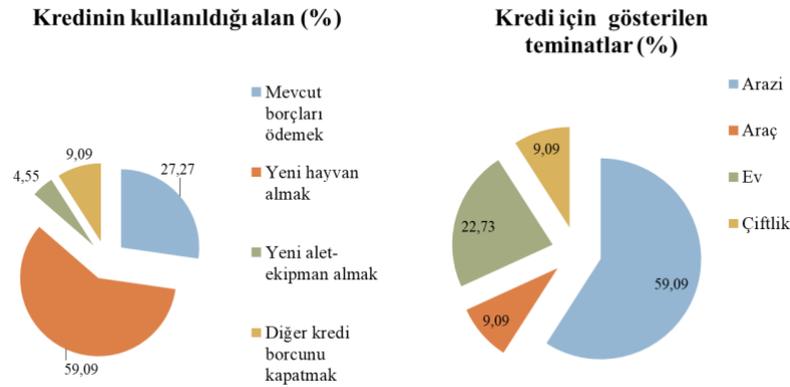
Table 2: Findings of enterprises characteristics in dairy cattle enterprises.

İşletmecilik Özellikleri	I. Grup (n=22)	II. Grup (n=28)	Ortalama (n=50)
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$
Arazi miktarı (dekar)	205,90±66,29	68,64±10,66	129,04±35,03
Arazi parça sayısı (adet)	11,36±1,69	6,78±1,08	8,80±1,00
Hayvan varlığı (baş)	41,81±7,71	26,53±3,41	33,26±4,01*
İşletme kapasitesi (baş)	58,81±8,97	37,28±5,00	46,76±5,02
Kapasite kullanım oranı (%)	70,00±4,91	74,00±3,90	72,00±3,05
Süt verimi (lt/baş/gün)	15,09±0,67	13,71±0,53	14,32±0,42
Laktasyon süt verimi (lt/baş/laktasyon)	4.602±982	4.181±897	4.367±924*

* $p < 0,05$

Tablo 2 incelendiğinde, I. grupta süt sığırı yetiştiriciliği yapan işletmelerin arazi miktarı, arazi parça sayısı, hayvan varlığı, işletme kapasitesi, süt verimi ve laktasyon süt verimi, II. gruptaki işletmelerden yüksek olduğu tespit edilmiştir. Nitekim kredi kullanan işletmelerin (I. grup), kredi kullanmayan işletmelere (II. grup) göre hayvan varlığı ortalamaları arasındaki ilişki ($p=0,042$) ve laktasyon süt verimi ($p=0,047$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer taraftan II. gruptaki işletmelerin kapasite kullanım oranı, I. gruptaki işletmelerden yüksek olduğu hesaplanmıştır.

İşletmelerin krediyi hangi alanda kullandığı ve kredi kullanımı için gösterdikleri teminatlar Şekil 1’de sunulmuştur.



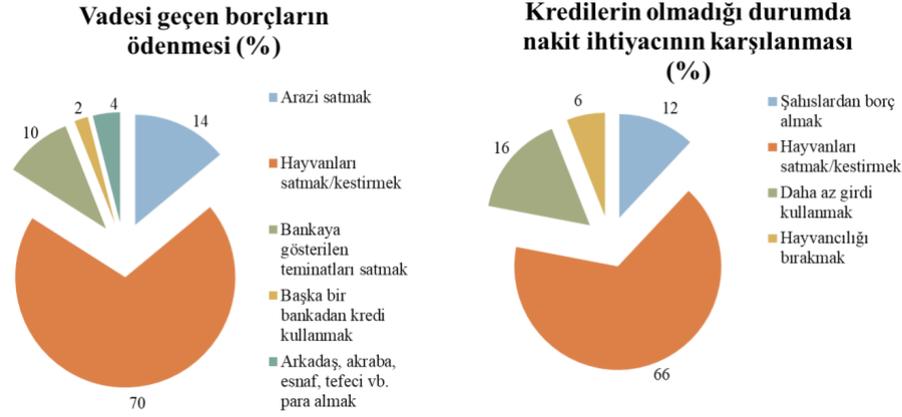
Şekil 1: (a) Kredinin kullanıldığı alan, (b) Kredi için gösterilen teminatlar.

Figure 1: (a) The field of credit usage, (b) Guarantees used for credit.

Kredi kullanan işletmelerin %72,73’ü (n=16) kredi borçlarını zamanında ödediğini, %27,27’si (n=6) ise kredi geri ödemelerinde gecikme yaşadıklarından dolayı kredi borçlarını yapılandırdıklarını bildirmişlerdir. Diğer

tarafından çalışma kapsamında sadece I. gruptaki işletmelerde hayvan hayat sigortasının yaptırıldığı tespit edilmiştir. Nitekim I. gruptaki işletmelerde hayvanların sigortalanması arasındaki ilişki ($p=0,019$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tüm işletmeler genelinde; süt sığırları yetiştiricilerinin vadesi geçen borçların ödeme yöntemleri ve kredilerin olmadığı durumlarda nakit ihtiyacının nasıl karşılandığına ilişkin bulgular Şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2: (a) Vadesi geçen borçların ödenmesi, (b) Kredilerin olmadığı durumda nakit ihtiyacının karşılanması.

Figure 2: (a) Payment of overdue debts, (b) need for cash in the absence of loans.

İşletmeler genelinde üreticilerin %74’ü süt sığırları yetiştiriciliği ile sermaye birikimi yapamadıklarını ve %58’i ise hayvan varlıklarının önceki yıllara göre azaldığını bildirmiştir.

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmada, süt sığırcılığı faaliyetinde bulunan üreticilerin finansman kaynaklarının belirlenmesi ve çeşitli işletmecilik özellikleriyle finansman kaynakları arasındaki ilişkilerin incelenmesi Elazığ ili örneğinde gerçekleştirilmiştir.

Araştırmada incelenen işletmelerin %44’ü süt sığırları yetiştiriciliği için gerekli sermayenin finansmanını öz kaynaklarının yanı sıra krediler aracılığıyla sağlamaktadır. İşletmelerde kredi talepleri öncelikli olarak T.C. Ziraat Bankası, Tarım Kredi Kooperatifleri ve özel sektöre ait bankalar aracılığıyla karşılanmaktadır. İzmir ili Ödemiş ilçesinde süt sığırcılığı yapan 83 işletmede yürütülen bir çalışmada kredi kullanım oranının %38,5 olduğu hesaplanmıştır (7). Ankara ilinde süt sığırcılığının yapısal sorunlarının incelendiği bir çalışmada ise kredi kullanma oranı %40,3 olduğu bildirilmiştir (13). Ege (Aydın ve Denizli) ve Orta Anadolu Bölgesindeki (Niğde ve Konya) illerde faaliyet gösteren 192 süt sığırcılık işletmesinde yürütülen bir çalışmada, işletmelerin %47,3’ünün kredi kullandığı ve işletme ölçekleri arttıkça kredi kullanımının da arttığı bildirilmiştir (8). Muş ilinde süt sığırcılığı yapan üreticilerin en önemli sorununun devletin uygun koşullarda kredi vermemesi olduğu belirtilmiştir (12).

Araştırma gruplarında süt sığırcılığını asıl iş olarak yapan işletme sahiplerinin oranı I. grupta daha yüksek (%81,82) bulunmuştur. Bu durumun kredi kullanan üreticilerin süt sığırları yetiştiriciliğine yoğunlaşmalarından diğer taraftan II. gruptaki üreticilerin de hayvancılık dışı işlerden gelir elde etmelerinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. İşletmeler genelinde asıl işi süt sığırları yetiştiriciliği olan üreticilerin oranı ortalama %78 olarak hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalarda süt sığırları yetiştiriciliğini asıl işi olarak yapan üreticilerin oranı; Giresun ilinde %75,3 (14) ve Burdur ilinde %75,8 (16) olduğu bildirilmiştir.

Çalışma kapsamında yabancı iş gücü sadece I. gruptaki işletmelerde tespit edilmiştir. Kredi kullanmayan II. grup işletmelerde ise işgücü ihtiyacı tamamen aile iş gücünden karşılanmaktadır. İşletmeler genelinde aile işgücü

ortalama 2,32 kişi olarak hesaplanmıştır. Süt sığırcılığı işletmelerinde yapılan çalışmalarda aile iş gücü varlığı; Denizli ve Niğde illerinde 2,49 kişi, Aydın ilinde 2,41 kişi (8) ve Konya ilinde 2,9 kişi (2) olduğu bildirilmiştir.

İşletmesinde banka kredisi kullanan üreticilerin (I. grup) işletme arazisi büyüklüğü ve arazi parça sayısı, kredi kullanmayan üreticilerden daha fazladır. İşletme arazisinin büyük ve parça sayısının fazla olması kredi kullanımında arazilerin birinci derecede teminat kaynağı olarak gösterilmesini kolaylaştırmaktadır. Nitekim kredi kullanan işletmelerde araziler %59,09 oranında kredi teminatı olarak gösterilmektedir (Şekil 1b).

Araştırma gruplarında, I. grup işletmelerde ortalama hayvan varlığı ve laktasyon süt verimi, II. grup işletmelere göre daha fazladır. Bu durum kredi kullanan işletmelerin (I. grup) daha fazla süt üretmek için yüksek verimli hayvanları işletmelerinde bulundurmasından kaynaklanmaktadır. Nitekim I. grup işletmelerde kredi kullanılmasının amacı ağırlıklı olarak (%59,09) işletmeye yeni hayvanların alınmasıdır (Şekil 1a).

İşletmeler genelinde üreticiler, vadesi geçen borçların ödenmesinde ve kredilerin olmadığı durumda nakit ihtiyacının karşılanmasında sorunu birinci derecede hayvanları satarak veya kestirerek çözmektedirler (Şekil 2). Nitekim üreticiler süt sığırı yetiştiriciliği faaliyeti ile sermaye birikimi yapamadıklarını ve hayvan varlıklarının azaldığını bildirmişlerdir.

Süt sığırcılığı yetiştiriciliğinde hayvan hastalıklarından kaynaklanan risk ve belirsizlikler söz konusudur. Söz konusu risk ve belirsizliklerden korunmada hayvan hayat sigortası etkin bir mekanizmadır. Ancak araştırma kapsamında sadece kredi kullanan işletmelerde hayvan hayat sigortasının yaptırılmış olması kredi kullanımında sigorta zorunluluğunun bulunmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak; çalışma kapsamında incelenen işletmelerde üretim artışını sağlamak için sermayenin finansmanında banka kredileri kullanılmaktadır. Krediler başta hayvan alımı olmak üzere üretimdeki yoğun girdi ihtiyacını karşılamak için kullanılmaktadır. Kredi kullanan işletmelerin hayvan sayısı, yabancı iş gücü ve süt üretim miktarı, kredi kullanmayan işletmelere göre daha fazladır.

Elazığ ili genelinde süt sığırcılığı yetiştiriciliğinde; üretilen sütün piyasada örgütsüz üreticiler tarafından düşük alım fiyatına razı olarak satılması, başta yem olmak üzere üretim sürecinde kullanılan girdilerin maliyetlerindeki artışlar ve istikrarsız piyasa şartlarında işletmelerin kârlılıktan uzak bir şekilde faaliyet göstermesinden dolayı sermaye birikimi sağlanamamaktadır. Bu durum süt sığırı yetiştiriciliğinde özellikle kredi kullanan işletmelerde üreticinin kredi teminatı olarak ipotek altına aldığı tarım arazilerinin mülkiyetini kaybetme riskini ortaya çıkarmaktadır. Diğer taraftan üreticilerin zamanı geçen borçlarının ödenmesinde canlı demirbaş hayvanların satılması/kesilmesi süt sığırı yetiştiriciliği yapan işletmelerin üretim araçlarını hızlı bir şekilde kaybetmesine ve üretimden çekilmelerine neden olmaktadır.

Kaynaklar

1. Aral S (1997): *Hayvancılık İşletme Ekonomisi Ders Notları*. Ankara, Türkiye.
2. Bayramoğlu Z, Direk M (2006): Konya ilinde tarımsal kalkınma kooperatiflerinin ortağı olan işletmelerde süt sığırcılığı faaliyetinin ekonometrik analizi. *Sjafs*, **20(40)**, 12-20.
3. GTHB (2016): *Elazığ İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü 2016 Brifingi*. Erişim adresi: <https://elazig.tarimorman.gov.tr/Belgeler/2016%20BR%C4%B0F%C4%B0NG.pdf>. Erişim Tarihi: 23.09.2018.
4. IBM Corp. Released (2012): *IBM SPSS Statistics for Windows*. Version 21.0, Armonk, NY, ABD.
5. Kalaycı Ş (2010): *SPSS uygulamalı çok değişkenli istatistik teknikleri*. 5. Baskı, Asil Yayın Dağıtım, Ankara, Türkiye.
6. Kılıç Y (2017): *Özkaynak ile Finansman*. 306-333. In: Gündoğdu A. (Ed.), *Finansal Yönetim Temel Teoriler ve Açıklamalı Örnekler*. Seçkin Yayınevi, Ankara
7. Koyubenbe N (2005): *İzmir ili ödemiş ilçesinde süt sığırcılığının geliştirilmesi olanakları üzerine bir araştırma*. *Hayvansal Üretim*, **46(1)**, 8-13.
8. Murat H (2011): *Ege ve Orta Anadolu Bölgesi damızlık sığır yetiştirici birliklerine bağlı süt sığırcılık işletmelerinin ekonomik analizi*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- 9. Patton QM** (1987): *How to use Qualitative Methods in Evaluation*. Sage Publications Inc, Newsbury Park, London, New Dehli.
- 10. Sakarya E, Cevger Y, Aral Y** (2011): *Hayvancılık Ekonomisi*. Anadolu Üniversitesi Yayınları, No:2361, Eskişehir.
- 11. Şeker İ, Köseman A** (2015): *Elazığ İli'nde büyükbaş ve küçükbaş hayvancılık faaliyetleri*. Harran Üniv Vet Fak Derg, **4(1)**, 36-44.
- 12. Şeker İ, Tasalı H, Güler H** (2012): *Muş ilinde sığır yetiştiriciliği yapılan işletmelerin yapısal özellikleri*. FÜ Sağ Bil Vet Derg, **26(1)**, 09-16.
- 13. Tatar AM** (2007): *Ankara ve Aksaray damızlık sığır yetiştiricileri il birliklerine üye süt sığırcılığı işletmelerinin yapısı ve sorunları*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- 14. Tugay A, Bakır G** (2009): *Giresun yöresindeki süt sığırcılığı işletmelerinin yapısal özellikleri*. Atatürk Üniv Zir Fak Derg, **40(1)**, 37-47.
- 15. TÜİK** (2018): *Hayvancılık istatistikleri*. Türkiye İstatistik Kurumu. Erişim adresi: <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=101&locale=tr>. Erişim Tarihi: 07.10.2018
- 16. Yalçın C** (2008): *Süt sığırcılık işletmelerinde ekonomik açıdan sürü sağlığı ve hastalık yönetimi*. Vet Hekim Der Derg, **79(1)**, 24-30.
- 17. Yalçınkaya HS** (2017): *Hayvancılık Faaliyetlerinin Finansmanı*. Kriter Yayınevi, İstanbul.



doi: 10.33188/vetheder.496890

Olgu Sunumu / Case Report

Effect of vaginal fold prolapse occurrence in a pregnant bitch on parturition process

Serdal KURT^a, Seçkin SALAR^{a*}, Ayhan BAŞTAN^a

^a Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, 06110, Ankara Turkey

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

13 Temmuz 18

13 July 18

Kabul / Accepted:

01 Ağustos 18

01 August 18

Keywords:

Bitch

Pregnancy

Puppy

Vaginal fold prolapse

ABSTRACT:

Vaginal prolapse is defined as a protrusion of edematous vaginal tissue into the vaginal lumen and often through the vulvar lips of the bitches. Vaginal prolapse is frequently related to the increase in plasma estrogen level during the proestrus, estrus period and at the end of the pregnancy. In the pregnant bitches, however, vaginal prolapse is a rare condition. The objective of this case was to determine the effect vaginal fold prolapse events occurred during the last period of pregnancy on parturition. This article describes a 1-year-old Dogo Argentino bitch, weighing 29kg, presented due to vaginal prolapse which occurred during the last trimester of pregnancy. On clinical examination, the case was diagnosed as vaginal fold prolapse with about diameter of 50mm. Transabdominal ultrasonography was performed to evaluate the bitch's pregnancy status and revealed live fetuses in the uterus. The bitch and fetuses were healthy in performed examinations. And then the vaginal mass was cleaned and placed into normal position. Blood samples were taken for hematological tests. The results of complete blood count were within normal range. Serum estradiol and progesterone levels were 6.93 pg/ml and 23.27 ng/ml, respectively. Parturition was started spontaneously 58 days after mating and a healthy puppy was born. Unborn puppies were detected and C-section was performed. Seven live puppies were removed from the uterus. In conclusion; it was determined that the vaginal fold prolapse event that occurred during the last period of pregnancy was no effect to start of parturition. And also, it was concluded that monitoring of the parturition process would be beneficial for the health of the mother and the puppies.

Anahtar Sözcükler:

Fetus

Gebelik

Köpek

Prolapsus vajina

Gebe bir köpekte meydana gelen vajinal doku prolapsusunun doğum sürecine etkisi

ÖZET:

Prolapsus vajina ödemli vajina dokusunun vajina lumeninde ve çoğunlukla da vulva dudakları arasında görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Köpeklerde prolapsus vajina olgusu genellikle proöstrus ile östrus dönemlerinde ve gebeliğin sonuna doğru plazma östrojen düzeyinin yükselmesi ile ilişkilidir. Prolapsus vajina gebe köpeklerde nadir olarak görülmektedir. Sunulan çalışmanın amacı gebeliğin son döneminde meydana gelen vajinal doku prolapsusunun doğum sürecine etkisini araştırmaktır. Çalışmanın materyalini gebeliğinin son döneminde prolapsus vajina şikayeti ile getirilen 1 yaşlı, 29 kg ağırlığındaki Dogo Argentino ırkı bir köpek oluşturdu. Klinik muayeneler sonucunda olgu vajinal katların prolapsusu olarak teşhis edildi. Transabdominal ultrasonografi uygulaması ile yapılan gebelik muayenesi sonucunda canlı ve sağlıklı fetüsler tespit edildi. Muayenelerden sonra vajinal kitle temizlenerek ret edildi. Hematolojik testler için kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı sonuçları normal sınırlardaydı. Serum östrojen ve progesteron düzeyi sırasıyla 6.93 pg/ml ve 23.27 ng/ml olarak ölçüldü. Doğum spontan olarak başladı ve bir canlı yavru doğdu. Daha sonra doğmayan 7 yavru sezaryen operasyonu ile alındı. Sonuç olarak; gebeliğin son döneminde meydana gelen prolapsus vajina olgusunun doğumun başlaması üzerine bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Ancak bu tür olgularda anne ve yavruların sağlığı için doğum sürecinin takip edilmesi gerekli görülmüştür.

* Sorumlu yazar / Corresponding author
eposta adresi/e-mail address: ssalar@ankara.edu.tr

1. Introduction

Vaginal prolapse is defined as a protrusion of edematous vaginal tissue into the vaginal lumen and often through the vulvar lips of the bitch (1). Although it can be seen in bitch of all breeds and ages, there is a predisposition to young bitches (2, 10). And also, a hereditary predisposition has been reported because of more occurrence for vaginal prolapse in brachycephalic breeds (12). Although the incidence of vaginal prolapse in bitch is not known precisely, studies have reported that 8-12% of all vagina prolapse cases are occurred in periparturient, 73-86% in proestrus and estrus, rarely in diestrus (6). Vaginal prolapse is related to the increase in plasma estrogen level during proestrus and estrus stages of the sexual cycle (9) and in the last week of pregnancy (4) whereas the other causes are commonly physical trauma and intraabdominal pressure increase (9). On the side, it has been described in three stage classification schemes according to the degree of the vaginal fold prolapse in bitches (6). In bitches with type I prolapse the vaginal mass located in the base of the vagina behind the urethral opening. And in type I is not protrusion of the vaginal tissue through the vulvar lips. In bitches with type II prolapse edematous the vagina wall is visible through the vulvar labia (1). In bitches with type III prolapse the vaginal wall is fully eversion and is visible the entire circumference of the vaginal mucosa in outside of vulva lips (3). The objective of this case was to determine the effect of type II vaginal fold prolapse events occurred on the 50th days of pregnancy on parturition.

2. Case Description

The material of this case presentation was a bitch that 1-year- old Dogo Argentino and weighs of 29kg. The bitch was presented due to protruded mass from vagina to Clinic of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University. As an anamnesis, the owner reported that the bitch was mated about 50 days ago, general condition was good and a protruded mass through the vulvar opening was seen 4 days ago. On physical examination, the pulse rate, rectal temperature, and respiratory rate of the bitch were within normal ranges. And then, an examination of the vaginal mass was performed and vaginal discharge or bleeding was not observed. The case was diagnosed as type II vaginal fold prolapse (Figure 1).



Figure 1: Mass of vaginal fold prolapse in the patient.

Şekil 1: Hastada vaginal doku prolapsusu.

Complete blood count, serum estrogen and serum progesterone were measured. After these procedures, transabdominal ultrasonography was performed to evaluate the bitch's pregnancy status and revealed live fetuses in the uterus. After confirming the pregnancy with ultrasonographic examination, the gestational age was confirmed by measuring the distance between head and tail (fetometry). To assess fetal distress, fetal heart rates were measured. Fetal heart rates were found around 233-256 beats per minute. It was determined that the fetuses were healthy according to evaluation of the number of fetal heartbeats, fetal movements and fetal fluids. And then, the vaginal mass was cleaned with warm saline and after antibiotic cream was applied, the mass backed into its normal place. After these procedures, it was decided to monitor the pregnancy and parturition period of the bitch. The owner of the patient was informed about repositioning of the vaginal fold prolapse and recommended to be checked every three days until parturition. Result of complete blood count was shown in Table 1. Depending on the results, the number of erythrocytes, leukocytes, hemoglobin and platelets in the bitch were normal range (Table 1).

Table 1: The results of complete blood count analysis.

Tablo 1: Tam kan sayımı analizinin sonuçları.

Parameter (Unit)	Results	Reference
WBC ($10^9/l$)	15.9	6.0- 17.0
LYM $10^9/l$	1.5	0.9- 5.0
MONO $10^9/l$	0.5	0.3- 2.5
NEUT $10^9/l$	12.8	3.5- 12
EOS $10^9/l$	1.1	0.1- 19.0
LYM %	9.6	12.0- 30.0
MON %	3.0	2.0- 13.0
NEU %	80.6	35.0- 70.0
EOS %	6.8	0.1- 19.0
RBC $10^{12}/l$	5.67	5.50- 8.50
HGB g/dl	13.9	12.0- 18.0
HCT %	38.4	37.0- 55.0
MCV fl	67.7	60- 72.0
MCH pg	24.6	19.5- 25.5
MCHC g/dl	36.3	32.0- 38.5
RDW _a fl	34.3	35.0- 53.0
RDW %	13.2	12.0- 17.5
PLT $10^9/l$	391	200- 500
MPV fl	9.2	5.5- 10.5

Serum estradiol and progesterone levels were 6.93 pg/ml and 23.27 ng/ml, respectively. Vaginal fold prolapse was relapse three days later from the treatment, however, the bitch and fetuses were healthy. In the second examination, the fetal heart rates ranged from 200 to 209/min, and the rectal temperature was measured as 37.6 °C. Parturition started spontaneously three days after the second examination. A healthy puppy was born. No other pup was delivered up to 7 h after the delivery of the first puppy. So, it was decided to intervene at parturition. For this purpose, firstly to evaluate the fetal distress status was examined with ultrasonography. Fetal heart rates were measured and found around 190 in minute and the rectal temperature of the bitch was measured as 37.3 °C. After the examinations, C-section was performed and 7 alive puppies, weighing about 200 g, were removed from the uterus (Figure 2).



Figure 2: Removed puppies with C-section
Şekil 2: Sezaryen operasyonu ile çıkarılan yavrular

3. Discussion and Conclusion

Vaginal prolapse is a rather uncommon condition in pregnant bitches and many factors play role in its formation (6), and usually occurs in young bitches during the proestrus or estrus phase when blood estrogen levels are high (7, 12). And also, vaginal prolapse may occur near parturition as the serum progesterone concentration declines and the serum estrogen concentration increases (5). Vaginal prolapse occurs less commonly in diestrus, and during the first weeks of pregnancy. Blood estrogen levels in bitch are 50-100 pg/ml in late proestrus and at the beginning of the estrus phase, (<5 pg/ml) basal levels in diestrus and anoestrus stages (7), 1.9 pg/ml in during the first week of pregnancy and 2.14 pg/ml in the last third of pregnancy (11). In the last days of pregnancy, the serum estrogen concentration starts to increase (4), reaching the level of 20-30 pg/ml and it plays an active role in the beginning of the parturition (8). In our case, it was thought that the vaginal fold prolapse was shaped by the increase in serum estrogen concentration during the last week of pregnancy because the estrogen concentration was at the level of 6.93 pg/ml. In the bitches, however, vaginal prolapse is a rare condition, which may occur during or shortly before parturition (6) as the result of the increase of serum estrogen concentration (4). Findings of this case also support to this knowledge. As another important point, it was monitored that the parturition process and how it would proceed. The parturition started spontaneously but did not continue after born of a puppy. Because no puppies were seen in the birth canal in C-section, it was thought that vaginal prolapse had no effect on continued parturition in this case. It was recommended to follow the parturition process for the health of puppies and bitch in such cases.

In summary; it was determined that the vaginal fold prolapse (about diameter 50mm) events that occurred during the last period of pregnancy was no effect on start of parturition. And also, it was concluded that monitoring of the normal parturition process in bitches with vaginal fold prolapse in the last trimester of pregnancy would be beneficial for the health of the mother and the puppies.

References

1. **Ajadi TA, Ajayi OL, Adeniyi AA, Ajadi RA** (2016): *Vaginal wall hyperplasia with fold prolapse in an eight-month-old Cane Corso dog*. Bulg. J. Vet. Med. **19(3)**: 252-258.
2. **Alan M, Cetin Y, Sendag S, Eski F** (2007): *True vaginal prolapse in a bitch*. Anim Reprod Sci **100(3)**: 411-414.
3. **Antonov AL, Atanassov AS, Georgiev PI** (2009): *A modified technique for prolapsed fold excision in a bitch with vaginal hyperplasia*. Bulg. J. Vet. Med. **12(4)**: 260-264.
4. **Barstow C, Wilborn R, Johnson A** (2018): *Breeding soundness examination of the bitch*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Doi: 10.1016/j.cvsm.2018.02.004
5. **Darbaz I, Ergene O, Canooglu E, Gultekin C, Aslan S** (2017): *The assessment of diagnostic and ultrasonographic findings in a bitch with true vaginal prolapse*. Kafkas Univ Vet Fak Derg **23(5)**: 843-846
6. **Gouletsou PG, Galatos AD, Apostolidis K, Sideri AI** (2009): *Vaginal fold prolapse during the last third of pregnancy, followed by normal parturition, in a bitch*. Anim Reprod Sci **112(3)**: 371-376.
7. **Johnston SD, Kustritz MV, Olson PS** (2001): *Canine and feline theriogenology*. 233-235. Saunders.
8. **Musal B, Ađaođlu AR** (2013): *Gebelik ve Fizyolojisi*. 345-358. In: Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A (Ed), Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji, Medipres, Malatya.
9. **Sarrařzadeh-Rezaei F, Saifzadeh S, Mazaheri R, Behfar M** (2008): *First report of vaginal prolapse in a bitch treated with oestrogen*. Anim Reprod Sci **106(1)**: 194-199.
10. **Simon MS, Gupta C, Sankar P, Ramprabhu R, Pazhanivel N, Prathaban S** (2016): *Surgical management of recurrent vaginal prolapse in bitches—A review of five cases*. Indian Vet. J., **93(11)**: 54-56.
11. **Veiga GAL, Silva LCG, Lúcio CF, Rodrigues JA, Furtado PV, Oliveira CA, Vannucchi CI** (2009): *Oxytocin and estrogen profile throughout pregnancy and parturition in bitches*. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. Department of Animal Reproduction, FMVZ-USP, São Paulo, Brazil.
12. **Zedda MT, Bogliolo L, Ariu F, Ledda M, Falchi L, Pinna-Parpaglia ML, Pau S** (2016): *Vaginal fold prolapse in a dog with pyometra and ovarian papillary cystadenocarcinoma*. Journal of the American Veterinary Medical Association, **248(7)**, 822-826.



doi: 10.33188/vetheder.487204

Derleme / Review

Köpeklerde kontrasepsiyon I: Cerrahi sterilizasyonun risk ve yararlarının değerlendirilmesi

Gizem TEZ^{a*}, Halit KANCA^a, Havva ALEMDAR^b

^a Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

^b Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE
INFORMATION:

Geliş / Received:
24 Kasım 18
24 November 18

Kabul / Accepted:
04 Aralık 18
04 December 18

Anahtar Sözcükler:
Cerrahi sterilizasyon
Kısırlaştırma
Kontrasepsiyon
Köpek
Risk ve yararlar

Keywords:
Contraception
Dog
Risk and benefits
Spaying
Surgical sterilization

ÖZET:

Bilinen yüzlerce yıllık tarihi ile köpeklerde elektif cerrahi sterilizasyon, veteriner pratikte en sık gerçekleştirilen cerrahi prosedürdür. Köpeklerde; geleneksel orta hattan ovariohisterektomi, lateral ovariohisterektomi, ovariektomi, prepubertal sterilizasyon, laparoskopik ovariohisterektomi/ovariektomi, kastrasyon ve vazektomi gibi çok sayıda cerrahi sterilizasyon tekniği tanımlanmıştır. Köpeklerde cerrahi sterilizasyonun yapılıp yapılmayacağı veya ne zaman yapılacağına dair kararlar oldukça karmaşık bir süreci gerektirir. Veteriner hekimlerin köpeklerde cerrahi sterilizasyonun risk ve faydalarının yanı sıra, hangi yaşta uygulanması gerektiğine dair görüşleri arasında ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Sterilizasyon kararı alınırken bir köpeğin evcil hayvan olarak uygunluğu, yaşam ortamı, diğer köpekler ile interaksyonu, iş köpeği olarak çalışma potansiyeli, köpek popülasyon dinamikleri gibi birçok faktör ile birlikte temelde köpeğin sağlık durumu ve sağlık beklentileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu derlemede, konu ile ilgili güncel literatür ışığında, köpeklerde cerrahi sterilizasyon kararı verilirken değerlendirilmesi gereken uzun dönem sağlık risk ve yararları ele alınmıştır. Sonuç olarak, köpeklerde elektif cerrahi sterilizasyon; kontrasepsiyon, yaşam süresinin uzaması, meme ya da üreme sistemine ilişkin patolojilerin engellenmesi ve davranış problemlerinin azaltılması gibi amaçlarla veteriner hekimler tarafından şiddetle tavsiye edilmelidir.

Contraception in dogs I: Evaluation of surgical sterilization risk and benefits

ABSTRACT:

With the known history of hundreds of years, elective surgical sterilization in dogs is the most commonly performed surgical procedure in veterinary practice. Many techniques for surgically sterilizing dogs have been described, such as traditional midline ovariohysterectomy, lateral ovariohysterectomy, ovariectomy, prepubertal sterilization, laparoscopic ovariohysterectomy/ovariectomy, castration and vasectomy. Making the decision of whether or not to perform or the optimal age to perform surgical sterilization in dogs requires a rather complex process. There are serious differences between veterinarians' opinions about the risks and benefits of surgical sterilization in dogs as well as the age at which they should be performed. When deciding on sterilization, mainly the dog's health status and health expectations should be taken into consideration along with many factors such as suitability of the dog as a pet, living environment, interaction with other dogs, potential as a working dog and population dynamics. In this review, in the light of the current literature on the subject, the long-term health risks and benefits that need to be evaluated in the decision of surgical sterilization in dogs are discussed. As a result, elective surgical sterilization in dogs should be strongly advised by veterinary surgeons, to ensure contraception, prolong life span, prevent pathologies related to the breast or reproductive system and reduce behavior problems.

Giriş

Kontrasepsiyon; ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon süreçlerine cerrahi ya da medikal yöntemlerle müdahale edilerek üremenin engellenmesini tanımlamaktadır (68). Son yıllarda geri dönüşümlü fertilitate baskılanması amaçlayan medikal kontrasepsiyon yöntemleri üzerine birçok araştırma yapılmakla birlikte, cerrahi yöntemler halen önemini yitirmemiştir (30, 68). Evcil hayvanlarda testis ya da ovaryumların uzaklaştırılmasını içeren cerrahi sterilizasyon, binlerce yıldır tek güvenilir ve kalıcı kontrasepsiyon yöntemi olarak kabul edilmektedir. Köpeklerde cerrahi sterilizasyonun tanımlanmasında çeşitli terimler kullanılabilir (55):

- Gonadektomi: Dişi veya erkek gonadlarının (testis ve ovaryumlar) uzaklaştırılmasıdır.
- Ovariohisterektomi: Uterus ve ovaryumların uzaklaştırılmasıdır.
- Ovariektomi: Ovaryumların uzaklaştırılmasıdır.
- Kısırlaştırma: Her iki cinsiyet için kullanılsa da daha çok ovariektomi ve ovariohisterektomi için kullanılan bir terimdir.
- Orşiektomi: Spermatik kord ve testislerin uzaklaştırılmasıdır.
- Nötralizasyon: Her iki cinsiyet için kullanılsa da daha çok erkek sterilizasyonunu adlandırmada kullanılmaktadır.
- Kastrasyon: Genellikle erkek sterilizasyonu için kullanılmaktadır.

Günümüzde köpeklerde elektif cerrahi sterilizasyon, hızlı popülasyon artışı sorununa bir çözüm olarak; meme ya da üreme sistemine ilişkin patolojilerin engellenmesi ve davranış problemlerinin azaltılması gibi amaçlarla veteriner pratikte en sık gerçekleştirilen cerrahi prosedürdür (10, 46). Cerrahi sterilizasyonun diğer endikasyonları arasında; vajinal hiperplazide nüksün önlenmesi, benign prostat hiperplazisi ve diyabet gibi hormonal değişimlerin medikal tedaviyi olumsuz etkileyebileceği endokrin hastalıklar ve kalıtsal hastalıkların aktarımının engellenmesi bulunmaktadır (10, 46, 61). Bunun yanı sıra cerrahi sterilizasyon; neoplazi, prolapsuslar, pyometra, kistik endometriyal hiperplazi (CEH), plasental alanların subinvolüsyonu, uterus torsiyonu ve rupturu gibi reproduktif patolojilerde tedavi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (30, 68).

Veteriner pratikte en sık uygulanan cerrahi yaklaşım olmasına ve yıllar boyunca cerrahi sterilizasyon hakkında yapılan birçok araştırmaya karşın, köpeklerde cerrahi sterilizasyona ve hangi yöntem uygulanacağına karar aşamasında veteriner hekimler arasında ciddi görüş farklılıkları bulunmaktadır. Köpeklerde cerrahi sterilizasyonun risk ve faydalarının yanı sıra, hangi yaşta uygulanması gerektiğine dair çelişkili görüşler de bulunmaktadır. Bu derlemede, günümüze dek yapılan araştırmalar ışığında, köpeklerde cerrahi sterilizasyon kararı verilirken değerlendirilmesi gereken faktörler ele alınmıştır.

Tarihçe

Evcil hayvanlarda cerrahi kastrasyon tarihinin, neolitik çağın sonlarına (M.Ö. 7000-6000) dayandığına dair arkeolojik kanıtlar mevcuttur. Köpeklerde cerrahi kastrasyona dair ilk belgeler; Antik Çin, Sibiryaya, Yunan ve Antik Roma kaynaklarından elde edilmiştir (51). *Master of Game* isimli 1410 tarihli bir eserde, köpeklerin doğum yapmalarının engellenmesi için kısırlaştırılma gerekliliğinden bahsedilmiştir (12). George Turberville'in 1576 tarihli avcılık ile ilgili bir kitabında, erkek ve dişi köpeklerde cerrahi sterilizasyondan bahsedilmiş ancak ayrıntılı bilgi verilmemiştir (71). Fransızca'dan 1975 yılında İngilizce'ye çevirisi yapılan bir ekonomi sözlüğünde ise dişi köpeklerin ilk doğumdan önceki dönemde kısırlaştırılması tavsiye edilmiştir (4).

Onbeş ve ondokuzuncu yüzyıllar arasında cerrahi sterilizasyonun daha çok yetki belgesine sahip, çiftlik hayvanları ile ilgilenen kişiler tarafından gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu yetkililer daha sonraki yıllarda dernekleşerek cerrahi sterilizasyon için bölgesel fiyat listeleri oluşturmuşlardır. Onsekizinci yüzyılın sonlarından itibaren ise modern veteriner hekimlik ortaya çıkmış; cerrahi sterilizasyon amacıyla daha insani yöntemler uygulanmaya başlamıştır (51).

İlkel anestezipler, izleme ekipmanları ve cerrahi aletlerin veteriner hekimler tarafından kullanılmaya başlandığı 1940-50'li yıllarda veteriner hekimlik, fiziksel güç gerektirmesi nedeniyle, genellikle erkeklere yönelik bir meslek olarak kabul görmüştür. Bahsi geçen yıllarda, özel alet ve ekipman eksikliği ve çiftlik hayvanları ile ilgilenen

veteriner hekimlerin ellerinin büyük olması, genç hayvanlarda henüz tam gelişmemiş olan uterusu erişimi güçleştirmiştir. Bu nedenle veteriner hekimler, uterusun belirlenmesinin daha kolay olduğu ilk östrüstan sonraki dönemde, hatta östrus evresinde cerrahi sterilizasyon uygulamayı tercih etmiştir. İdeal kısırlaştırma yaş önerileri, sonraki 10 yıl boyunca, hekimin kendi becerisine bağlı olarak değişkenlik göstermiştir. Ancak 1960'lı yıllarda meme tümörü görülme insidansı ile kısırlaştırma arasındaki ilişkinin belirlenmesini takiben erken yaşta cerrahi sterilizasyona ilgi artmıştır. Böylece uzman veteriner hekimler; daha iyi ekipman, daha güvenli anestezi yöntemi ve uygulamalar geliştirilerek cerrahi sterilizasyonun yaygınlaşması konusunda başarı sağlamıştır (37).

Cerrahi sterilizasyon kararı

Köpeklerde kontrasepsiyon ve sterilizasyon amacıyla kullanılan cerrahi uygulamaların genel sağlık durumu ve davranışa ilişkin avantaj ve dezavantajlarının bilinmesi önem taşımaktadır. Köpeklerde geleneksel orta hattan ovariohisterektomi, lateral ovariohisterektomi, ovariektomi, prepubertal sterilizasyon, laparoskopik ovariohisterektomi/ovariektomi, kastrasyon ve vazektomi gibi çok sayıda cerrahi sterilizasyon tekniği tanımlanmıştır. Tek bir yöntem “en iyi” olarak kabul edilemeyeceğinden, ideal yöntemin belirlenmesinde bireysel farklılıklar ile birlikte tüm olumsuz ve olumlu yanlar uygulama öncesinde gözden geçirilmeli, buna göre karar verilmelidir (30). Köpeklerde cerrahi sterilizasyon yöntemlerinin karşılaştırılması ve avantaj ya da dezavantajlarının değerlendirilmesi oldukça geniş bir konu olup bu derlemenin kapsamında yer almamaktadır. Bahsi geçen prosedürler rutin cerrahide sıklıkla uygulansa da, uygun olmayan tekniğin seçimi ve hekim deneyimsizliği nedeniyle oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi amacıyla, iyi bir cerrahi ve asepsi standardı oluşturulması için çaba sarf edilmelidir.

Köpeklerde cerrahi sterilizasyonun yapılıp yapılmayacağı veya ne zaman yapılacağı oldukça karmaşık konulardır. Sterilizasyon kararı alınırken köpeğin kendi sağlığının yanı sıra; evcil hayvan olarak uygunluğu ya da iş hayvanı olarak çalışma potansiyeli, köpek popülasyon dinamikleri ve başıboş köpeklerin sayısı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Veteriner hekimlerin hasta sahiplerine cerrahi sterilizasyon kararı hakkında önerilerde bulunmasının yanı sıra, hasta sahiplerinin onayını almadan önce prosedürlerin önem ve riskleri açısından da hasta sahiplerini bilgilendirmesi gerekmektedir (10, 34, 35).

Veteriner hekimlerce hayvan sahiplerine yapılan öneriler arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Cerrahi sterilizasyonun rutinde uygulandığı İngiltere'deki veteriner hekimlerin görüşlerinde dahi farklılıklar bulunmaktadır. Yapılan bir anket çalışmasında katılımcı veteriner hekimlerin %76,2'si üremesi istenmeyen köpekler için hemen her zaman cerrahi sterilizasyonu önerdiklerini belirtmiştir. İdeal sterilizasyon yaşı konusunda ise daha da fazla fikir ayrılığı bildirilmiştir. Veteriner hekimlerin yalnızca %16'sı “her zaman” ilk östrus siklusundan önce kısırlaştırma önerdiğini belirtmiş; diğer hekimler ise, bu “öneride bulunup bulunmadıkları” sorusuna neredeyse eşit oranlarda “çoğu zaman”, “bazen”, “nadiren” ya da “asla” şeklinde yanıt vermiştir (11). Ülkemizde veteriner hekimlerin cerrahi sterilizasyon karar dinamiğine ilişkin bir araştırma gerçekleştirilmemiştir. Bunun yanı sıra klinisyen veteriner hekimler, köpeklere cerrahi sterilizasyon uygulanıp uygulanmaması ya da hangi yaşta uygulanması gerektiği konusunda fikir birliğine varamamaktadır. Bu derlemede, bahsi geçen ikilemlerin önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Olası risk ve yararların karşılaştırıldığı birçok araştırma bulunmasına karşın; bazı faktörler kimi araştırmacı tarafından avantaj, kimi araştırmacı tarafından ise dezavantaj olarak görülmektedir. Ancak cerrahi sterilizasyon kararı verilirken tüm faktörler bir arada değerlendirilmelidir.

Cerrahi sterilizasyonun risk ve yararları

Meme tümörü

Dişi köpeklerin erken yaşta kısırlaştırılması için genel kabul gören bir gerekçe; meme tümörüne karşı koruma sağlamasıdır (16). Avrupa'da yapılan birçok çalışmada, köpeklerde yıllık meme tümörü insidansı ortalama 200-300/100 000 olarak belirlenmiştir (15, 39, 72, 73). Prepubertal yaşta kısırlaştırmanın oldukça yaygın olduğu Batı Avrupa'da meme tümörü insidansı daha düşüktür (20, 41). Buna karşın kısırlaştırmanın rutin olarak uygulanmadığı İskandinav ülkeleri ve İspanya'da meme tümörü insidansı çok daha yüksektir (20, 41, 49).

Meme tümörüne karşı koruyucu etkisi bakımından kısırlaştırma yaşı önem taşımaktadır. Tümör gelişme riski, dişi köpeklerin kaçınıcı seksüel sıklardan sonra kısırlaştırıldıklarına bağlı olarak değişmektedir. Prepubertal dönemde kısırlaştırılan köpeklerde meme tümörü risk oranı %0,5; ilk östrüsten sonra kısırlaştırılanlarda %8; iki ya da daha fazla östrus gösterdikten sonra kısırlaştırılanlarda ise %26 olarak bildirilmiştir. Ancak 2,5 yaştan sonra kısırlaştırmanın meme tümörü insidansına belirgin bir etkisiyle karşılaşılması (61).

Köpeklerde kısırlaştırmanın meme tümörü üzerine olan etkileri hakkında yapılan araştırmalarda oldukça çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Çoğu araştırmacı kısırlaştırmanın meme tümörü riskini önemli ölçüde azalttığını öne sürmekte (54, 74); bazı araştırmacılar ise dolaylı yoldan artışa neden olduğunu savunmaktadır (48, 56). Ancak köpeklerde meme tümörü ve kısırlaştırmanın ilişkisine dair referans alınan yayınlar (16, 61) oldukça eski tarihlidir. Veriler; yaş, ırk ve ovaryum steroidlerinin sentetik türevleri gibi karmaşık bilgi ve güncel epidemiyolojik gelişmeler açısından yeterince irdelenmemiş (40, 50); temel alınan yayınlar genellikle beşeri tıp kaynaklı olmuştur (36). Bu nedenle risklerin göreceli olduğu bilinerek bu konuda daha ileri düzeyde araştırma yapılması gerekmektedir.

Erkek köpeklerde meme tümörü, nadir görülen bir durumdur. Buna karşın kastrasyon ile meme tümörü insidansı arasında, güçlü olmasa da, bir ilişki olduğu belirlenmiştir (2).

Üreme kanalı patolojileri

Köpeklerde uterus tümörlerine (%0,4) ender rastlanmaktadır (32). Benzer şekilde ovaryum tümör ve kistlerinin görülme oranı %0,5 olarak bildirilmiştir. İnsidansları düşük olmakla birlikte sterilizasyon sonrasında bu patolojiler neredeyse hiç meydana gelmemektedir (29).

Pyometra, progesteron uyarımına karşı oluşan yanıtta kaynaklanan, patolojik değişimlere uğramış anormal endometriyum ile bakteriyel kontaminasyon sonucu gerçekleşen bir diöstrus dönemi hastalığıdır (44, 68). Kısırlaştırma oranı en düşük ülke olan İsveç'te bulunan hayvan sigorta veritabanında yapılan incelemeler, kısırlaştırılmamış köpeklerin ortalama %23-24'ünün 10 yaşına kadar pyometra ile karşılaştığını göstermektedir (19, 68). Fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da ovaryumlar uzaklaştırıldıktan sonra, ekzojen progesterin uygulanmadığı takdirde, CEH-pyometra oluşma riski ortadan kalkmaktadır (10). Pyometra, cerrahi ya da medikal yöntemlerle tedavi edilebilse de, pyometraya bağlı ölüm şekillenebilmektedir (26).

Erkek köpeklerde kastrasyon; benign prostat hiperplazisi, kronik prostatitis ve perineal hernia gibi androjen hormonlar etkisiyle oluşan hastalıklara karşı profilaktik ve terapötik etkilere sahiptir. Kastrasyon ayrıca tümör, spermatik kord torsiyonu, orşitis ve epididimitis gibi testiküler ve epididimal bozuklukların önüne geçilmesini sağlamaktadır (54).

Köpeklerde testis tümörü görülme riski %21 olarak bildirilmiştir (25). Ancak testis tümörlerinin prognozu, metastaz riskinin düşük olması (%6-14) nedeniyle, iyi olarak kabul edilmektedir (23, 69). Prognozunun iyi oluşu ile nadir görülme durumu bir arada değerlendirildiğinde, köpeklerde testis tümörü kaynaklı ölüm oranı düşüktür (59). Ancak kriptomastektomi durumunda, tümör gelişme riski 13,6 kat artmakta, tespiti daha da güçleşmektedir (29).

Davranış

Dişi köpeklerde gebelik davranışlarına etki eden en önemli faktör, seksüel siklus boyunca oluşan östrojen ve progesteron dalgalanmalarıdır. Östrojen, siklusun çok kısa bir döneminde artarken; progesteron, her bir östrus evresinden sonra iki aya yakın süre boyunca yüksek seviyelerde seyrederek önemli oranda davranış değişikliklerine yol açmaktadır. En yaygın davranışlar; yuva yapma, meme bezlerinin gelişimi ve süt üretimidir (21). En fazla görülen davranış problemleri ise başta annelik içgüdüleriyle ortaya çıkan koruma davranışı olmak üzere, diğer köpeklere/insanlara karşı agresyon artışı ve enerji azalmasıdır (45). Bunun yanı sıra, hayvan sahiplerinin dişi köpeklerini kısırlaştırılmış olarak sahiplenmeyi tercih etmelerinin bir nedeni de, proöstrus kanaması ve östrus davranışlarından kaçınmalarıdır (55).

Erkek köpekler, genellikle davranış problemlerinin iyileştirilmesi amacıyla kastre edilmektedir (52). Testosteron, erkek köpeklerde merkezi sinir sistemini; prenatal dönem ve seksüel olgunluk evresi olmak üzere iki noktada yoğun şekilde etkilemektedir (28). Testosteronun erkek beynine ulaşmasıyla öncelikli olarak cinsiyete özgü yapısal, sonrasında ise davranışsal değişiklikler başlamaktadır. Testosteron titreleri, yavru erkek köpek 4-5 aylığa

ulaştıktan sonra artışa geçmekte, 10 aylık yaşta maksimuma ulaşmakta ve 18 aydan itibaren tekrar düşmektedir (17). Köpeklerde kastrasyonun etkileri üzerine yürütülen geniş çaplı bir anket çalışmasında, kastrasyon sonrası erkek köpeklerin %25'inde hızlı, %35'inde kademeli olmak üzere, toplam %60'ında agresyonun azaldığı bildirilmiştir (21). Yapılan bir diğer çalışmada benzer sonuçlara ulaşılmış; yetişkin erkek köpeklerin ortalama %25'inde insan ya da diğer köpeklere karşı agresif davranışların cerrahi sterilizasyon sonrasında %50-90 oranında azaldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra erkek köpeklerde kastrasyon yaşının davranış açısından bir farklılık yaratmadığı belirlenmiştir (43).

Prepubertal dönemde cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde; davranışların kalıcı olacağı ve eğitimin zorlaşacağı önyargısı mevcut olsa da bilimsel veriler aksini ortaya koymaktadır. Hatta bahsi geçen köpekler, özellikle rehber köpek olma konusunda daha da başarılı olmaktadır (34, 68).

Yaşam süresi

Cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde yaşam süresinin, seksüel aktif köpeklere oranla daha uzun olduğu birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (24, 33, 54). Dört yaştan önce kısırlaştırılan Rottweiler ırkı köpeklerde yaşam süresinin uzadığı belirlenmiştir (76). Cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde yaşam süresinin uzaması, reproduktif kanal hastalıkları ve/veya davranışa bağlı risklerin azaltılması ve sahiplerinin bakım ve sağlık konularında daha bilinçli oluşu ile ilişkilendirilmektedir (54).

Üriner inkontinens

Üriner inkontinens, %5-20 insidans ile kısırlaştırılan dişi köpeklerde daha sık rastlanan bir sfinkter fonksiyon yetmezliğidir (3, 36). Üriner inkontinens, dişi köpeklerde kısırlaştırmanın en yaygın ikinci dezavantajı olarak kabul edilmektedir (11). Bu durumdan etkilenen dişi köpeklerin bir çoğu oral sentetik östrojen tedavilerine yanıt vermekte, ancak tedavinin yaşam boyu sürmesi gerekmektedir (62). Ancak üriner inkontinensin; ırk yatkınlığı, vücut boyut büyüklüğü, kuyruğun kesilmesi ve obezite gibi farklı risk faktörleri de bulunmaktadır (1, 22). Çok faktörlü bir fonksiyon yetmezliği olmasına karşın, özellikle kısırlaştırma yaşının erkene alınmasıyla ilerleyen dönemlerde üriner inkontinens riskinin artabileceği hakkında bazı şüpheler bulunmaktadır. Geniş yaş skalasında köpeklerin incelendiği bir çalışmada (n=1842), erken yaşta kısırlaştırmanın üriner inkontinens risk artışıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Çalışmada 3 aylık yaştan genç köpekler en yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra araştırmacılar, barınak şartlarında sahiplenme öncesi kısırlaştırma gereksiniminin, üriner inkontinens riskine göre daha ağır bastığını eklemiştir (65). Çoğu çalışmada ise üriner inkontinens ile kısırlaştırma yaşı arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir (9, 22, 31, 70). Hatta, Stocklin-Gautschi ve ark (66), erken yaşta kısırlaştırmanın üriner inkontinens riskini azalttığını öne sürmektedir.

Tüm bu araştırmalar doğrultusunda olası üriner inkontinens riskinin en aza indirgenmesi amacıyla, dişi köpeklerde kısırlaştırma için en az 3-4 aylık yaşa kadar beklenmesi tavsiye edilmektedir (35, 65, 68). Ancak kısırlaştırma ile üriner inkontinens arasındaki ilişki net değildir. Bu duruma ilişkin daha geniş kapsamda araştırma yapılması gerekmektedir.

Diğer patolojiler

Geleneksel olarak köpeklerde kastrasyonun prostat kanseri gelişim riskini azalttığı ya da yok ettiği düşünülmektedir. Bu iddia, insanlarda prostat kanserinin testosterona bağlı olarak şekillendiği göz önünde tutulduğunda mantıklı bir yaklaşımdır. Ancak köpeklerde yapılan araştırmalar bu durumu çelişkili kılmaktadır. Yapılan retrospektif çalışmalarda (5, 64, 67), kastre edilmiş köpeklerde prostat kanseri ile daha sık karşılaşıldığı belirlenmiştir. Ancak prostat kanserinin seksüel aktif köpeklerde, kastre edilmiş köpeklere göre daha genç yaşta şekillenmesi, cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde yaşam süresini daha uzun olması ile ilişkilendirilmektedir (5). Ayrıca prostat kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birinin ırk yatkınlığı olması, konunun daha geniş kapsamda araştırılması gerektiğine işaret etmektedir. Yapılan nekropsi çalışmalarına göre köpeklerde prostat kanseri insidansı (%0,6>) oldukça düşüktür (77). Bu nedenle prostat kanseri riskinin kastrasyon kararı açısından önemli bir faktör olup olmadığı tartışmalıdır.

Osteosarkoma, köpeklerde nadiren görülen (%0,2), ancak malignitesi yüksek bir tümördür (57). Yaş, ırk, vücut ağırlığı, vücut büyüklüğü ve sterilizasyon durumu köpeklerde osteosarkomanın risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (7, 57). Cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde, seksüel aktif köpeklere kıyasla osteosarkoma gelişme riskinin 1,3-2 kat fazla olduğu belirlenmiştir (57). Erken yaşta cerrahi sterilizasyon ile osteosarkoma ilişkisi net olmamakla birlikte, genellikle üreme hormonlarının etkisi ile hayvanın boy ve vücut ağırlık artışına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (7, 54).

Golden Retriever ırkı köpeklerde 12 aylık yaştan önce gerçekleştirilen kastrasyonun lenfosarkoma riskini artırdığı bildirilmiş olsa da, bu riskin genellikle ırk yatkınlığından kaynaklandığı düşünülmektedir (36).

Köpeklerde, idrar kesesinde transisyonel hücreli karsinoma (TCC) riski %1'den fazla olmamakla birlikte, belli ırklarda risk daha fazladır. Nedeni henüz belirlenmemiş olsa da, cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerin idrar kesesinde TCC, seksüel aktif olanlara göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir (35).

Köpeklerde normal insidansı %0,2 olan kardiak ve splenik hemangiosarkoma riskinin; kısırlaştırılmış dişilerde 0,2-5 kat; kastre edilmiş erkeklerde ise 2,4 kat arttığı bildirilmektedir (35).

Ortopedik problemler

Beagle ırkı dişi köpeklerde, cerrahi sterilizasyonun ilium yeniden modellenmesi oranında artışa neden olduğu belirlenmiş; bu durum, kısırlaştırmanın kalça displazisi riskini artırdığını düşündürmüştür (8).

Prepubertal cerrahi sterilizasyonun; kemiklerdeki büyüme plaklarının kapanmasını geciktirerek kemiklerin büyümeye devam etmesini sağladığı, buna bağlı olarak bu köpeklerde kemik büyüme döneminin kısırlaştırılmamış ya da erişkin dönemde kısırlaştırılmış olan köpeklere kıyasla belirgin şekilde uzun sürdüğü anlaşılmıştır (58). Farklı kemiklerde büyüme plakları değişik zamanlarda kapandığından, cerrahi sterilizasyonun bazı büyüme plaklarının kapanmasından önce, bazılarının ise kapanmasından sonra uygulanması ile köpek iskelet sisteminde orantısızlıklar oluşabilmekte; böylece performans ve eklemelerin uzun dönemde dayanıklılığı etkilenebilmektedir. Beş buçuk aylık yaştan önce cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde kalça displazisi riski artsa da, bu hastalığın şiddetinin cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde daha hafif seyrettiği bildirilmektedir. Araştırmacılar bu durumun prepubertal cerrahi sterilizasyona bağlı olarak kemiklerdeki uzunluk artışından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (65).

Ön çapraz bağ rupturu, genellikle iri yapılı köpek ırklarında görülen ortopedik bir problemdir (6). Ayrıca cerrahi sterilizasyon uygulanan ve obezite şekillenen köpeklerde ön çapraz bağ rupturu (%3,48) ve patellar lukzasyon (3,1 kat) riskinin arttığı bildirilmektedir (58, 63, 75).

Obezite

Obezite; diyet ve aktivite gibi bazı faktörlerden etkilenebilen, cerrahi sterilizasyondan bağımsız meydana gelebilen bir sorun olup, bazı köpek ırkları obeziteye yatkındır. Köpeklerde cerrahi sterilizasyon sonrası kilo alımında artış olup olmadığı hakkındaki bilgiler net değildir. İngiltere'deki 11 ayrı veteriner kliniğinden, 8000 adet köpekte cerrahi sterilizasyon sonrası vücut kondisyon skorları üzerine yapılan incelemelerde; kısırlaştırılmış dişi köpeklerin, seksüel aktif olan köpeklere göre obeziteye iki kat daha yatkın olduğu belirlenmiştir (18). Ancak uzun süreli bir diğer çalışmada kısırlaştırılmış (7 haftalık ya da 7 aylık yaşta) ve seksüel aktif köpekler arasında besin alımı, kilo artışı ya da sırt yağı derinliği açısından bir farklılığa rastlanmamıştır (58). Bir diğer çalışmada ise obezite riskinin yetişkin yaşta kısırlaştırılan köpeklerde, prepubertal yaşta kısırlaştırılanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (65, 68). Düzenli olarak egzersiz yaptırılan ve kontrollü besin alımı sağlanan köpeklerin yer aldığı bir diğer çalışmada ise, kısırlaştırılmış ya da seksüel aktif dişi köpeklerde kilo alımı bakımından bir farklılığa rastlanmamıştır (38).

Köpeklerde obezite, cerrahi sterilizasyonun kaçınılmaz bir sonucu olmamakta; uygun bir diyet ve egzersiz ile kolaylıkla kontrol edilebilmektedir (35).

Hipotiroidizm ve dermatolojik değişiklikler

Hipotiroidizm; köpeklerde obezite, letarji, kıl örtüsü ve üreme sistemindeki değişiklikler ile karakterize bir endokrin bozukluktur (47). Köpeklerde hipotiroidizm insidansının 1/156-1/500 olduğu tahmin edilmektedir (60). Yapılan bir çalışmada, köpeklerde hipotiroidizm gelişimi için en önemli risk faktörünün cerrahi sterilizasyon olduğu

bildirilmiştir. Araştırmacılar; farelerde kastrasyonun otoimmün tiroiditis şiddetini artırmasından yola çıkarak, cerrahi sterilizasyon ve hipotiroidizm arasındaki neden-sonuç ilişkisini, sterilizasyonun tiroid fonksiyonuna doğrudan etkisinden ziyade, ovaryum kaynaklı hormonların immün sistem üzerine etkileri ile açıklamıştır (47). Aynı yaşta köpeklerde TSH yanıt testleri kullanılarak yürütülen çalışmalarda ise cerrahi sterilizasyonun köpekte hipotiroidizm görülme ihtimalini etkilemediği belirlenmiştir (13, 14).

Köpeklerde kıl gelişimi ve deri yapısı; genetik, çevre, beslenme, sitokinler ve hormonlardan etkilenebilmektedir. Cerrahi sterilizasyon sonrası deri yapısı ve kıl örtüsündeki değişimlere bazı köpek ırklarında daha sık rastlanmaktadır. Ancak üreme hormonlarının deri yapısı ve kıl folikülleri üzerine etkileri bilinmemektedir (53).

Aşı reaksiyonları

Köpeklerde alerjik reaksiyon, ürtiker, anaflaksi, kardiyak arrest, kardiyovasküler şok ve ani ölüm gibi aşı reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada; kısırlaştırılmış köpeklerde, seksüel aktif dişi köpeklere göre %30, kastre edilmiş köpeklerde ise seksüel aktif erkek köpeklere göre %27 daha fazla aşı reaksiyonu şekillendiği gözlenmiştir. Aşılama karşı immün yanıt artışında üreme hormonlarının işlevi tartışmalıdır. Saf ırklara kıyasla melez ırktaki köpeklerde risk daha düşük bulunmuş ve araştırmacılar bu duruma genetik heterojenitenin neden olduğunu öne sürmüştür (42).

Geriatrik kognitif bozukluklar

Kastre edilmiş erkek köpeklerde geriatrik kognitif bozukluk görülme riskinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Geriatrik seksüel aktif dişilerde bu risk yeterince araştırılmamıştır. Geriatrik kognitif bozukluklar, evde ya da dışarıda yön kaybı, aile bireyleriyle sosyal ilişkilerde değişimler ya da uyku-uyanıklık durumlarındaki değişimleri içermektedir. Araştırmacılar bu bulguyu, kadınlarda östrojenin Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etkisi hakkındaki güncel araştırmalardan yola çıkarak, hücrese seviyede testosteron ve östrojenin nöron koruyucu rolleri ile ilişkilendirmiştir. Seksüel aktif dişi köpeklerde de östrojenlerin benzer koruyucu etkileri olabileceği tahmin edilmiş, ancak bu hipotezin test edilerek bir sonuca varılması için yeterli sayıda seksüel aktif dişi köpeğin bulunmaması nedeniyle kapsamlı bir araştırma henüz yapılamamıştır (27).

Sonuç

Köpeklerde elektif cerrahi sterilizasyon, üremenin engellenmesinin yanı sıra köpeklerde meme ve üreme kanalı patolojilerinden korunmayı sağlamaktadır. Cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde yaşam süresinin uzadığı görüşü birçok araştırmacı tarafından genel kabul görmektedir. Cerrahi sterilizasyon sayesinde köpeklerde hayvan sahiplerince istenmeyen bazı davranışlar önlenmektedir. Obezite, cerrahi sterilizasyonun kaçınılmaz bir sonucu olmamakta; diyet ve aktivite sayesinde kolaylıkla önlenmektedir. Üriner inkontinens hakkında elde edilen veriler değişiklik gösterse de, 3 aylık yaştan sonra bu durumun bir risk oluşturmadığı konusunda fikir birliğine varılmıştır. Prostat tümörü gibi bazı patolojiler ile cerrahi sterilizasyon uygulanan köpeklerde daha sık karşılaşıyor olsa da, bu durum seksüel aktif köpeklerin yaşam sürelerinin daha kısa olması ile ilişkilendirilmektedir. Obezitenin önüne geçilemediği takdirde bazı ortopedik problemlerin cerrahi sterilizasyon sonrası ortaya çıkma riski artmakla birlikte, bu problemlerin ırk ve vücut boyutu gibi diğer faktörlerden etkilendiği göz ardı edilmemelidir. Sonuç olarak, köpeklerde elektif cerrahi sterilizasyon; kontrasepsiyon, yaşam süresinin uzaması, meme ya da üreme sistemine ilişkin patolojilerin engellenmesi ve davranış problemlerinin azaltılması gibi amaçlarla veteriner hekimler tarafından şiddetle tavsiye edilmelidir.

Kaynaklar

1. **Atalan G, Holt PE, Barr FJ** (1998): *Ultrasonographic assessment of bladder neck mobility in continent bitches and bitches with urinary incontinence attributable to urethral sphincter mechanism incompetence*. Am J Vet Res, **59**, 673-679.
2. **Bearss JJ, Schulman FY, Carter D** (2012): *Histologic, immuno-histochemical and clinical features of 27 mammary tumours in 18 male dogs*. Vet Pathol, **49**, 602-607.

3. **Beceriklisoy HB, Kanca H, Aksoy OA, Erunal-Maral N, Findik M, Kaymaz M, Aslan S** (2005): *Effectiveness of different pharmacological approaches on post-ovariohysterectomy urinary incontinence in the bitch*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, **52**, 157-160.
4. **Bradley R** (1725): *Translation of: Dictionnaire oeconomique (The Family Dictionary)*.
5. **Bryan JN, Keeler MR, Henry CJ, Bryan ME, Hahn AW, Caldwell CW** (2007): *A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer*. Prostate, **67**, 1174-1181.
6. **Cagatay S, Kaya U** (2017): *Köpeklerde ön çapraz bağ kopuklarının sağaltımında üçlü tibial osteotomi tekniğinin klinik ve radyolojik değerlendirilmesi*. Vet Hekim Der Derg, **88(1)**, 40-51.
7. **Cooley DM, Beranek BC, Schlittler DL, Glickman NW, Glickman LT, Waters DJ** (2002): *Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, **11**, 1434-1440.
8. **Dannuccia GA, Martin RB, Patterson-Buckendahl P** (1986): *Ovariectomy and trabecular bone remodeling in the dog*. Calcif Tissue Int, **40**, 194-199.
9. **De Bleser B, Brodbelt DC, Gregory NG, Martinez TA** (2011): *The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: a case-control study*. Vet J, **187**, 42-47.
10. **Detora M, McCarthy RJ** (2011): *Ovariohysterectomy versus ovariectomy for elective sterilization of female dogs and cats: Is removal of the uterus necessary?* JAVMA, **239(11)**, 1409-1412.
11. **Diesel G, Brodbelt D, Laurence C** (2010): *Survey of veterinary practice policies and opinions on neutering dogs*. Vet Rec, **166**, 455-458.
12. **Digby MS** (1410): *Master of Game*, 182, XV, Hahn (Ed).
13. **Dixon RM, Mooney CT** (1999): *Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism*. J Small Anim Prac, **40(2)**, 72-78.
14. **Dixon RM, Reid SW, Mooney CT** (1999): *Epidemiological, clinical haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism*. Vet Rec, **145**, 481-487.
15. **Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JL** (2002): *Canine neoplasia in the UK: Estimates of incidence rates from a population of insured dogs*. J Small Anim Pract, **43**, 240-246.
16. **Dorn CR, Taylor DO, Schneider R, Hibbard HH, Klauber MR** (1968): *Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County*. J Natl Cancer Inst, **40**, 307-318.
17. **Dunbar I** (1999): *An Owner's Guide to a Healthy Happy Pet Dog Behavior*. Howell Book House, New York.
18. **Edney AT, Smith PM** (1986): *Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom*. Vet Rec, **118**, 391-396.
19. **Egenvall A, Hagman R, Bonnett Bn, Hedhammar A, Olson P, Lagerstedt AS** (2001): *Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden*. J Vet Intern Med, **15**, 530-538.
20. **Egenvall A, Bonnett BN, Ohagen P, Olson P, Hedhammar A, Von Euler H** (2005): *Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002*. Prev Vet Med, **69**, 109-127.
21. **Fogle B** (1990): *The Dog's Mind: Understanding Your Dog's Behavior*. Howell Book House, New York.
22. **Forsee KM, Davis GJ, Mouat EE, Salmeri KR, Bastian RP** (2013): *Evaluation of the prevalence of urinary incontinence in spayed female dogs: 566 cases (2003–2008)*. JAVMA, **242(7)**, 959-962.
23. **Gelens, H** (1998): *Handbook of Small Animal Practice*. Can Vet J, **39**, 437.
24. **Greer KA, Canterberry SC, Murphy KE** (2007): *Statistical analysis regarding the effects of height and weight on life span of the domestic dog*. Res Vet Sci, **82**, 208-214.
25. **Grieco V, Riccardi E, Lungu A, Giudice C, Finazzi M** (2007): *Frequency Of Canine Testicular Tumors: Study On 100 Dogs*. Lucrari Stiintifice, **39**, 228-233.
26. **Hagman R** (2004): *New aspects of canine pyometra*. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.
27. **Hart BL** (2001): *Effect of gonadectomy on subsequent development of age-related cognitive impairment in dogs*. JAVMA, **219**, 51-56.

28. **Hart BL, Eckstein RA** (1997): *The role of gonadal hormones in the occurrence of objectionable behaviours in dogs and cats.* Appl Anim Behav Sci, **52**, 331-344.
29. **Hayes HM Jr, Pendergrass TW** (1976): *Canine testicular tumors: Epidemiologic features of 410 dogs.* Int J Cancer, **18**, 482-487.
30. **Howe LM** (2006): *Surgical methods of contraception and sterilization.* Theriogenology, **66**, 500-509.
31. **Howe LM, Slater MR, Boothe HW, Hobson HP, Holcom JL, Spann AC** (2001): *Long-term outcome of gonadectomy performed at an early age or traditional age in dogs.* JAVMA, **218**, 217-221.
32. **Klein MK** (1996): *Tumors of the female reproductive system.* 351. In: SJ Withdraw (Ed), Small Animal Clinical Oncology (2. Ed), Saunders, Philadelphia.
33. **Kraft W** (1998): *Geriatrics in canine and feline internal medicine.* Eur J Pharm Med Res, **3**, 31-41.
34. **Kustritz MVR** (2002): *Early spay-neuter: Clinical considerations.* Clin Tech Small Anim Pract, **17**, 124-128.
35. **Kustritz MVR** (2007): *Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats.* JAVMA, **231**, 1665-1675.
36. **Kustritz MVR** (2014): *Pros, cons, and techniques of pediatric neutering.* Vet Clin N Am Small Anim Pract, **44(2)**, 221-233.
37. **Land T** (2002): *Early spay/neuter research on dogs and cats (8-12 weeks) by Marci Hess on behalf of angel's wish.* Erişim: http://ibrarian.net/navon/paper/Early_Spay_Neuter_Research_on_Dogs_and_Cats__8____.pdf?paperid=2103666. Erişim Tarihi: 25.10.2018.
38. **Le Roux, PH** (1983): *Thyroid status, oestradiol level, work performance and body mass of ovariectomized bitches and bitches bearing ovarian autotransplants in the stomach wall.* J S Afr Vet Assoc, **54**, 115.
39. **Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, Ceppi M, Cardellino U, Capurro C, Ratto A, Sambucco PL, Sestito V, Tanara G, Bocchini V** (2008): *Cancer incidence in pet dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy.* J Vet Intern Med, **22**, 976-984.
40. **Misdorp W** (1988): *Canine mammary tumours: Protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins.* Vet Quart, **10**, 26-33.
41. **Moe L** (2001): *Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds.* J Reprod Infertil, **57**, 439-443.
42. **Moore GE, Guptill LF, Ward MP, Glickman NW, Faunt KF, Lewis HB, Glickman LT** (2005): *Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs.* JAVMA, **227**, 1102-1108.
43. **Neilson JC, Eckstein RA, Hart BL** (1997): *Effects of castration on problem behaviors in male dogs with reference to age and duration of behavior.* JAVMA, **211**, 180-182.
44. **Nelson RW, Feldman EC** (1986): *Pyometra.* Vet Clin North Am Small Anim Pract, **16**, 561-576.
45. **O'Heare J** (2003): *The Effects of Spaying and Neutering on Canine Behavior.* Erişim: <http://www.shelbymarlo.com/canineneutering.pdf>. Erişim Tarihi: 23.11.2018.
46. **Olson PN, Nett TM, Bowen RA, Amann RP, Sawyer HR, Gorell TA, Niswender GD, Pickett BW, Plemister RD** (1986): *A need for sterilization, contraceptives, and abortifacients: Abandoned and unwanted pets. Part I. Current methods of sterilizing pets.* Compend Contin Educ Pract Vet, **8**, 87-92.
47. **Panciera DL** (1994): *Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992).* JAVMA, **204**, 761-767.
48. **Pérez Alenza D, Rutteman GR, Peña L, Beynen AC, Cuesta P** (1998): *Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study.* J Vet Intern Med, **12**, 132-139.
49. **Pérez Alenza MD, Pena L, Nieto AI, Castano M** (1997): *Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors.* Ann Ist Super Sanita, **33**, 581-585.
50. **Priester WA** (1979): *Occurrence of mammary neoplasms in bitches in relation to breed, age, tumour type, and geographical region from which reported.* J Small Anim Pract, **20**, 1-11.
51. **Purswell BJ, Jöchle W** (2010): *Targets and historical approaches to non-surgical sterilization in dogs and cats.* Erişim: http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/purswell_abstract.pdf?sfvrsn=2. Erişim Tarihi: 10.03.2018.

52. **Reichler IM** (2008): *Surgical contraception: Pros and cons*. 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction and 6th Biannual European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress, Vienna.
53. **Reichler IM, Welle M, Eckrich C, Sattler U, Barth A, Hubler M, Nett-Mettler CS, Jöchle W, Arnold S** (2008): *Spaying-induced coat changes: the role of gonadotropins, GnRH and GnRH treatment on the hair cycle of female dogs*. *Vet Dermatol*, **19(2)**, 77-87.
54. **Reichler IM** (2009): *Gonadectomy in cats and dogs: A review of risks and benefits*. *Reprod Domest Anim*, **44(2)**, 29-35.
55. **Rhodes L** (2013): *Contraception and fertility control in dogs and cats*. A Report of the Alliance for Contraception in Cats & Dogs (ACC&D): Erişim adresi: <http://www.acc-d.org/docs/default-source/Resource-Library-Docs/accd-e-book.pdf?sfvrsn=0>. Erişim tarihi: 25.10.2018.
56. **Richards HG, McNeil PE, Thompson H, Reid SW** (2001): *An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service*. *Prev Vet Med*, **51**, 125-136.
57. **Ru G, Terracini B, Glickman LT** (1998): *Host-related risk factors for canine osteosarcoma*. *Vet J*, **156**, 31-39.
58. **Salmeri KR, Bloomberg MS, Scruggs SL, Shille V** (1991): *Gonadectomy in immature dogs: Effects on skeletal, physical, and behavioral development*. *JAVMA*, **198**, 1193-1203.
59. **Sanborn, LJ** (2007): *Long-term health risks and benefits associated with spay/neuter in dogs*. Erişim: <http://www.naiaonline.org/pdfs/LongTermHealthEffectsOfSpayNeuterInDogs.pdf>. Erişim Tarihi: 25.10.2018.
60. **Schaer M** (2000): *Hypothyroidism in the Dog*, Dog Owners and Breeders Symposium University of Florida College of Veterinary Medicine, Florida.
61. **Schneider R, Dorn CR, Taylor DON** (1969): *Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival*. *J Natl Cancer Inst*, **43**, 1249-1261.
62. **Shiel RE, Puggioni A, Keeley BJ** (2008): *Canine urinary incontinence Part 2: Treatment*. *Ir Vet J*, **61**, 835-840.
63. **Slauterbeck JR, Pankratz K, Xu KT, Bozeman SC, Hardy DM** (2004): *Canine ovariohysterectomy and orchiectomy increases the prevalence of ACL injury*. *Clin Orthop Relat R*, **429**, 301-305.
64. **Sorenmo KU, Goldschmidt M, Shofer F, Ferrocone J** (2003): *Immunohistochemical characterization of canine prostatic carcinoma and correlation with castration status and castration time*. *Vet Comp Oncol*, **1**, 48.
65. **Spain CV, Scarlett JM, Houpt KA** (2004): *Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs*. *JAVMA*, **224**, 380-387.
66. **Stocklin-Gautschi NM, Hassig M, Reichler IM, Hubler M, Arnold S** (2001): *The relationship of urinary incontinence to early spaying in bitches*. *J Rep Fert Suppl*, **57**, 233-236.
67. **Teske E, Naan EC, Van Dijk EM, Van Garderen, E, Schalken, JA** (2002): *Canine prostate carcinoma: Epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs*. *Mol Cell Endocrinol*, **197**, 251-255.
68. **Tez G** (2018): *Dişi köpek kısırlaştırma programlarında laparoskopik cerrahi*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara.
69. **Thielen GH, Madewell BR** (1987): *Tumors of the genital system Part II*. In: *Veterinary cancer medicine*. Lea&Febiger, Philadelphia. 583-600.
70. **Thrusfield MV, Holt PE, Muirhead RH** (1998): *Acquired urinary incontinence in bitches: Its incidence and relationship to neutering practices*. *J Small Anim Pract*, **39(12)**, 559-566.
71. **Turberville G** (1908): *Turberville's Booke of Hunting*, 1576 Oxford University Press (Clarendon Press), New York.
72. **Vascellari M, Baioni E, Ru G, Carminato A, Mutinelli F** (2009): *Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats*. *BMC Vet Res*, **5**, 39.
73. **Vascellari M, Capello K, Carminato A, Zanardello C, Baioni E, Mutinelli F** (2016): *Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer*. *Prev Vet Med*, **126**, 183-189.
74. **Verstegen J, Onclin K** (2003): *Etiopathogeny, classification and prognosis of mammary tumors in the canine and feline species*. *Proceedings of the Society for Theriogenology Annual Meeting Columbus, USA*, 230-238.

-
- 75. Vidoni B, Sommerfeld-Stur I, Eisenmenger E** (2005): *Diagnostic and genetic aspects of patellar luxation in small and miniature breed dogs in Austria Wien.* Tierarztl.Mschr, **92**, 170-181.
- 76. Waters DJ, Kengeri SS, Clever B, Booth JA, Maras AH, Schlittler DL, Hayek MG** (2009): *Exploring mechanisms of sex differences in longevity: lifetime ovary exposure and exceptional longevity in dogs.* Aging Cell, **8**, 752-755.
- 77. Weaver AD** (1981): *Fifteen cases of prostatic carcinoma in the dog.* Vet Rec, **109**, 71-75.

VETERİNER HEKİMLER DERNEĞİ DERGİSİ

YAYIM KOŞULLARI

1. Dergi, Veteriner Hekimler Derneğinin yayın organı olup, yılda iki kez (Ocak ve Haziran) yayımlanır. Derginin kısaltılmış resmi adı "**Vet Hekim Der Derg**" olup derginin yayım dili Türkçe ve İngilizcedir.
2. Dergide, tamamı daha önce başka bir yerde yayımlanmamış güncel konulara ilişkin özgün bilimsel araştırmalar, derlemeler, olgu sunumları ve kısa bilimsel çalışmalar yayımlanır. **Derleme niteliğindeki çalışmalar, ilgili bilim insanlarından davet usulü ile talep edilir.**
3. Dergide yayımlanmak üzere gönderilen makaleler Editörler Kurulunca değerlendirilerek konu ile ilgili hakemlere gönderilir. Hakemlerin görüşü alındıktan sonra önerilen değişiklik ve düzeltmelerin yapılması için makale yazarı/yazarlarına geri gönderilir; düzeltmeler yapıldıktan sonra yayımlanır. Hakemlerin önerileri dışında makalelerde sonradan ekleme ve çıkartma yapılamaz. Yayınlanması uygun bulunmayan makalelerle ilgili herhangi bir iade yapılmaz.
4. Dergide yayımlanması istenen yazılar uygun formata göre hazırlanmış ve dergi web sitesinde erişime sunulan "**şablon**" a göre düzenlenmelidir. Yazar; Dergide yayımlanması istenen yazıyı ilgili şablonu kullanarak uygun formata getirdikten sonra Dergipark sistemini kullanarak 3 dosya yükleyecektir. Bu dosyalar:
 - (1) Mevcut şablon uygun şekilde doldurularak elde edilen Word dosyası (tablo, şekil, kaynaklar **dahil**).
 - (2) Mevcut şablondan "yazar isimleri, kurum adları, sorumlu yazar iletişim bilgileri" vs. **silinerek** elde edilen Word dosyası (tablo, şekil, kaynaklar **dahil**)
 - (3) "Yazar isimleri, kurum adları, sorumlu yazar iletişim bilgileri" **olmayan** versiyonun pdf dosyasına çevrilmiş hali.
 - ÖNEMLİ BİLGİ: Makaleyi sisteme yükleme adımları sırasında ulusal dizin ve atıf takibi için makalede yer alan kaynakçanın "**ayrıca**" bir kez daha girilmesi istenmektedir. Dolayısıyla hem ana metin hem de ileriki adımlarda belirtilen kaynaklar kısmına giriş yapılmalıdır. Sistemde bu kısım için kaynakça sıra numarası "olmaksızın" her bir kaynakçayı "**enter**" tuşuna basarak ayırmalı (her bir kaynakça arasında bir satır olacak şekilde) ve belirtilen alana kopyalamanız gerekmektedir. Sisteme yüklenecek makale, sistemde "**Makale Dosyaları**" kısmından yüklenecek olup, "Dosya Tipi"ni **tam metin** olarak seçtikten sonra hemen altındaki seçenekten dosya başlığı kısmına "makalenizin adını" yazmanız gerekmektedir. Bu aşamada "**Dosya başlığını metinsel olarak girmek istiyorum**"u tıklatmayı **unutmayınız**. (Bu şekilde sisteme "**makale kısa adı- yazarlı.docx**"; "**makale kısa adı-yazarsız.docx**"; "**makale kısa adı-yazarsız.pdf**" şeklinde üç dosya yüklemeniz beklenmektedir. **Lütfen sisteme yüklediğiniz dosyaların adını verirken kendi adınızı veya kurumunuzu belli edecek isim kullanmayınız.**)
5. Yazıların tamamı, şekil ve tablolar dâhil olmak üzere orijinal bilimsel araştırmalarda ve derlemelerde **15**, kısa bilimsel çalışmalarda **10**, olgu sunumlarında **8** sayfayı geçmemelidir.
6. Makaleler; **başlık, yazar/yazarların isimleri, Türkçe öz ve anahtar sözcükler, yabancı dilde başlık, yabancı dilde öz ve anahtar sözcükler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç, teşekkür ve kaynaklar** sırası ile hazırlanmalıdır. Anadili Türkçe olmayan iletişim yazarının çalışmasında Türkçe özet şartı aranmaz. Sosyal bilimler alanındaki çalışmalar ile sağlık ve fen bilimleri alanındaki kısa bilimsel çalışmalarda, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç bölümlenmesi yapılmayabilir.
7. Makalenin başlığı kısa ve açık olmalı; ilk sözcüğün başlangıcı büyük, diğerleri küçük harflerle olacak şekilde, yazılmalıdır ("Köpek ve kedilerde uterus patolojileri" gibi). Varsa çalışmaya ilişkin açıklama dipnot işareti ile gösterilmelidir.
8. Yazar/yazarların, ad ve soyadları makale başlığının altına yazılmalıdır; adresleri ve unvanları ilk sayfada dipnot şeklinde belirtilmelidir.
9. Öz, makalenin önemli noktalarını içerecek tarzda kısa ve açık olmalıdır. Türkçe Öz, en az **150**, en fazla **250** sözcük olmalıdır. Anahtar sözcükler **MeSH** (Medical Subject Headings) terimlerine uygunluk açısından Türkiye Bilim Terimleri'nden seçilmeli ve en az **3**, en fazla **5** adet olacak şekilde alfabetik olarak sıralanmalıdır. Yabancı dilde Öz (Abstract, Zusammenfassung, Resume), en az **150**, en fazla **300** sözcük olmalıdır. Yabancı dilde anahtar sözcükler MeSH terimlerine uygun olmalı ve en az **3**, en fazla **5** adet olacak şekilde alfabetik olarak sıralanmalıdır.
10. Giriş bölümünde, çalışma ile doğrudan ilgili kısa literatür bilgisi ve çalışmanın orjinallliği ile ilgili bilgi verildikten sonra, son paragrafta çalışmanın amacı vurgulanmalıdır. Bu bölüm 2 sayfayı geçmemelidir.
11. Gereç ve Yöntem, gereksiz ayrıntıya girilmeden, öz ve anlaşılır biçimde yazılmalıdır. Etik kurul izni gerekli ise mutlak suretle belirtilmelidir. (Kurum, Tarih, sayı numarası ile birlikte)
12. İstatistik analiz sonuçlarının gösteriminde P değerleri tam olarak raporlanmalıdır. P değeri için virgülden sonra 3 hane, tanımlayıcı istatistiklerin raporlanmasında ise virgülden sonra 2 hane yeterlidir. Anadili Türkçe olan makaleler için ondalık ayracı olarak virgül (,), İngilizce olanlar için ise nokta (.) kullanılmalıdır.
13. Bulgular bölümünde, veriler kısa bir şekilde açıklanmalıdır. Tablolarda verilen bulguların metinde tekrarlanmasından kaçınılmalıdır.
14. Bölüm başlıkları sola yaslı biçimde, kalın yazı karakteri ile sözcüklerin ilk harfleri büyük olacak şekilde yazılmalıdır. İkinci derecedeki alt başlıklar sola dayalı olarak kalın yazı karakteri ile sadece ilk harf büyük olacak şekilde küçük harflerle yazılmalıdır. Üçüncü derecedeki başlıklar ise paragraf başında yer almalı ve italik olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde küçük harflerle yazılmalıdır (Bkz. Şablon).
15. Tablo ve şekil başlıkları, Türkçe ve yabancı dilde dergi formatı dikkate alınarak yazılmalıdır. Başlıkların tabloyu yeterli düzeyde açıklayıcı olmasına özen gösterilmelidir. Tablolarda dikey çizgi kullanımından kaçınılmalıdır. Yatay çizgiler ise gerektiğinde yalnızca tablonun ilk satırı ve son satırından sonra kullanılabilir.
16. Yazarlar her bir bilimsel kısaltmanın açılımını metinde ilk geçtiği yerde açıklamalıdır. Latince cins ve tür isimleri italik yazı tipi ile yazılmalıdır. Tüm ölçüler SI (Système Internationale)'ye göre verilmelidir.

17. Tartışma ve Sonuç bölümünde, veriler literatür bilgilerinin ışığında tartışılmalı ve yorumlanmalıdır.

18. Kaynaklar bölümünde, bibliyografik bilgi, alfabetik sıra ile verilmeli, çok yazarlı çalışmalarda yazar adlarının arasına sadece virgül konulmalıdır. Kaynaklar alfabetik ve kronolojik dizin dikkate alınarak sıralanmalı ve numaralandırılmalıdır. Kaynak yazımında yazar adları kalın, konu başlığı italik yazı tipi ile yazılmalıdır. Dergi adlarının kısaltması kullanılmalı ve dergi adı kısaltılmasında "Periodical Title Abbreviations: By Abbreviation"ın son baskısı esas alınmalıdır. Dergi kısaltması içerisinde nokta (.) kullanılmamalıdır. Metin içerisinde kaynak, parantez içerisinde alınmış sıra numarası ile belirtilmelidir. Metin içerisinde kaynak kullanımında, aynı konuyu bildiren 1'den çok kaynak varsa bunlar sıraları itibariyle küçükten büyüğe doğru sıralanmalı ve sayıları 5'i geçmemelidir. Kaynakta belirtilen yazar isimlerinin tamamı verilmeli, kaynakçada et. al. veya ve ark. şeklinde kısaltma kullanılmamalıdır. et al veya ve ark yalnızca metin içerisindeki kaynak gösteriminde ikiden fazla yazar olması durumunda kullanılabilir.

Metin içerisinde örnek kaynak gösterimi: "Lizin amino asiti yumurta kütesini oluşturan protein sentezi ile doğrudan ilişkilidir (1). Lizin amino asitinin rasyonda doğru olarak dengelenmesi kanatlılarda yemden yararlanma oranını artırır. Aynı zamanda yumurta kalitesi ile de yakından ilişkilidir (2). Smiricky-Tjardes ve ark (3), lizin sülfat içerisinde bulunan kurumuş mikroorganizmaların hayvanların performansını olumsuz etkileyebileceği fikrini savunmuştur."

Yukarıda verilen örneğe ilişkin uygun kaynak gösterimi:

1. Bailleul PJD, Bernier J, Milgen JV(2000): *The utilization of prediction models to optimize farm animal production systems: the case of a growing pig model*. 379–392 In: Mc Namara JP, France J, Beever DE (Eds.), *Modelling Nutrient Utilization in Farm Animals*, CAB International, Wallingford.

2. Özpınar AA(1997): *The variations in blood ionized calcium, sodium and potassium concentrations with age and laying cycle and the relationships of these ions with eggshell quality*. Arch Geflügelk, **61(6)**,287-290.

3. Smiricky-Tjardes MR, Mavromichalis I, Albin DM (2004): *Bioefficacy of L-lysine sulfate compared with feed-grade L-lysine HCl in young pigs*. J Anim Sci, **82**, 2610–2614.

Çeşitli kaynak gösterimlerine örnekler:

Kaynak, bilimsel çalışma ise:

Kasperowicz A, Michalowski T (2002): *Assessment of the fructanolytic activities in the rumen bacterium Treponema saccharophilum strain S*. J Appl Microbiol, **92**, 140–146.

Christy RC, Thirunavukkarasu, M (2006): *Emerging importance of animal health economics: A note*. Turk J Vet Anim Sci, **2(3)**, 113–117.

Kaynak, kitap ise:

Falconer DS (1960): *Introduction to Quantitative Genetics*. Oliver and Boyd Ltd, Edinburgh

Kaynak kitaptan bir bölüm ise:

Bahk J, Marth EH (1990): *Listeriosis and Listeria monocytogenes*. 248-256. In: DO Cliver (Ed), *Foodborne Diseases*. Academic Press, San Diego.

Kaynak internette yer alıyor ise erişim tarihi ile birlikte yazılmalıdır;

Otte MJ, Chilonda P (2007): *Animal Health Economics: An introduction*. Erişim: <http://www.fao.org/ag/againfo/resources/en/publications/agapubs/pproc01.pdf>. Erişim Tarihi: 11.05.2008

19. Yazışma adresi, çalışmada şablon içerisinde verilen kısımda yer almalıdır. Çok yazarlı çalışmalarda yazarlardan sadece birinin adı, yazışma adresi olarak belirtilmelidir.

20. Veteriner Hekimler Derneği Dergisinde yayımlanacak olan, hayvan deneylerine dayalı bilimsel çalışmalarda "Etik Kurul Onayı Alınmıştır" ifadesi aranır.

21. Araştırmaya konu olan maddelerin ve ürünlerin ticari adları kullanılmamalıdır.

22. Dergide yayınlanan her türlü makalenin sorumluluğu yazarlarına aittir.

23. Gönderilen makaleler geliş tarihine göre hakeme gönderilir ve yayın kurulunun aldığı kararla yayımlanır. Makale yayımlandıktan sonra yayın hakkı dergiye aittir.

Veteriner Hekimler Derneği Dergisi

Journal of the Turkish Veterinary Medical Society

Cilt / Volume : 90 - Sayı / Issue : 1 - Yıl / Year : 2019

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Araştırma Makaleleri / Research Articles

- Akut solunum güçlüğü sendromu bulunan 84 kedide klinikopatolojik bulguların değerlendirilmesi
Evaluation of clinicopathologic characteristics in 84 cats with acute respiratory distress syndrome 1
Hadi ALIHOSSEINI, Ekrem Çağatay ÇOLAKOĞLU
- Çiğ süt örneklerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında antibiyotik direnç özelliklerinin tespiti
Detection of antibiotic resistance properties of Staphylococcus aureus isolated from raw milk samples 9
Erhan KEYVAN
- Beta hidroksi bütirik asit düzeyinin diğer metabolik test parametreleri üzerine etkisi
The effect of beta-hydroxybutyrate level on other metabolic test parameters 15
Ramazan YILDIZ, Merve İDER, Mahmut OK
- Kedi enjeksiyon ilişkili sarkomalar: 18 kedide cerrahi sonuçlar
Feline vaccine-associated sarcomas: surgical results in 18 cats 22
Murat ÇALIŞKAN, Gözde YÜCEL TENKEKİ
- Etlik piliçlerde sülfadiazinin farmakokinetiği üzerine çinkonun etkisi
The effect of zinc on pharmacokinetics of sulphadiazine at broilers 30
Ramazan UZUN, Emine BAYDAN
- Süt sığırcılığı işletmelerinde finansman kaynakları ve kredi kullanım durumlarının değerlendirilmesi: Elazığ ili örneği
Evaluation of financial resources and credit usage situations in dairy cattle enterprises: example of Elazığ province 43
Mehmet Saltuk ARIKAN, Emin Ertan GÖKHAN

Olgu Sunumları / Case Reports

- Effect of vaginal fold prolapse occurrence in a pregnant bitch on parturition process
Gebe bir köpekte meydana gelen vajinal doku prolapsusunun doğum sürecine etkisi 50
Serdal KURT, Seçkin SALAR, Ayhan BAŞTAN

Derlemeler / Reviews

- Köpeklerde kontrasepsiyon I: Cerrahi sterilizasyonun risk ve yararlarının değerlendirilmesi
Contraception in dogs I: Evaluation of surgical sterilization risk and benefits 55
Gizem TEZ, Halit KANCA, Havva ALEMDAR

Yayın Koşulları / Instructions to Authors

66

Yayın Hakkı Devir Formu / Copyright Release Form

68