



ISSN: 1300 7866

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
DERGİSİ

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES OF YUZUNCU YIL UNIVERSITY

CİLT
VOLUME 9

SAYI
NUMBER 2

YIL
YEAR 2006

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
DERGİSİ

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES OF YUZUNCU YIL UNIVERSITY

EDİTÖR / Editor-in-Chief
Prof. Dr. Yalçın YETKİN
EDİTÖR YARDIMCISI / Associate Editor
Öğr. Gör. Hasan B. ERGÜZÜM

YAYIN KURULU / Publication Board

Prof. Dr. Yalçın YETKİN
Prof. Dr. M. Serdar DEĞER
Prof. Dr. Y. Can SANCAK
Prof. Dr. M. Çetin RAĞBETLİ
Yrd. Doç. Dr. Dide KILIÇALP

CİLT
VOLUME **9**

SAYI
NUMBER **2**

YIL
YEAR **2006**

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
DERGİSİ**

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES OF YUZUNCU YIL UNIVERSITY

SAHİBİ / Owner

Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adına
Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Yalçın YETKİN

On Behalf of Yuzuncu Yil University
Institute of Health Sciences
The Director

YAZI İNCELEME KURULU / Advisory Board
(Alfabetik olarak / In alphabetical order)

Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU

Prof. Dr. Fatmagül YUR

Prof. Dr. İsmail MERAL

Prof. Dr. Nihat MERT

Prof. Dr. Suzan YALÇIN

Prof. Dr. Yalçın YETKİN

Prof. Dr. Yusuf GÜL

DİZGİ ve KAPAK DÜZENİ / Composition and Cover Design
Lale ÖZYURT ESGÜN & Hasan B. ESGÜN

İNGİLİZCE DİL DANIŞMANI / Language Editor

Hasan B. ESGÜN

Baskı: YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTITÜ MATBAASI

Copyright © 2006

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Her hakkı mahfuzdur.
Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences. All rights are reserved*

YAZARLARA BİLGİ

1. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün Yayın Organı olup ilgili alanlardaki özgün araştırmalar, olgu bildirimleri, derlemeler, tez özetleri, bilim haberleri ile bilimsel kitap ve dergilerin tanıtma yazılarını yayınlar.
2. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Ocak ve Temmuz aylarında olmak üzere altı ayda bir yayınlanır. İki sayıda bir cilt tamamlanır.
3. Dergide daha önce başka bir yerde yayımlanmamış ve dergi "Yazı İnceleme ve Yayın Kurulunca" oluşturulacak raportör tarafından uygun görülen yazılar yayımlanır.
4. Yazıların her türlü hukuki ve cezai sorumluluğu yazarlara aittir.
5. Dergideki yazı dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde İngilizce, İngilizce makalelerde Türkçe özetin bulunması gerekmektedir.
6. Türkçe yazıların Türk Dil Kurumunun "Türkçe Sözlüğü ve Yeni Yazım Kılavuzuna" uygun olması gerekir.
7. Makaleler ve derlemelerin tamamı tablo, fotoğraf, şekil dahil 20; olgu bildirimleri 10; editöre mektup bölümüne gönderilen yazılar 3; tez özetleri ise 20 sayfayı geçmemelidir.
8. Metinler üç nüsha olarak A4 formuna (240 x 297 mm.) uygun kağıtlara 2 satır aralıklarla "Times" (ya da tam karşılığı) yazı tipinde 12 punto büyüklükte yazılmalı, sayfanın dört kenarından 2,5 cm. boşluk bırakılmalıdır.
9. Yazının bölümleri aşağıdaki sıralamada belirtilen şekilde olmalıdır.
Başlık: Yazının başlığı metine uygun, kısa ve açık ifadeli olmalıdır. Yazarların ad ve soyadları unvan yazılmadan başlığın altına konmalı, yazarların soyadlarının üzerlerine konacak harfler (a, b, c, vb.) ile çalıştıkları kuruluş veya adresleri isimlerin hemen altındaki satıra yazılmalıdır. Yazı bir bilimsel toplantıda tebliğ edilmiş ya da bir kurum tarafından desteklenmiş ise dip not olarak belirtilmelidir.
Özet: Türkçe makalelerde önce Türkçe, sonra İngilizce; İngilizce makalelerde ise önce İngilizce, sonra Türkçe olmak üzere 200 kelimeyi geçmeyecek

şekilde yazılmalı ve her özeti başlığı özetle aynı dilde olmalıdır. Özetlerin altına özetle aynı dilde yazılan ve beş kelimeyi geçmeyecek anahtar kelimeler eklenmelidir.

Giriş

Materyal ve Metot

Bulgular

Tartışma ve Sonuç

Kaynaklar

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

gibi]. Kaynak numaraları (1, 2, 3, 4, 5 gibi) birbirini takip ediyorsa (1-5) şeklinde yazılmalıdır.

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

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

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

Kitap Bölümü: -Cade AR, Gump WS: The bispenols. "G F Reddish (ed): Antiseptics, Disinfectants an Fungicides", p319, Lea Febiger, Philedelphia, (1957).

Kendisi görülmeyen, bir başka yazıda site edilen yazılar kullanılmamaya çalışılmalı; mutlaka kullanılması gerekiyorsa yukarıdaki gibi kaynak verilmeli, tarihten sonra ("X" no'lu kaynaktan site edilmiştir.) diye yazılmalı ve "X" numaradaki kaynağın alındığı yazı veya kitap bulunmalıdır.

Yazı veya kitap bölümlerinde yalnız başlangıç sayfasının numarası verilmelidir. Yerli kitaplarda basımevinin değil, yayınlayan kuruluşun adı ve varsa yayın numarası kullanılmalıdır [İst Tıp Fak Yayın No. 20, İstanbul (1987) gibi].

13. Şekil, grafik ve kimyasal formüller çizilerek veya taranarak diskete kaydedilip makale ile birlikte gönderilmelidir. Fotoğraflar, parlak fotoğraf kağıdına siyah-beyaz ya da renkli ve net basılmış olmalıdır. Tüm fotoğraflar da taranıp disket ya da CD içerisinde yazıya eklenmelidir. Şekil grafik ve fotoğrafların arkasına yumuşak bir kurşun kalem ya da sabit (permanent) kalemle yazar adı, makale başlığı ve şekil numarası yazılıp ayrı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir. Şekil ve fotoğraf altı yazılar Şekil 1 ... diye numaralanıp sıralanmalıdır. Şekillerde ölçü önemli ise üzerine cm. veya mm'yi gösteren bir ölçek çizgisi konmalıdır.
14. Yazılarla birlikte IBM uyumlu bilgisayarlarda en az MS Word 6.0 ya da Open Office ile "Times" ya da tam karşılığı bir fontta 12 punto ile iki aralıklı olarak yazılıp kaydedilen bir kopyanın disket ya da CD ile verilmesi de gerekmektedir.

15. Dergiye gönderilen yazılar yayınlansın veya yayınlanmasın iade edilmez.

16. Dergiye gelen yazılar yayın kurulunun belirleyeceği diğer üniversitelerden en az iki öğretim üyesine gönderilip incelettirildikten (gerekirse gerekli düzeltmeler yapıp "Yayınlanabilir" raporu alındıktan) sonra yayınlanır.

17. Dergiye yayınlanmak üzere gönderilen yazılardan, derginin maliyeti belirlendikten sonra sayfa başına düşen ücret talep edilir. Ücret, (yazarlara) bildirilen hesaba yatırılıp banka dekontu gönderilmelidir.

18. Yazılar yazının sonunda belirtilen adrese gönderilmelidir.

19. Dergimizde yayınlanacak her yazı için yazarın yayın hakkı devrini dergimize verdiğine dair bir belge yazı ile birlikte gönderilmelidir. (Belgenin bir örneği dergide verilmiştir.)

20. Deney hayvanı üzerinde yapılan çalışmalarda yazı ile birlikte "Yerel Etik Kurul Onayı" gönderilmelidir.

Öğr. Gör. Hasan B. ESGÜN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Dergi Editör Yardımcısı

65080 - VAN

Telefon : + 90 432 225 1269

Faks : + 90 432 225 1268

AOH : + 90 533 474 9958

E-mail : hesgun@yyu.edu.tr

İÇİNDEKİLER (Contents)

KANGAL IRKI KÖPEK YAVRULARINDA ANTEBRACHIUM'A AİT BÜYÜME PLAKLARININ KAPANMA SÜRELERİNİN RADYOLOJİK OLARAK BELİRLENMESİ (DOKTORA TEZ ÖZETİ) (SUMMARY PhD THESIS) Ramazan GÖNENÇİ, Rauf YÜCEL.....	7
KÖPEKLERDE OMUZ EKLEMİ OSTEOCHONDRİTİS DİSSECANSIN SAĞALTIMINDA SUBCONDRA L OTOGREFT KULLANILMASI VE SONUÇLARI (DENEYSEL ÇALIŞMA) THE USAGE OF SUBCONDRA L OTOGREFT AND ITS RESULTS IN EXPERIMENTALLY INDUCED OSTEOCHONDRİTİS DİSSECANS IN SHOULDER JOINT IN DOGS (EXPERIMENTAL STUDY) İsmail ALKAN, Loğman ASLAN, Musa GENÇCELEP, Bahtiyar BAKIR, Hayati YÜKSEL.....	22
NİTRİK OKSİT'İN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖNEMİ (DERLEME) BIOLOGICAL ACTIVITY AND SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE (COMPILED STUDY) Ayşegül BİLDİK	27
POLİSİTEMI (DERLEME) POLYCYTHEMIA (COMPILED STUDY) Ebubekir CEYLAN.....	33
SERUM SIALİK ASİT, LİPİD-BİNDİRİLMİŞ SIALİK ASİT DÜZEYLERİ VE SERUM SIALİK ASİT LİPİD-BİNDİRİLMİŞ SIALİK ASİT DÜZEYLERİ (ARAŞTIRMA) DOĞAL KRONİK <i>FASCIOLA HEPATICA</i> 'LI KOYUNLARDA SERUM SIALİK ASİT SERUM LİPİD-BİNDİRİLMİŞ SIALİK ASİT DÜZEYLERİ (ARAŞTIRMA) Handan MERT, Süleyman KOZAT, Suat EKİN, Nihat MERT, İbrahim YÖRÜK	40
VAN'DA SATIŞA SUNULAN IZGARALIK ETLERİN HİJYENİK KALİTESİ (MAKALE) HYGIENIC QUALITY ON THE GRILLED MEAT MARKETED IN VAN (ARTICLE) Emrullah SAĞUN, Özgür İŞLEYİCİ, Yakup Can SANCAK, Mustafa ALIŞARLI.....	47
VAN'DAKİ ASKERİ KÖPEKLERDE BRUSELLOZİSİN YAYGINLIĞININ ARAŞTIRILMASI (MAKALE) THE INCIDENCE OF CANINE BRUCELLOSIS IN MILITARY DOGS IN VAN (ARTICLE) Ebubekir Ceylan, Mustafa Berktaş, Zahid Ağaoğlu.....	55
GEViŞ GETİREN HAYVANLARDA İZ ELEMENTLERİN ÖNEMİ, GEREKLİLİĞİ VE NOKSANLIKLARININ ETKİLERİ (DERLEME) IMPORTANCE, NECESSITY AND THE EFFECTS OF DEFICIENCIES OF TRACE ELEMENTS IN RUMINANTS (COMPILED STUDY) Süleyman KOZAT.....	58
SİGARA İÇEN ERKEKLERDE ARTERİYAL KAN BASINCI, KALP ATIM SAYISI VE EKG DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN BELİRLENMESİ (YÜKSEK LİSANS TEZ ÖZETİ) THE INVESTIGATION OF CHANGES ON THE BLOOD PRESSURE, HEART RATE AND ECG VALUES OF SMOKER MEN (SUMMARY MASTER THESIS) Bahattin BULDUK, Dide KILIÇALP	68

KANGAL IRKI KÖPEK YAVRULARINDA ANTEBRACHIUM'A
AIT BÜYÜME PLAKLARININ KAPANMA SÜRELERİNİN RADYOLOJİK OLARAK
BELİRLENMESİ *

Ramazan GÖNENCİ **

Rauf YÜCEL ***

ÖZET

Sunulan bu çalışmada, Kangal ırkı köpek yavrularında antebrachium'a ait büyüme plaklarının kapanma sürelerinin radyolojik olarak belirlenmesi planlandı. Bu amaçla, 2. ile 13. aylar arasındaki 31'i erkek, 24'ü dişi toplam 55 Kangal yavrusuna ait 125 adet röntgen filmi değerlendirildi. Radyolojik incelemeler sonucunda, proksimal ulnar büyüme plağının ortalama 8.1 ayda; distal ulnar büyüme plağı ile proksimal ve distal radial büyüme plaklarının ort. 11 ayda kapandığı gözlemlendi. Buna göre; ulna apofizinin erken, diğer üç büyüme plağının geç ve eş zamanlı kapandığı gözlemlendi. Bu yargı, özellikle ırka spesifik çalışmaları desteklemektedir. Bu çalışmayla elde edilen verilerin, Kangal ırkı köpek yavrularında büyüme plaklarının kapanma aşamalarının izlenmesinde, bunların erken ya da geç kapanması sonucu ortaya çıkabilecek ortopedik bozuklukların önceden belirlenmesinde yararlı olabileceği ve bundan böyle yapılacak benzeri çalışmalara ışık tutabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

This study has been planned to radiologically determine the closure times of the growth plates in the antebrachium of Kangal puppies. For this purpose, 125 x-ray films belonging to a total of 55 Kangal puppies between the ages of 2 to 13 months old, of which 31 were male and 24 were female, were assessed. At the end of radiological measurements, it was seen that the proximal ulna growth plate closed in a mean of 8.1 months and that the distal ulna growth plate and the proximal and distal growth plates of the radius closed in a mean of 11 months. According to this, it was observed that the closure of the apophysis of the ulna was early and that the closure of the other 3 growth plates was late and happened at the same time. This judgement supports studies especially specific to breeds. It has been decided that the data obtained in this study may help in monitoring closure degrees of growth plates in Kangal puppies and in determining at an early stage possible orthopaedic disorders caused by early or late closure of these growth plates and so enlighten similar future studies.

* Aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir.

** Araş. Gör. Dr. , Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı

*** Prof. Dr. , İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı

GİRİŞ

Uzun kemiklerin biçimleri ve iç yapıları, çok spesifik olayların bir düzen içerisinde birbirini izlemesiyle gelişip şekillenir. Bu gelişme, embriyo döneminde başlar ve doğuma kadar primer kemikleşme dönemi tamamlanır. Doğumu takiben sekonder kemikleşme dönemi devreye girer ve hayvanın erginleşmesine kadar olan dönemdeki kemik büyümesinden de büyüme plakları sorumludur (1, 2, 3, 4, 5).

Büyüme plakları, uzun kemiklerin epifizi ile diafizi arasında enlemesine uzanan, birbirleriyle uyum içinde çalışan ve endokondral kemikleşme ile kemiklerin uzunluğuna büyümesini sağlayan özelleşmiş dokulardır (6). Postnatal büyüme tamamlanıncaya kadar varlığını sürdüren bu plaklar, daha sonra kemikleşirler. Büyüme plakları; physis, metafizer büyüme plağı, epifiz plağı, epifizer kırıktrak ve epifizer disk gibi isimler de alır (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Köpeklerde, uzun kemiklerin gelişimi ve büyüme plaklarının kapanması ile ilgili radyolojik çalışmalar; 1948-1965 yılları arasında, yoğun bir şekilde devam etmiştir (16, 17, 18, 19). Hare (17), Smith (18) ve Chapman (19) ırka spesifik çalışma yapmışlardır.

Büyüme plakları fonksiyonel olarak interstisyel büyüme bölgesi (rezerv bölgesi, üreme bölgesi ve büyüme bölgesi), kemikleşmeye hazırlık bölgesi ve kemikleşme bölgesi olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Rezerv bölgesi, lipid ve diğer besleyici maddelerin depolanıp, rezerv olarak tutulduğu ve osteojenik hücrelerin saklandığı bir kuşaktır. Üreme bölgesi, aktif ve kontrollü hücre çoğalması ile matriks (hücreler arası madde) üretiminin olduğu bölgedir. Büyüme bölgesi, kondrositlerin Ca ve besleyici maddeleri içine alarak, kontrollü bir şekilde genişleyip, olgunlaştığı bölgedir. Kemikleşmeye hazırlık bölgesinde ise üç aktivite gözlenir. Kırıktrak mineralizasyonu, vasküler invazyon ve mineralize olmuş veya olmamış kırıktrağın rezorpsiyonu. Kemikleşme bölgesinde, kondroblastlar mineralize longitudinal septumu rezorbe ettikten sonra, osteoblastlar matriks septumları üzerine, işlenmiş kemiği (osteoid) yığmaya başlayarak, primer spongioza ve sekonder spongioza'yı oluştururlar. Oluşan bu metafiz, ağırlık taşımamın fizyolojik baskısı ve piezoelektrik etkiye bağlı olarak, diafizden yoğun kortikal kemiğine dönüşür. Bu dinamik işlem, endokondral ossifikasyon olarak bilinir ve kemiğin longitudinal büyümesinden sorumludur. Bu koordineli olayların kontrolünde büyüme hormonunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2, 3, 4, 5, 6, 20, 21).

Yavrularda fiziksel olgunlaşma; kilo, boy ve iskelet gelişimi ile belirlenebilir. Kilo ve boy, fazla değişkenliği

uğradığından, iskelet gelişimi bu konuda en iyi göstergedir. Böylece olgunlaşma, kırıktraktan kemiğe dönüşüm süreci olarak tanımlanabilir (19, 22).

Büyüme plaklarının kapanma zamanları; kemiklere, hayvanın ırkına, türüne ve cüsesine göre değişir. Uzun kemiklere ait büyüme plaklarının kapanma süreleri birbirinden farklıdır. Köpek ırklarında da kapanma süreleri arasında farklılık vardır. Küçük ırklar büyük ırklardan daha erken olgunlaşır. Köpeklerde, bulunduğu yere bağlı olarak, büyüme plaklarının kapanma süreleri 7.-15. aylar arasında değişir (Tablo 1). Hayvan türleri arasında da benzer bir tablo sergilenmektedir (3, 10, 17, 18, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

Uzun kemikler büyüme plaklarının faaliyetleri sonucu uzarlar ve periostal apozisyonla (yapım) genişlerler. Plaklar kapanınca büyüme sona erer. Bundan sonra kemik, boyuna uzayamaz ama enine büyüyebilir. Kemik sentezi ve yıkımı, sadece büyüyen kemiklerde olmayıp, yetişkinlerde de hızını oldukça azaltarak yaşam boyu devam eder (2)

Büyüme plaklarının kapanması üzerine; travmalar, bazı hormonlar (büyüme hormonu, parathormon, kalsitonin, tiroksin, cinsiyet hormonları), beslenme (protein, mineral ve vitaminler), genetik (chondrodysplasia, achondroplasia gibi), hayvanın cinsiyeti ve radyasyon gibi bazı faktörler etkili olmaktadır (2, 3, 7, 11, 20, 21, 22, 29, 30, 31, 32).

Büyüme plaklarını etkileyen en önemli faktör travmadır. Travmalar, çoğu kez büyüme plaklarının erken kapanmasına ya da kırıklara neden olurlar. Travma sonrası bölgenin kanla beslenmesi engellenebilir ve buna bağlı olarak hücre nekrozu ya da kondrositlerin doğrudan yıkımlanması gözlenebilir (10, 20, 29, 30).

Radyolojik değerlendirme; sekonder ossifikasyon merkezlerinin görünüşü ve büyüme plağının kapanma aşamalarını belirlemede etkili bir yöntemdir. Büyüme plaklarının kapanması, epifiz- metafiz sınırındaki radyolüsent çizginin yerini, radyodens bir çizgiye bırakmasıyla tamamlanır. Kemiğin büyüme aşamalarını saptamada, radyografik belirleyicilerin kullanımı önemli bir yer tutar. Smith ve ark., taylarda radius ve ulna üzerine radyografik belirleyiciler vidalamak ve periyodik olarak lateral pozisyonda radyografi çekmek sureti ile radius ve ulnanın büyümesini takip ettiklerini belirtmektedirler. Asimus ve ark. koyunlarda radiusun her bir büyüme plağındaki büyüme oranını, plağın alt ve üst bölgesine pin yerleştirerek hesaplamışlardır. Ayrıca, belirleyicilerin kullanımından sonra, biplanar radyografinin büyüme oranını saptamak için doğru ve kesin bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (26, 27, 33, 34, 35).

Büyüme plaklarına isabet eden herhangi bir hasar,

humerus gibi tek bir kemikte oluşursa kısalmaya neden olur. Oluşan deformite, genellikle minimal düzeydedir ve subklinik seyredir. Etki antebraçium gibi iki kemikli dokuda olursa, angular deformiteye ve ilgili eklemlerde çeşitli bozukluklara yol açar. Ayrıca köpeklerde vücut ağırlığının daha çoğu (%58-60) ön bacaklara bindiği için, buralarda ortopedik lezyonların insidansı daha yaygındır. Büyüme plaklarının kapanma bozukluklarına ilişkin deformiteler, en çok radius ve ulnada görülmektedir (1, 8, 10, 15, 30).

Premature kapanma en çok distal ulnar büyüme plağında görülür. Köpeklerde distal ulna büyüme plağının konik şekilde olması, onu kompresif yaralanmaya karşı duyarlı kılar. Bu durum, erken kapanmaya yol açar ve sağlam ön bacağa oranla lezyonlu bacak kısa kalır. Zamanla radius öne ve mediale doğru bir yay gibi kıvrılır (radius curvus). Bu da karpal eklemin dışı doğru açılmasına (carpal valgus) ve ayağın eksternal rotasyonuna yol açar. Böylece humero-ulnar ve karpal eklemlerde subluxation gelişir. Radius büyümeye devam ettikçe, bir süre sonra radius ve ulnanın uyumlu ağırlık taşıma işlevi ortadan kalkarak, dejeneratif eklem hastalığı şekillenir. Yaşı 5-6 aylığı geçmemiş hayvanlarda, karpal valgus açısı 25 derecenin altında ise "parsiyel ulnar ostektomi" en çok önerilen sağıltım yöntemidir. Gelişimini tamamlamış köpeklerde sağıltım, düzeltme osteotomileriyle yapılır. Bu amaçla ulna ve radiusa açık kama (oblik), kapalı kama (cuneiform) ve transversal osteotomiler uygulanabilir. Osteotomileri takiben yapılacak fiksasyon ya eksternal fiksatörler ya da plaka uygulaması ile gerçekleştirilir (3, 10, 20, 29, 30, 36).

Proksimal radius büyüme plağının prematüre kapanması çok nadir görülür. Bu bölgedeki erken kapanma, genellikle simetrik ve bu nedenle angular deformite oluşmamaktadır. Bu durum sadece radiusun kısa kalmasına neden olarak, dirsek ekleminde kademeleşmeye yol açar. Hayvanın hızlı büyüme döneminde, radiusun orta diafizinde yapılan ostektomi ile bacağın kısalığı sağıltılmaya çalışılır ve boşluğa otojen yağ grefti konur. Eğer kapanma, gelişimini tamamlamış bir hayvanda şekillenirse, eksternal fiksatör veya plaka kullanarak, radiusun uzatılması gerekir (3, 29, 30, 36).

Distal radial büyüme plağındaki erken kapanma, genellikle direkt travmaya bağlıdır. Kapanma, yarım ya da tam olabilir. En sık karşılaşılan durum, lateral asimetric kapanmadır. Medial yüzde devam eden büyüme; ayağın eksternal rotasyonuna, radiusun medial epikondilusunun deformasyonuna ve karpal valgus deformitesine neden olur. Tam simetrik kapanmada ise kısalma görülür. Ulna büyümeye devam ettikçe, dirsek ekleminde subluxation ve dejeneratif eklem hastalığı gelişir. Simetrik kapanmalarda, hasta henüz erginleşmemiş ve erken tanı konulmuş ise, radius diafizinin ostektomisi en uygun sağıltım şeklidir. Yine boş kalan bölgeye otojen yağ grefti konmalıdır. Parsiyel kapanmada sağıltım olarak, açık tarafın zımbalanması tekniği uygulanır. Bu teknik deformiteyi düzeltebilir, ancak kemik uzunluğu üzerinde olumsuz etki yapar. Başka bir sağıltım tekniği de, plağın kapanmış kısmının rezeksiyonu ve boşluğun otojen yağ grefti ile doldurulmasıdır (3, 12, 20, 29, 30, 36).

Tablo.1 : Bazı köpek ırklarında büyüme plaklarının kapanma süreleri

KEMİK	BÜYÜME PLAĞI	COLIE + MELEZ (AY)	BEAGLE (GÜN)	GREYHOUND (HAFTA)
HUMERUS	PROKSİMAL	10-12	236-310	59
	DİSTAL	8	138-236	33
ULNA	PROKSİMAL	8-10	187-222	37
	DİSTAL	10-12	222-250	47
RADIUS	PROKSİMAL	9	222-250	47
	DİSTAL	10-12	222-250	47
FEMUR	PROKSİMAL	-	228-250	45
	DİSTAL	-	208-264	47
TİBİA	PROKSİMAL	-	222-264	59
	DİSTAL	-	222-250	47
FİBULA	PROKSİMAL	-	222-250	51
	DİSTAL	-	222-250	47

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın materyalini; 01.01.1997 - 31.12.1998 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine değişik amaçlarla getirilen 32 adet büyüme çağındaki Kangal köpeği ile, Gemlik Askeri Veteriner Okulu ve Eğt. Mrk. Komutanlığında yetiştirilen 23 adet Kangal yavrusu oluşturdu. Çalışmanın amacı, Kangal köpeklerinde antebrachiumdaki büyüme plaklarının kapanma sürelerini radyolojik olarak belirlemek olduğu için, değişik zaman dilimleri içerisinde toplam 55 olguda 125 adet röntgen çekimi gerçekleştirildi. Röntgen çekimi sırasında sedasyon gerektiğinde, 23,32 mg/10 kg dozunda, im Rompun (Xylazine hydrochloride 23,32 mg/ml, Bayer) kullanıldı.

Radyolojik çekimlerden önce, geniş bir anemnez alınarak, ön bacaklar ortopedik bir bozukluk olup olmadığı yönünden, fiziksel olarak muayene edildi. Röntgen çekimine izin vermeyenlere, sedasyon uygulandı. Radyolojik muayene için, antebrachium bölgelerinin, dirsek ve karpal eklemleri içine alacak şekilde, uygun boyutta kasetler kullanılarak, AP ve ML pozisyonunda, bilateral filmleri çekildi. Vet. Fakültesine getirilen olgularda, bir sonraki çekimler için randevu verildi, ancak çoğu olguda planlanan çekim tekrarları gerçekleştirilemedi. Oysa Gemlik Askeri Vet. Okulundaki çekimlere, periyodik olarak 6 kez gidildi ve büyüme çağındaki mevcut hayvanların tamamında, radyolojik kontroller gerçekleştirildi. Böylece; radyolojik değerlendirmeye alınan 55 olgunun 5'inde 6, 3'ünde 5, 2'sinde 4, 8'inde 3, 11'inde 2 ve 26'sında da tek çekim yapılabildi.

Her röntgen çekiminden sonra, hayvanların canlı ağırlıkları, cinsiyetleri ve o günkü yaşları kayıt altına alındı. Ayrıca radius ve ulnanın uzunlukları, negatoskop üzerinde, cetvel kullanılarak metrik olarak ölçüldü. Radyolojik değerlendirmede; özellikle 2. ayda sekonder ossifikasyon merkezlerinin görünümü ve şekli, radius büyüme plaklarının genişliği, physisteki kemikleşmenin başlangıcı ve kapanmanın tamamlandığı zaman, kemiğin uzunlamasına gelişimi ve gözlenen lezyonlar dikkate alındı.

BULGULAR

Sunulan bu çalışmada; İstanbul ve yöresinden getirilen 32 köpeğe ait 63 röntgen filmi ile Gemlik Askeri Veteriner Okulu kliniklerinde 27.02.1998 17.06.1998 tarihleri arasında çekilen 23 yavru köpeğe ilişkin 62 olmak üzere, toplam 125 röntgen filmi değerlendirildi. Yapılan bu röntgen çekimlerinin; 14 tanesi 2. aylık (30-60 gün), 11 tanesi 3. aylık (61-90 gün), 12 tanesi 4. aylık (91-120 gün), 14 tanesi 5. aylık (121-150 gün), 10 tanesi 6. aylık (151-180

gün), 8 tanesi 7. aylık (181-210 gün), 5 tanesi 8. aylık (211-240 gün), 6 tanesi 9. aylık (241-270 gün), 12 tanesi 10. aylık (271-300 gün), 11 tanesi 11. aylık (301-330 gün), 15 tanesi 12. aylık (331-360 gün) ve 7 tanesi de 13. aylık (361-390 gün) olgularda idi.

Ulnanın proksimaline ait büyüme plağının kapanması; erkeklerde en erken 214, en geç 279, ort. 253 gün (8.4 ay), dişilerde en erken 175, en geç 307, ort. 232 gün (7.8 ay); ulnanın distaline ait büyüme plağı, erkeklerde en erken 279, en geç 372, ort. 336 gün (11.2 ay), dişilerde en erken 279, en geç 369, ort. 324 gün (10.8 ay); proksimal radial büyüme plağı erkeklerde en erken 279, en geç 372, ort. 336 gün (11.2 ay), dişilerde en erken 279, en geç 352, ort. 322 gün (10.8 ay) ve distal radial büyüme plağı erkeklerde en erken 279, en geç 372, ort. 336 gün (11.2 ay), dişilerde en erken 279, en geç 369, ort. 324 gün (10.8 ay) olarak gözlemlenmiştir. Eğer total olarak değerlendirme yapılırsa, proksimal ulnar büyüme plağı ort. 244 günde (8.1 ay) (Resim 6, 7), distal ulnar büyüme plağı ort. 332 günde (11 ay) (Resim 8, 9, 10), proksimal radial büyüme plağı ort. 331 günde (11 ay) (Resim 8, 9, 10) ve distal radial büyüme plağı ortalama 332 günde (11 ay) (Resim 8, 9, 10) kapanmıştır (Tablo 2).

Radius ve ulnanın uzunlukları, yaşlara ve cinsiyet gruplarına göre ölçülüp, değerlendirildi. Buna göre; erkeklerde radius ve ulnanın uzunluğu, aynı yaş gurubundaki dişilerden daha fazla bulunmuştur. Bu fark radiusta, ortalama 1.18 cm, ulnada 1.34 cm olarak belirlenmiştir. Ancak bu uzunluk farkı, 3. aydan itibaren kendini göstermeye başlamıştır. Büyüme plaklarının kapanmasıyla radius ve ulnanın uzunlamasına büyümesi de sona ermiştir. Ayrıca 2. aydaki yavrularda ulna, radiustan yaklaşık 1.4 cm uzun iken, köpekler erginleşince bu fark, ortalama 4.1 cm. ye kadar ulaşmaktadır.

Erkek köpek yavrularının 4. aydan sonra ağırlıkları dişilere göre artmaya başlanmakta ve yaş ilerledikçe, bu artış periyodik olarak devam etmektedir. Olgunlaşmasını tamamlayan erkek Kangal köpekler ort. 37,5 kg, dişiler yaklaşık 33 kg canlı ağırlığa ulaşmıştır.

İki batından doğmuş 6 adet 44 ve 7 adet 45 günlük toplam 13 yavrunun 8'inde, proksimal ulnar sekonder kemikleşme merkezi henüz gelişmemişken, 5'inde (2'si 44, 3'ü 45 günlük) nokta şeklinde sekonder ossifikasyon merkezi saptanmıştır. Oysa diğer üç epifiz, aynı çekimde gelişiminin hemen hemen yarısını tamamlamış olarak gözlenmiştir (Resim 1, 2).

Tablo 2 : Kangal ırkı köpek yavrularında antebraçium büyüme plaklarının kapanma süreleri

KEMİK	BÜYÜME PLAĞI	Min. (gün)		Max. (gün)		Ort. (gün)		Ort. (ay)		Total	
		E	D	E	D	E	D	E	D	Gün	ay
Radius	Proksimal	279	279	372	352	336	322	11.2	10.8	331	11
	Distal	279	279	372	369	336	324	11.2	10.8	332	11
Ulna	Proksimal	214	275	279	307	253	232	8.4	7.8	244	8.1
	Distal	279	279	372	369	336	324	11.2	10.8	332	11

Processus anconeus'a ait plağın 113-146 günleri arasında kapandığı belirlenmiş ve bu yaşlardan büyük olan hiçbir olguda, ayrık proc. anconeus'a rastlanmamıştır. (Resim 3, 4, 5).

On ikinci ayda büyüme plakları bütün olgularda kapanırken, sadece 13 aylık bir olguda gecikmiş endokondral ossifikasyon saptanmıştır. Bu olguda proksimal ulna büyüme plağı hariç diğer büyüme plakları henüz kapanmamış, ancak kemik uzunlukları bir önceki çekim ile aynı kalmıştır. Başka bir olguda da Hypertrophic Osteodystrophy (HOD) görülmüş ve plaklar normal süresi içinde kapanmıştır (Resim 11, 12).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada konu edilen Kangal yavrularının aylara göre yaş ortalaması değerlendirildiğinde, canlı ağırlığın yaş tayininde belirleyici bir faktör olmadığı açıkça görülmüştür. Gökmen (22), canlı ağırlığın çok değişkenlik gösterdiğini ve özellikle beslenme ile değişime çabuk uğradığını, bu yüzden büyümeyi belirlemek için böyle bir ölçümden yararlanılamayacağını belirtmiştir. Bu çalışma yürütülürken, ağırlık ölçümleri yapılan yavrular arasında çok büyük farklar olduğu gözlemlenmiştir.

İrk standartları incelenirken verilen değerlerden biri de hayvanın cidago yüksekliğidir (37, 38). Cidago

yüksekliğini oluşturan başlıca öge, ekstremite kemiklerinin uzunluğudur. Bu bağlamda, radius ve ulnanın uzunlukları da ölçülmüş ve değerlendirilmeye çalışılmıştır. Kimi ölçümlerde, bir sonraki uzunluk ortalamasının bir öncekine çok yakın çıkabildiğini ortaya koyan bu çalışma, boy uzunluğunun da canlı ağırlık gibi fazla değişkenlik gösterdiğini belirten Gökmen (22)'in görüşü ile örtüşmektedir. Dolayısıyla radius ve ulnanın uzunluğu, yaş tayininde belirleyici bir faktör olarak görülmemelidir.

Radius ve ulnadaki uzamanın aylara göre seyri, büyüme hızı hakkında bizi kesin bir yargıya götürmemiştir. Bunun, aynı yaş grubundaki aynı cinsiyete sahip bireylerin bile uzunluklarında çok büyük farkların olması, her grupta yeterli sayıda erkek ya da dişi olgunun bulunmaması ve radyolojik çekimlerin düzensiz olmasından kaynaklandığı kanısındayız.

Radius ve ulnanın büyüme plakları kapandıktan sonraki röntgen çekimlerinde, bu iki kemiğe ait uzunlukta hiçbir artış gözlenmemiştir. Zaten, physislerin kapanmasından sonra, kemiklerde enine büyümenin olacağı belirtilmektedir (2).

Ağırlık ve uzunluk, gelişim için bir kriter olarak pek kabul edilmezken, kıkırdaktan kemiğe dönüştürme sürecini

gösteren erginleşme, büyümeyi tanımlayan en belirleyici göstergedir. Bu erginleşme; pre-natal olarak diafizlerin kemikleşmesi ve post-natal olarak da epifiz ile apofizlerin kemikleşmesi ile büyüme plaklarının kapanması sürecidir.

Post-natal dönemde ilk önemli gelişme, sekonder kemikleşme merkezlerinin görülmesi ve gelişimidir. Yani epifiz ve apofizlerin şekillenmesidir. Sekonder kemikleşme merkezlerinin görülmesi, hayvanların ırkına ve türüne bağlı olduğu gibi, bireylerdeki her bir epifiz ve apofizin de ilk görülme zamanları farklı farklıdır (17, 19, 23).

Hare (17) yaptığı çalışmada, proksimal radial epifizde kemikleşme merkezinin 3-5. haftada, distal radial epifizde 2-4. haftada, ulna apofizinin ve distal ulnar epifizin kemikleşme merkezinin ise 2. ayda görüldüğü belirtilmiştir. Başka bir çalışmada Chapman (19), proksimal ve distal radial epifizde sekonder kemikleşme merkezinin ilk kez 25. günde, ulna apofizi ile distal epifizde 45. günde görüldüğünü belirtmiştir. Ayrıca kemikleşme merkezlerinin görülme zamanında ± 10 günlük bir fark ortaya çıktığını vurgulamıştır.

Sunulan bu çalışmada; 6'sı 44 ve 7'si 45 günlük 13 yavruda çekilen röntgen filmi, sekonder kemikleşme merkezi yönünden incelenmiş; yavruların 8'inde ulna apofizinde kemikleşme merkezi görülmezken, 5'inde (2'si 44, 3'ü 45 günlük) bunun nokta şeklinde görüldüğü saptanmıştır. Diğer üç epifiz incelendiğinde, bunların büyük oranda geliştiği görülmüştür. Bu durum, ulna apofizi açısından düşünülürse, Chapman ve Hare'in bulguları ile tam uyum göstermiştir. Ulnanın distal sekonder kemikleşme merkezi, Chapman'ın bulgularıyla uyum göstermezken, Hare'inki ile uyum gösterip göstermediği hususunda kesin bir kaniye varılamamıştır. Buradan, kemikleşme merkezinin yaklaşık 2. ayın başlarında görüldüğü varsayılırsa, adı geçenlerin bulgularıyla uyum gösterdiği, 1. ayın sonlarına doğru görüldüğü kabul edilirse uyum göstermediği düşünülebilir. Radiusa ilişkin her iki sekonder kemikleşme merkezi, gelişimini büyük ölçüde tamamladığı için, başlangıç noktasını saptamak mümkün olamadı.

Çoğu literatürde köpeklerle ilgili kapanma süreleri genellikle ırk ayrımı yapılmadan verilmiştir. Irka spesifik çalışmalar; Hare, Smith ve Chapman tarafından yapılmıştır (3, 17, 18, 19). Hare (17); İskoç Colie ve melez iki ırktan 8 köpek üzerinde radyolojik çekimler yaparak, ön ekstremitelerdeki bütün büyüme plaklarının kapanma zamanlarını saptamıştır. Çalışmasında; radiusun proksimaline ait büyüme plağının 9. ayda, ulnanınkinin 8-10. ayda, distal ulnar ve radial büyüme plaklarının da 10-12. aylarda kapandığını belirtmiştir. Smith (18), 28 adet tazıda, ön ve arka ekstremitelerdeki bütün büyüme plakları

kapanıncaya kadar çekimler yaparak, kapanma sürelerini tespit etmiştir. Buna göre proksimal ulnar büyüme plağı 37. haftada kapanırken, antebrachiumun diğer üç büyüme plağı 47. haftada kapanmıştır. Chapman (19); 7 adet Beagle ırkı köpekte, 1. günden başlayarak hayvanlar 2 haftalık oluncaya kadar 3 günde bir, 194 günlük oluncaya kadar haftada bir ve kapanma bitinceye kadar da 2 haftada bir röntgen çekimi gerçekleştirmiştir. Buna göre; ulna apofizi 187-222 günde kapanırken, distal ulnar büyüme plağı ile radiusa ait proksimal ve distal büyüme plakları 222-250 günde kapanmışlardır. Çalışmanın başlarındaki radyolojik bulgularda bireyler arasında çok az fark gözlenirken, yaş ilerledikçe bu farkın arttığı izlenmiştir.

Bu çalışmada; ulna apofizinin erkeklerde 8.4 , dişilerde 7.8 ayda ve distal ulnar büyüme plağı ile radiusa ait proksimal ve distal büyüme plaklarının erkeklerde 11.2 , dişilerde 10.8 ayda kapandıkları gözlemlenmiştir. Cinsiyet ayrımı yapılmadan bakıldığında, proksimal ulnar büyüme plağının ort. 8.1 ayda, diğer üç büyüme plağının ort. 11 ayda kapandıkları görülmüştür. Bu veri, Hare'in distal büyüme plakları ile proksimal ulnar büyüme plağının kapanma süreleriyle örtüşmektedir. Aynı durum, proksimal radial büyüme plağının kapanma süresi için geçerli değildir. Zira Hare (17)'e göre proksimal radial büyüme plağı 9. ayda kapanırken, bu çalışmada ort. 11 ayda kapanmaktadır.

Greyhoundlarla (tazı) Kangal ırkı köpeklerin antebrachium kemiklerine ait büyüme plaklarının kapanma süreleri birbiriyle kıyaslandığında (18), her iki ırkın tam bir uyum içinde oldukları gözlenmiştir. Oysa Beagle ırkı köpekler (19) adı geçen büyüme plaklarının kapanma süreleri bakımından Kangallarla bir benzerlik göstermemektedir. Zira Beagle'larda proksimal ulnar büyüme plağının bir ay, diğer üç büyüme plağının yaklaşık 3 ay kadar, daha erken kapandığı görülmektedir.

Irka spesifik yapılan çalışmalar (18, 19) irdelendiğinde; Greyhound ve Beagle ırkı köpeklerde ulna apofizinin erken, diğer üç büyüme plağının geç ve aynı zaman diliminde kapandığı görülmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler de ırka özgü olduğundan, benzer sonuçlar gözlemlendi. Ancak Hare'in sonuçları bu görüşü desteklememektedir. Zira çalışma, Colie ve melez iki farklı ırk karışımının sonuçlarıdır. Burada; proksimal büyüme plaklarının erken ve farklı, distal büyüme plaklarının geç ve eş zamanlı kapandığı belirtilmiştir (17). Sadece bir olguda 298. günde distal radial büyüme plağı açık diğerleri kapalı görülürken, bir sonraki röntgen çekiminde kapandığı gözlenmiştir. Yine bir olguda HOD görülmüş ancak büyüme plakları normal zamanlarında kapanmıştır. Yararlanılan literatürlerden sadece birinde (29), HOD'nin büyüme

plaklarını etkilediği belirtildiğinden, elde edilen bu veri; HOD'nin büyüme plakları üzerinde pek etkili olmadığı kanısını oluşturdu.

Sunulan bu çalışmada; cinsiyetin büyüme plaklarının kapanması üzerine etkisi, kesin olmamakla birlikte kısmen görülmüştür (Resim 13, 14). Zira genel olarak bakıldığında, erkek ve dişilerde kapanma sürelerinin birbiriyle uyum içinde oldukları gözlenir. Ancak ortalama olarak değerlendirildiğinde, dişilerin erkeklerden yaklaşık 0.4 ay daha erken erginleştiği ortaya çıkmaktadır. Bu konuda, literatürlerde (3, 17, 18, 19) cinsiyete göre her hangi bir dağılım yapılmamış ve cinsiyetin etkisi değerlendirilmemiştir. Burada sadece Hare (17), cinsiyetin kemikleşmede etkili olabileceğini bildirmiş ve Gökmen (22), insanlarda cinsiyetin iskelet olgunlaşma hızını etkilediğini, kadınlara ait kemiklerin erkeklerden daha erken olgunlaştığını vurgulamıştır. Yine koyunlarda yapılan bir çalışmada, metacarpus III'e ait büyüme plağının; erkeklerde 20. ayda, dişilerde 15. ayda kapandığı rapor edilmiştir (4).

Sağ ve sol büyüme plaklarının kapanma süreleri arasında bir fark olmadığı bazı literatürlerde (24, 35, 39) ifade edilmektedir. Bu çalışmada da bütün büyüme plakları simetrik olarak kapanmış ve radius-ulna genellikle aynı uzunlukta ölçülmüştür. Bazen sağ ve sol kemiklerin uzunlukları arasında 1-5 mm'lik farklar (çoğunda 1-2 mm) gözlenmiştir. Bu farkın; radyolojik çekimdeki olası bir hatadan kaynaklanacağı gibi, ortopedik bir bozukluğu bulunmadığı halde, plakların erken ya da geçici kapanmadan ileri gelebileceği düşünülmektedir. Kısalık durumlarında hayvanlar, eklem açılarını genişleterek bunu tolere ettikleri için, hekimin dikkatini çekmemiş olabilir. Bu konuda Asimus (35) radyolojik ölçümler ile gerçek ölçümler arasında % 8'e varabilen bir hatanın olabileceğini bildirmiştir.

Processus anconeus'a ait plağın, 112-140 gün arasında kapandığı bildirilmekte ve Alman Çoban köpeği gibi bazı ırklarda, ayrık anconeal process'in gözlendiği vurgulanmaktadır (40). Bu çalışmada adı geçen kıkırdağın 113-146 günler arasında kemikleştiği ve bundan daha büyük yaştaki hiç bir olguda ayrık processus anconeus'a rastlanmadığı gözlendi. Öztürk (40), Türk Çoban köpeklerinde proc. anconeus'un ulna diafizi ile birleşmesinde gecikme olmadığını vurgulamış ve bu görüş bu çalışma ile de desteklenmiştir.

Sonuç olarak denebilir ki; Kangal köpeklerinde antebrachiuma ilişkin büyüme plaklarının kapanma sürelerini standardize etme konusunda ideal sonuçlar; aynı koşullarda büyüyüp, düzenli beslenen ve iki aylıktan başlayıp, erginleşinceye kadar en az 15 günde bir ya da ayda bir,

periyodik röntgenleri çekilen olgulardan elde edilebilirdi. Ne var ki, İstanbul'un koşulları ve olgu temininde hasta sahiplerine bağımlı kalınması, ideal sonuçlara ulaşılmayı engellemiştir. Bu olumsuz koşullara karşın, elde edilen veriler, belli bir düzen içerisinde değerlendirilerek, bu ırka has bir standart yakalanmaya çabalandı. Dileğimiz, bu çalışmanın bundan böyle yapılacak başka araştırmalara ışık tutmasıdır.

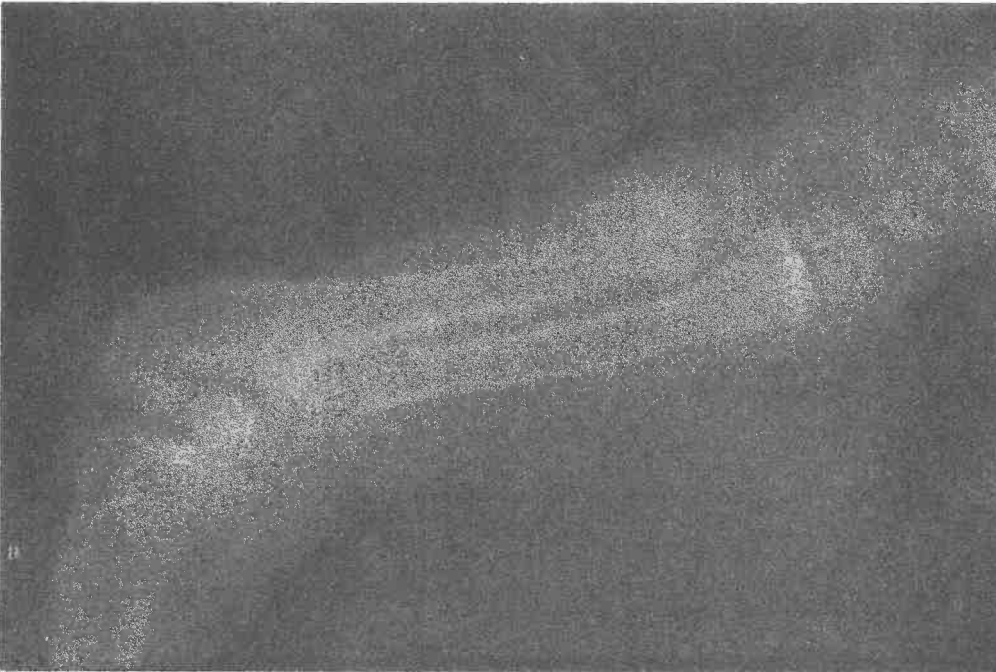
KAYNAKLAR

- 1 - Whittick, W.G. (1974): Canine Orthopedics. Lea Febiger. Philadelphia. London.
- 2- AYTEKİN, Y.(1993): Temel Histoloji. Barış Kitabevi. 179-191. Cerrahpaşa, İstanbul.
- 3 Whittick, W.G. (1990): Canine Orthopedics. Second edition. Lea Febiger. Philadelphia. London.
- 4- Oberbauer, A.M. (1985): Growth of Metacarpal Bones in Sheep :Plate Closure and Regulating Factors from Birth to Maturity. Thesis (Ph.D.). The Faculty of the Graduate School of Cornell University.
- 5 - Lerner, A.L. (1996): Influence of Mechanical Stresses on Normal Bone Growth in the Developing Femur. Thesis (Ph.D.). University of Michigan.
- 6 - Carl, T. ; Brighton, M.D. (1978): Structure and Function of the Growth Plate. Clinical Orthopaedics and Related Research. 136: 22-31.
- 7 Herron, A.J. (1993): Review of Bone Structure, Function, Metabolism and Growth. In: Disease Mechanism in Small Animal Surgery. Second edition. M. Joseph Bojrab. 644-648. Lea Febiger, Philadelphia. U.S.A.
- 8 -Aslanbey, D. (1990): Veteriner Ortopedi ve Travmatoloji. Maya Matbaacılık. Ankara.
- 9 Artan, M.E.(1988): Histoloji. İ.Ü. Fen Fakültesi Prof. Dr. Nazım Terzioğlu Basım Atölyesi. İstanbul.
- 10 - Colin, B. ; Carrig, B.V. (1983): Growth Abnormalities of the Canine Radius and Ulna. Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice. 13:1, 91113.
- 11- Prieur, W.D. (1989): Management of Growth Plate Injuries in Puppies and Kittens. Journal of Small Animal Practice. 30: 631-638.
- 12 Brian, J.(1993): Complications of Middiaphyseal Radial Ostectomy Performed for Treatment of Premature Closure of the Distal Radial Physis in two Dogs. J.A.V.M.A. 202:1, 97-100.
- 13 Robins, G.M.(1992): Orthopaedic Problems in the Growing Dog. XVII. WSAVA World Congress. Roma , Italia.
- 14 -Langensköld, A.(1993): Partial Closure of the Epiphyseal Plate. Clinical Orthopaedics and Related Research. 297: 4-6.
- 15 - Österman, K. (1994): Healing of Large Surgical Defects of the Epiphyseal Plate. Clinical Orthopaedics and Related Research. 300: 264-268.

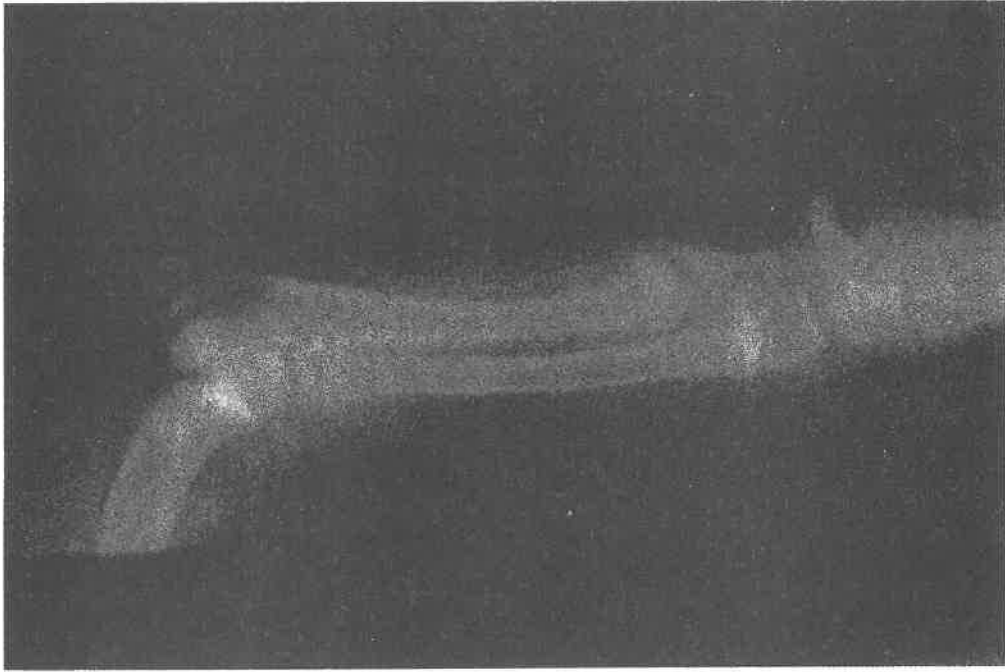
- 16 - Langenskiöld, A. ; Heikel, H.V.A.(1989): Rejuvenation of the Growth Plate. *Acta Anat.* 134: 113-123.
- 17 Hare, W.C.D. (1959): Radiographic Anatomy of the Canine Pectoral Limb. Part II. Developing Limb. *J.A.V.M.A.* 135:6, 305-310.
- 18 - Smith, R.N. ; Allcock, J. (1960): Epiphyseal Fusion in the Greyhound. *The Veterinary Record.* 72:5 , 75-79.
- 19 Chapman, W.L. (1965): Appearance of Ossification Centers and Epiphyseal Closures as Determined by Radiographic Techniques. *J.A.V.M.A.* 147:2 , 138-141.
- 20 Egger, E.L. (1993): Fractures of the Radius and Ulna. *Slatter-Textbook of Small Animal Surgery.* Second edition. Volume 2. Philadelphia.
- 21- Braden, T.D. (1993): Histophysiology of the Growth Plate and Growth Plate İnjuries. In: *Disease Mechanism in Small Animal Surgery.* Second edition. M. Joseph Bojrab. 1027-1041. Lea Febiger. Philadelphia.U.S.A.
- 22-Gökmen, E.(1990): Radyolojik Yaş Tayini. Prof. Nazım Terzioğlu Bas. Atölyesi. İstanbul.
- 23 - Ali, M.A. ; Saleh, A.S. (1993): Radiographic Determination of the Ossification Centers Appearance and its Closure in Long Bones of Rabbits. *Assiut Veterinary Medical Journal.* 29:58 ,198-206.
- 24 - Panchamukhi, B.G. , Patel, K.B. (1992): Anatomical Epiphyseal Closure Times in Thoracic Limb of Buffalo. *Indian Journal of Animal Sciences.* 62:4 , 324-327.
- 25 Jonek, J.E. (1985): Röntgenologische Untersuchung der Postnatalen Ossifikation und des Fugenschlusses an der Vordergliedmasse des Göttinger Miniaturschweines. Thesis (Ph.D.). Tierärztlichen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität München.
- 26-Antepioğlu, H.(1984): Saffkan Arap Taylarının Ön Bacak Kemiklerinde Epifizlerin Kaynaşma Zamanı Üzerinde İncelemeler. *A.Ü. Vet. Fak. Dergisi.* 31:1, 31-40. Ankara.
- 27 - Antepioğlu, H. (1984): Saffkan Arap Taylarının Arka Bacak Kemiklerinde Epifizlerin Kaynaşma Zamanı Üzerinde İncelemeler. *A.Ü. Vet. Fak. Dergisi.* 31:3, 594-603. Ankara.
- 28 Yiğit, M.F. (1998): Van Kedilerinde Epifiz Plaklarının Kapanma Sürelerinin Radyolojik Olarak Belirlenmesi Üzerine Çalışmalar. Doktora tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi. Van.
- 29 Weigel, J.P. (1987): Growth Deformities. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice.* 17:4, 905-921.
- 30- Chambers, J.N. (1993): Developmental and Congenital Problems of the Antebrachium and Adjacent Joints. . In: *Disease Mechanism in Small Animal Surgery.* Second edition. M. Joseph Bojrab. Second edition. 834-840. Lea Febiger. Philadelphia.U.S.A.
- 31- Nilsson, A. , Isgaard, J. (1986): Regulation by Growth Hormone of Number of Chondrocytes Containing IGF-1 in Rat Growth Plate. *Science Reports.* 233: 571-574.
- 32- Noyan, A.(1993): Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 8. baskı. Ankara.
- 33 - Todhunter, R.J. ; Zachos, T.A. (1997): Onset of Epiphyseal Mineralization and Growth Plate Closure in Radiographically Normal and Dysplastic Labrador Retrievers. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 210:10, 1458-1462.
- 34 - Conzemius, M.G. ; Smith, G.K. (1994): Analysis of Physeal Growth in Dogs, Using Biplanar Radiography. *American Journal of Veterinary Research.* 55:1, 22-27.
- 35 -Asimus, E. (1995): Growth of the Radius in Sheep. An Experimental Model for Monitoring Activity of the Growth Plates. *Revue Med. Vet.* 146:10, 681-688.
- 36 Fjeld, T. (1982): Surgical Correction of Angular Deformities in the Canine Radius and Ulna. XIV.Congress Proceedins. İstanbul , Turkey.
- 37 Özcan, M. , Yılmaz, A. (1997): Türk Çoban Köpeklerinin İrk özellikleri. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi.* 9:4, 18-22.
- 38 -Bakır, B. (1992): Sivas-Kangal Köpeklerinde Kalça Eklemine Displazi Açısından Klinik ve Radyolojik Değerlendirilmesi. Doktora tezi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
- 39 Panchamukhi, B.G. , Desai, M.C. (1990): Anatomical Epiphyseal Closure Times in Pelvic Limb of Buffalo. Gujarat Agricultural University, Sardar Krushinagar. Gujarat.
- 40 - Öztürk, A.(1994): Alman Kurt ve Türk Çoban (Kangal) İrk Köpeklerin Omuz ve Dirsek Eklemlerinde Osteochondrosis Lezyonlarının Dağılımının İncelenmesi. Yüksek Lisans tezi. Ankara.



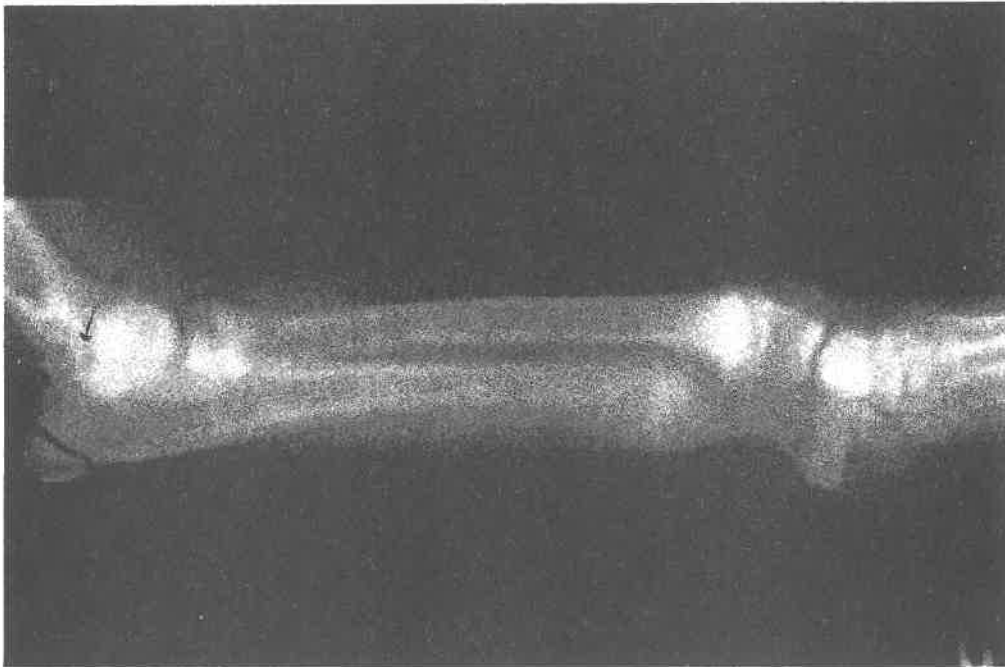
Resim 1. 45 günlük dişi bir olgu. Ulna apofizinde opakt görüntü.



Resim 2. 44 günlük erkek bir olgu.
Ulna apofizinde sekonder kemikleşme merkezi henüz görülüyor



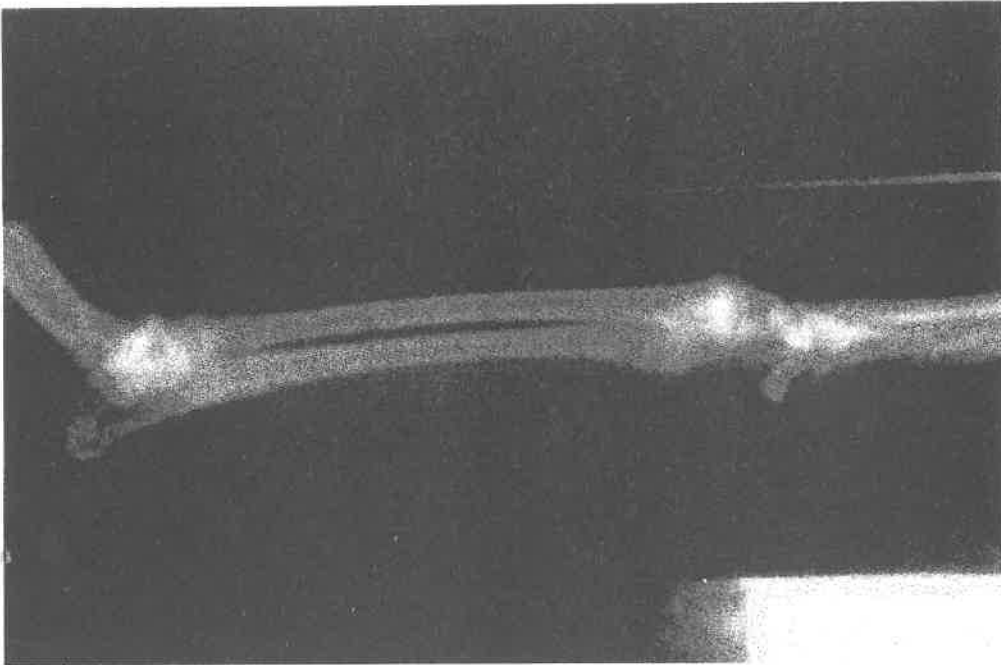
Resim 3. 75 günlük dişi bir olgu. Epifizler gelişimini hemen hemen tamamlamış.



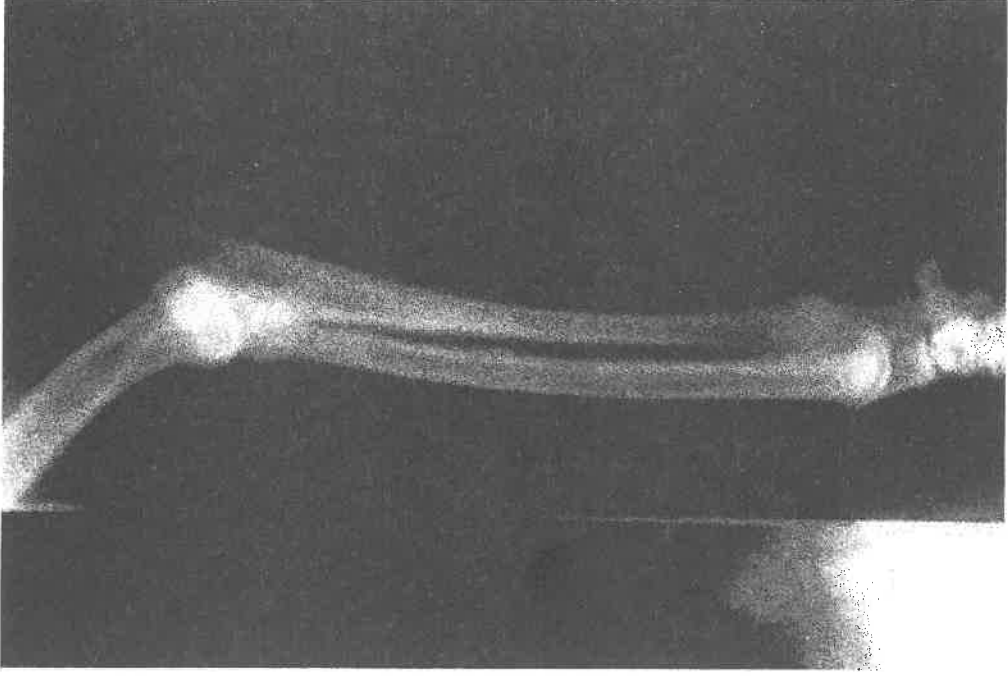
Resim 4. 115 günlük dişi bir olgu. Proc. anconeus açık.



Resim 5. 146 günlük dişi bir olgu. Proc. anconeus kapalı.

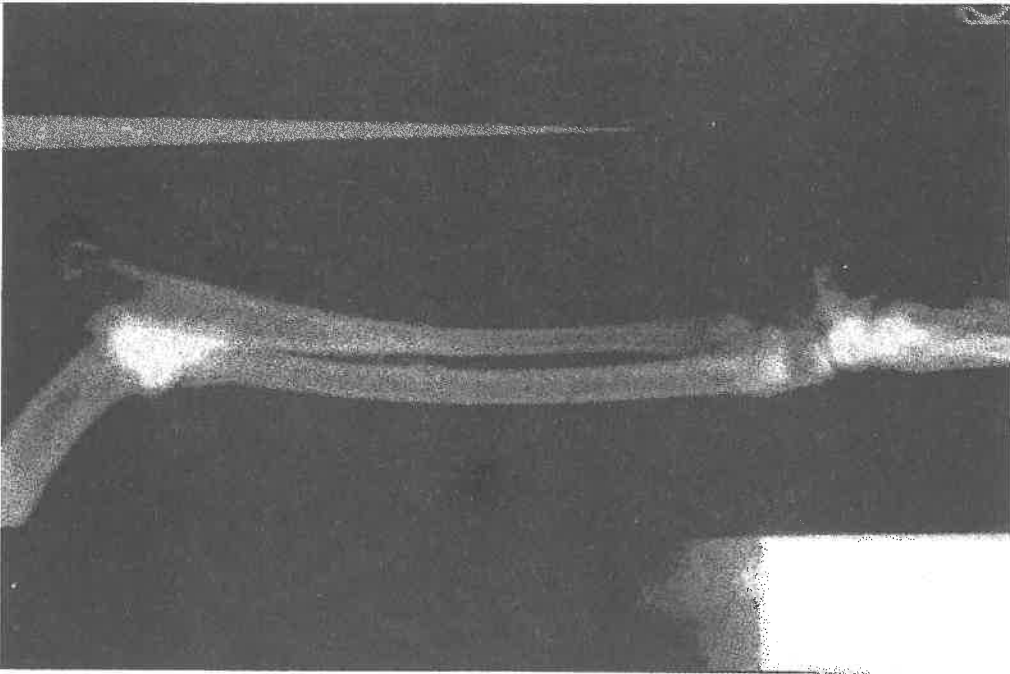


Resim 6. 232 günlük erkek bir olgu. Proksimal ulna büyüme plağı merkezde kapalı.



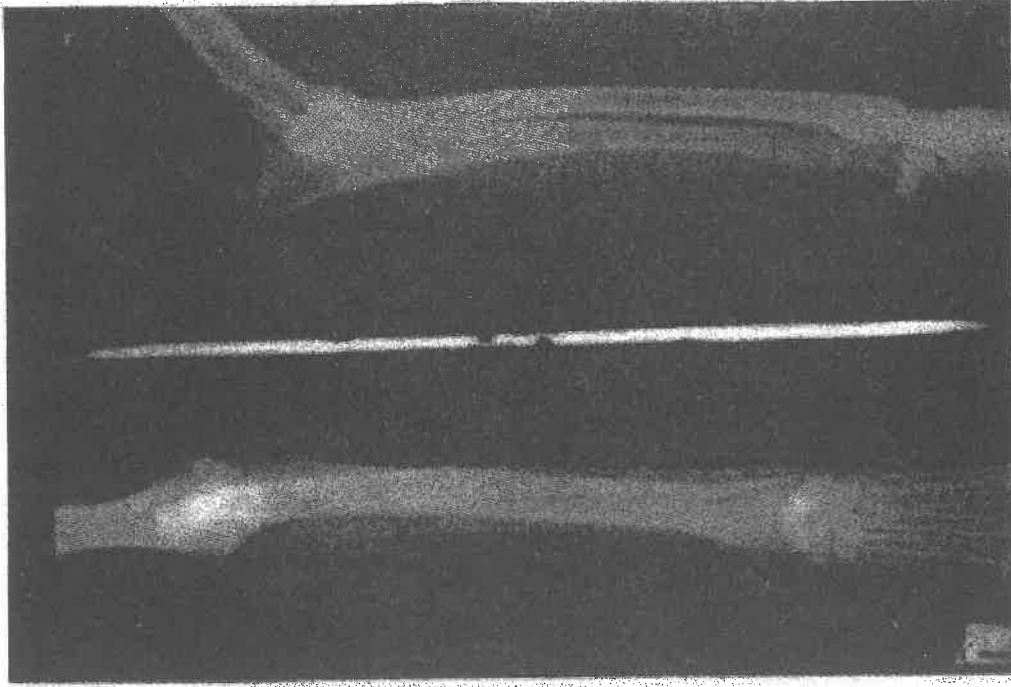
Resim 7. 251 günlük erkek bir olgu.

Proksimal ulna büyüme plağı kapalı.

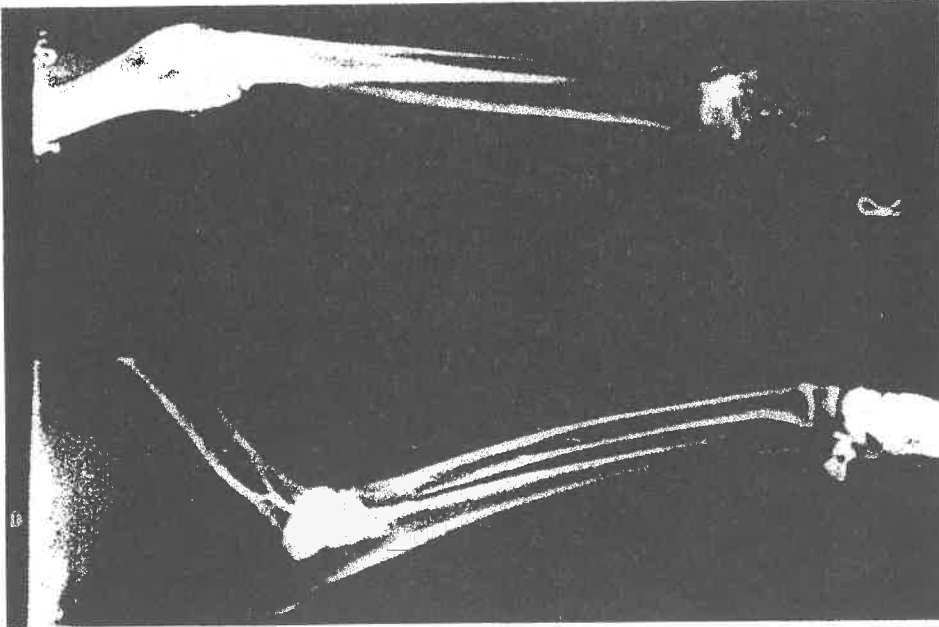


Resim 8. 294 günlük erkek bir olgu.
oldukça daralmış ve kapanmak üzere.

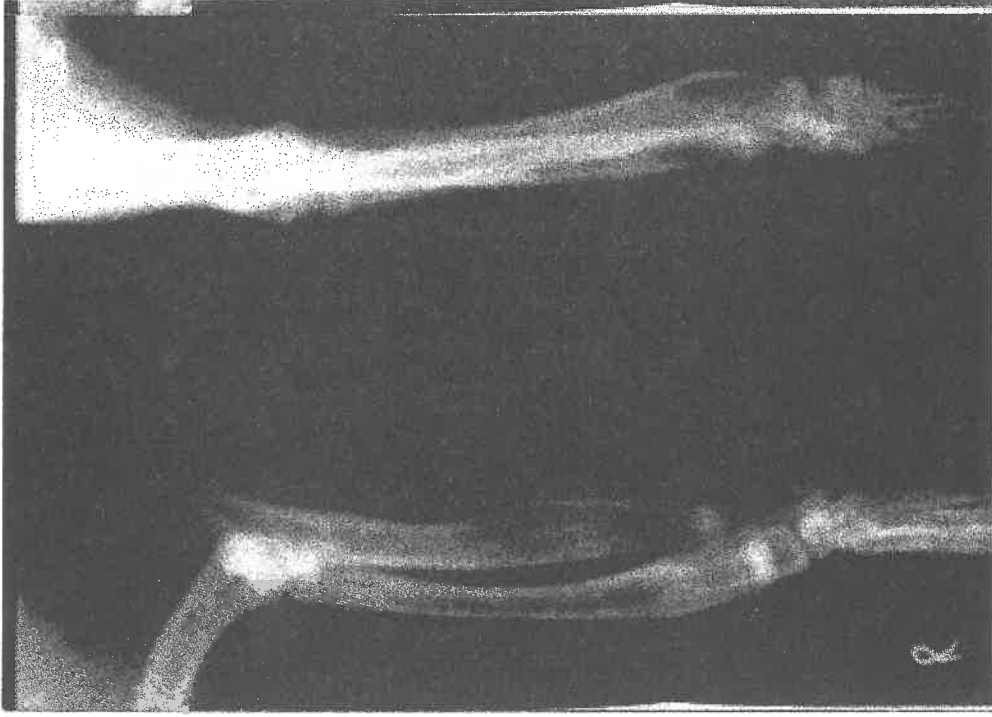
Proksimal ulna büyüme plağı kapalı, diğerleri



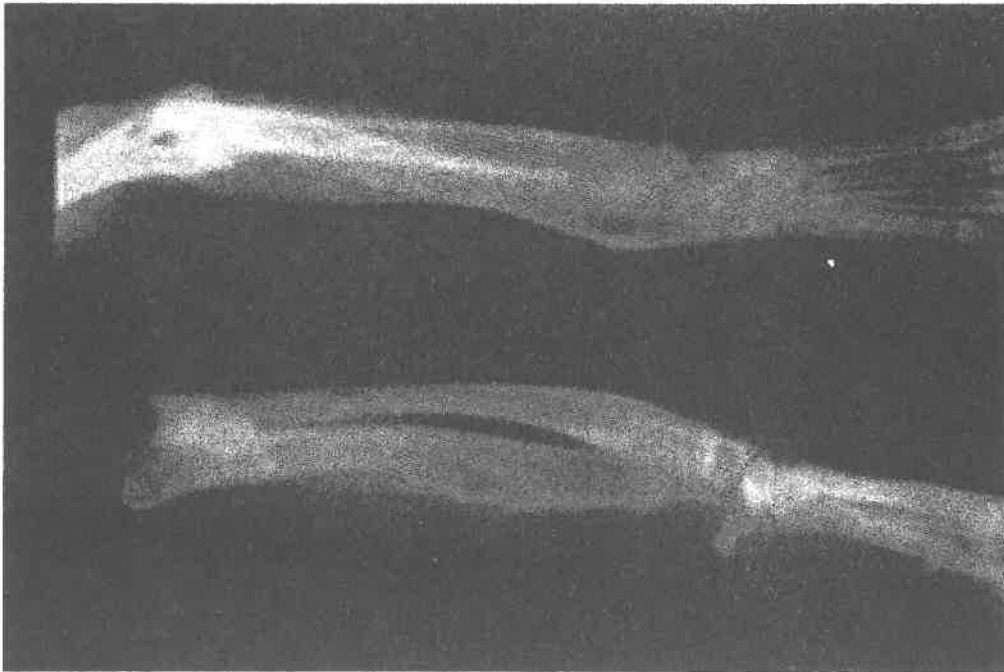
Resim 9. 327 günlük dişi bir olgu. Bütün büyüme plakları kapanmış.



Resim 10. 350 günlük erkek bir olgu. Bütün büyüme plakları kapanmış.



Resim 11. 300 günlük, bir önceki HOD'li olgu. Proksimal ulna büyüme plağı kapalı, diğerleri açık.



Resim 12. Bir önceki olgunun 355 günlük iken çekimi. Bütün büyüme plakları kapalı.



Resim 13. 175 günlük dişi bir olgu. Proksimal ulna büyüme plağı kapalı.



Resim 14. 175 günlük erkek bir olgu, bir önceki olgunun kardeşi. Proksimal ulna büyüme plağı açık.

KÖPEKLERDE OMUZ EKLEMİ OSTEOCHONDRİTİS DİSSECANSIN SAĞALTIMINDA SUBCONDRA L OTOGREFT KULLANILMASI VE SONUÇLARI (DENEYSEL ÇALIŞMA)

İsmail ALKAN, Loğman ASLAN, Musa GENÇCELEP, Bahtiyar BAKIR, Hayati YÜKSEL

Özet: Bu çalışma değişik yaş ve cinsiyette 10 melez köpek üzerinde, 100. Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı nda gerçekleştirildi. Omuz eklemının cranio-medialinde, caput humerus üzerinde üçgen biçiminde (0,5 0,5 0,5 cm) lezyon oluşturuldu. Scapula ve humerusdan aynı çapta alınan greft bölgeye yerleştirildi. Operasyon alanı kuralı na uygun kapatıldı ve ilgili ekstremit e 15 gün bandajla korundu. Olgular 60 gün sonra yeniden operasyona alınarak, greft uygulanan bölgeden (1x1x1 cm boyutunda) alınan materyal 100. Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı na gönderilerek histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı.

Anahtar kelimeler: Osteochondritis Dissecans, Chondral Ototograft, Dog.

THE USAGE OF SUBCONDRA L OTOGREFT AND ITS RESULTS IN EXPERIMENTALLY INDUCED OSTEOCHONDRİTİS DİSSECANS IN SHOULDER JOINT IN DOGS

Abstract: In the present study, 10 cros-breddogs in differend breed, age and sex were used as material at the University of Yüzüncü Yıl Faculty of Veterinary science, Department of Surgery. Triangle (0.5 0.5 0.5 cm) lesion made about the cranio medialis of shouder joint on the caput humerus. A graft taken from scapula and humerus at same size placed in the lesion. Operation area stitched appropriately, and the relevant extremity protected 60 days after graft application for to take (1x1x1 cm) material from graft applicated area, the material examined histologi cally at the department of pathology. The recovery was evaluated according to histopathological findigs.

As a result, osteochondral graft found to be useful choice in the treatment of osteocondrosis dissecans.

Keywords: . Osteochondrosis dissecans, Osteochondral Ototograft, Dog.

GİRİŞ

Osteokondrozis; endokondral ossifikasyonun bozukluğudur. Bu hastalıkta kemik ve kartilagoda dejenerasyon oluşmakta, lezyon primer olarak kartilagoyu, sekonder olarak da kemiği etkilemektedir (1-3).

Epifizer kartilagonun büyümesiyle oluşan eklem kartilagosu uzun kemiklerin metafizer büyüme plaklarının analogudur. Epifizin büyümesi eklem yüzeyinin yanındaki kondrositlerin proliferasyonu ile olmaktadır. Kondrositler normal kartilagodaki gibi vesikülasyon, dejenerasyon ve kalsifikasyon gösterirler. Kartilagodaki kalsifiye katman daha sonra kemik iliğinden gelen kanallarca invaze edilir. Bu kalsifiye kartilajın bir kısmı rezorbe edilir, fakat kartilagonun bazı kalıntıları da osteoblastların etkisiyle kemik çatısı olarak kullanılır-lar. Direkt olarak konnektif dokudan oluşan

kafatası kemikleri hariç köpeklerdeki bütün kemikler ossifiye olmadan önce kartilagoda yapırlar. Bu işlem endo-kondral ossifikasyon olarak tanımlanır (3). Osteokondroziste; kondrositlerin normal farklılaşma prosesi bozulmakta ve eklem kartilagosu normalden çok incelmektedir. Basınç ve tansiyonun olduğu alanda kemik iliğinden gelen kanallar kartilagoya penetre olmaz ve kemik şekillenmez. Artiküler kartilagonun incelen bazal katmanı nekroze olarak çatlamaya başlar, lezyon giderek genişler. Çatlak artiküler kartilagonun yüzeyine ulaşır ulaşmaz synovial sıvı defekte girer, daha sonrada subkondral kemik ve kemik iliğine ulaşır(3).

Osteokondrozisin neden olduğu fissur artiküler yüzeye ulaştığında olgu Osteokondritis dissecans olarak tanımlanır (1-3). İnflamasyon nedeniyle kartilagoda ayrılan parça dissecans diye bilinmektedir. Bu parça yada eklem

parça dissecans diye bilinmektedir. Bu parça yada eklem faresi; eklem karşı artiküler yüzeyinde de süperfisyal bir erozyona neden olmakla birlikte eklem inflamasyonuna da katkı sağlar (3).

Osteokondritis birçok hayvan türünde çalışılmış bir konudur. Özellikle ağır yapılı köpeklerin önemli bir hastalığı olan bu bozukluğa hızlı büyüyen domuzlarda da rastlanılmıştır. Orta ve büyük yapılı dişilerden daha hızlı büyüyen erkek köpekler iki kez daha fazla etkilenirler (2-4).

Osteokondrozisin diğer nedenleri; herediter pre-dispozisyon (3), beslenme faktörleri (5) ve olgunlaşma-mış kemiğe etkiyen tekrarlayan travmalardır (6, 7).

Caput humerinin OCD'si (Osteocondritis dissecans).humerusun epifiz kısmının etkilendiği sentrokavdal bölgede oluşur. Burada artiküler kartilago diğer bölgelere göre doğumdan sonraki 4-5 ay süresince daha kalındır (3). Bu durum ilk kez 1950' lerde tanımlanmıştır (8, 9). Ağır yapılı bütün köpek ırklarında gözlenen ilk klinik belirtiler 4-8 aylar arasında belirlenmektedir (10).

Hastalığın oluşumunda çok etkili olan travmatik teoriye göre; omuz eklemine ful ekstensiyonunda scapuladaki glenoid boşluğun posterior kenarının caput humeri ile ilişkisi önemli rol üstlenmektedir (3, 6, 10, 11). Artiküler saha altındaki subkondral kemik yapısı büyük ırklarda yeterince güçlü olamadığından travmalardan oldukça fazla etkilenir. Diğer taraftan daha sonra iskelet sisteminin olgunlaşması vücut ağırlığını artırarak, immatüre epifizeal doku üzerinde stress gelişir. Artan travmalar maturasyonda lokal gecikmeye yol açmakta, kombine olarak da bir alanda yaralanma oluşarak hastalık gelişmektedir (11, 12).

Dirsek eklemine gözlenen osteokondritik tip lezyonlar; osteocondritis dissecans, birleşmemiş koronoid çıkıntı (UCP) ve birleşmemiş anconeal (UAP) çıkıntıdır (2, 3, 10, 13). UCP ve UAP de büyüme plağının kartilagosunun bozukluğu söz konusudur. Üç hastalıkta immatür köpeklerde 4 ve 5. aylarda kademeli başlayan topallık intermitans karakterlidir. Topallık eksersiz veya istirahat sonrası da görülür. OCD ve UCP'de dirseğin ekstensiyonu ve supinasyonunda ağrı artar. Bu lezyonlar osteo-arthrozise neden olurlar (10, 13).

Osteokondritis dissecansın sağaltımı medikal ve şirurjikal olmak üzere iki şekilde yapılır. Lezyonun derinliği 1mm ve genişliği 2 mm den az ise konservatif tedavi önerilmektedir. Medikal sağaltımda; analjezikler (ağrıyı artıracakları için dikkatli olunmalı), trankilizanlar (aktif hayvanlarda dikkatli olunmalı) kullanılır. Bu yöntem fissurun çevresinde neokapilleriteyi hızlandırıp, kartilaj flabın lezyonlu bölgeyi kuşatmasına yardımcı olur (14, 15).

Lezyon 1mm çapında ve 23 mm derinliğinde ise iyileşme nadiren oluşur ve sekonder bir osteoarthritis gelişir. Bu yüzden kesinlikle cerrahi girişim yapılmalıdır (10). Ayrıca 14- 15 aylık köpeklerde de operasyon endikedir. Eklem faresi varsa yada kartilaj flap medikal sağaltımla rezorbe olmamışsa yine operasyonla oluşumlar uzaklaştırılmalıdır (2).

Bu çalışmanın amacı deneysel oluşturulan osteokondritis dissecans ve benzeri lezyonlarda subkondral otogrefin klinik iyileşme seyrini radyolojik ve patolojik olarak ortaya koymaktır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma 1999-2001 yılları arasında Y. Y. Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda, değişik yaş ve türde, 20- 30 kilogram ağırlığında, 8 erkek 2 dişi, 10 adet melez köpek üzerinde gerçekleştirildi.

Deneme hayvanlarına gerekli sağlık taramaları (aşı ve parazit) yapılarak operasyondan 24 saat öncesinden diyet uygulandı. İlgili omuz bölgesi genişçe traş ve dezenfekte edilerek, olguların bir kısmına dissosiyatif yöntem (Ketamin HCl 15 mg/kg + Xylazin hidroklorür 1,5 ml/10 kg) bir kısmına da inhalasyon anestezisi (xylazinhidroklorür + isofluoran) uygulandı.

Omuz eklemine kaudal lateral ve kranial lateral ensizyon yapıldı. Daha sonra kaslar kesildi, eklem kapsulası açıldı ve kaput humerusa ulaşıldı. Kaput humerusun cranio-medialinde üçgen biçiminde (0,5 x 0,5 x 0,5) subkondral lezyon oluşturuldu. İlk üç olguda aynı çapta spina scapuladan alınan greft, diğer yedi olguda tuberculum majusun distalinden hazırlanarak implantasyon gerçekleştirildi (Resim 1).



Resim 1. Grefin oluşturulan yatağa implantasyonu.

Greftlerin alındığı sahada sızıntı şeklinde saptanan kanamalar basınçlı tampon uygulanarak kontrol edildi. Eklem kapsulası, kaslar ve deri kuralına uygun dikilerek kapatıldı ve ekstremitelere bandaj alındı.

Olguların operasyondan sonra ve 15 gün aralıklarla radyografisi alındı. Bütün olgulara uygulanan bandaj 15 gün sonra alındı ve olgular iki ay süreyle kontrol altında tutuldu. Bu süre sonunda operasyon alanı yeniden açılarak greft uygulanan bölgeden 111 cm ebadında alınan materyal 100. Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilerek histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı.

BULGULAR

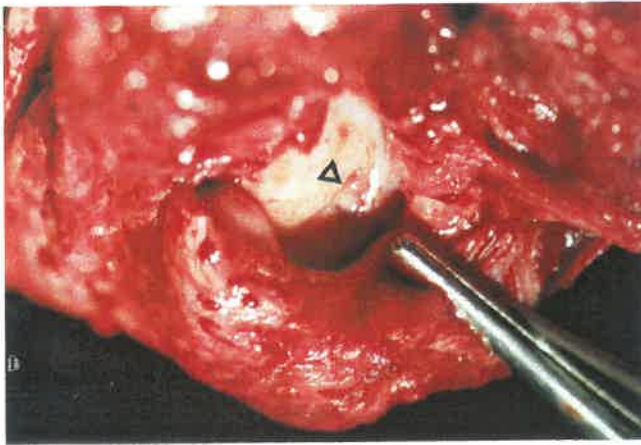
Klinik bulgular.

Operasyon sonra bütün olguların bandajlı ekstremitelerini rahatlıkla kullandıkları tespit edildi. Dikişler postoperatif sekizinci günde alındığında operasyon yaralarının bir olgu (4 nolu) hariç iyileştiği gözlemlendi. Dört nolu olgu operasyondan 7 gün sonra bandajını çıkardığı için omuz eklemine lukzasyon ve dermatitis tespit edildi. Bu hastalıklar usulüne uygun sağaltıldı. Postoperatif dört hafta sonra bütün olgularda bandaj uygulamasına son verildiğinde, ekstremitelerini çekingen kullandıkları, fakat 5. hafta sonunda yürüyüşlerinin normale döndüğü gözlemlendi.

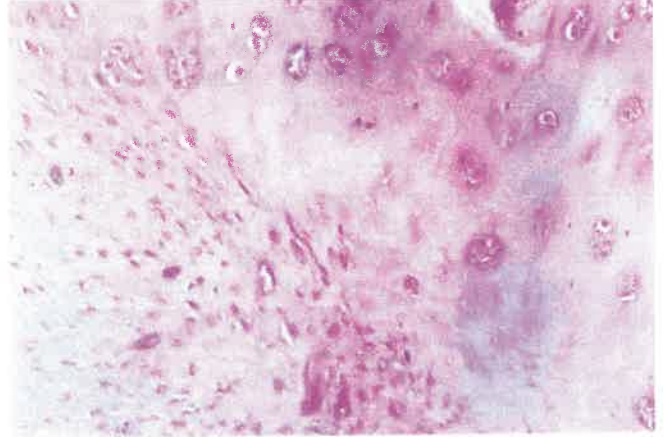
Radyolojik bulgular

Operasyondan hemen sonra alınan radyografilerde 2 ve 5 nolu olgularda implante edilen greft ve greft yeri görüldü, fakat diğer olguların radyografilerinde greft alınan bölge görüntülenmesine rağmen greft aktarılan bölge görüntülenemedi. 2 ve 5 nolu olguların 15. gün alınan radyografilerinde greft alınan bölgenin dolmaya başladığı gözlenirken, greft implante edilen bölgede değişiklik saptanmadı. 30. gün yapılan radyolojik muayenede greft alınan bölgenin tamamen dolduğu, greft implante edilen bölgede greftin normal kemik dokusu ile kaynaşmaya başladığı belirlendi. 45. gün alınan radyografide implante edilen greftin tamamen rezorbe olduğu, greft yerinin yeni doku ile dolduğu saptandı ve radyolojik çekimlere son verildi. Makroskobik bulgular

Makroskobik olarak greft implante edilen bölgede 2, 3, 6 nolu olgularda çok hafif bir çukurluk olduğu ve greftin tamamen rezorbe olduğu görüldü (Resim 2). 1, 4, 7, 9, 10 nolu olgularda greft kaput humeriye tam uyum sağlayacak biçimde iyileşti. Bütün olgularda greft implante edilen bölgede bağdokusu gelişti.



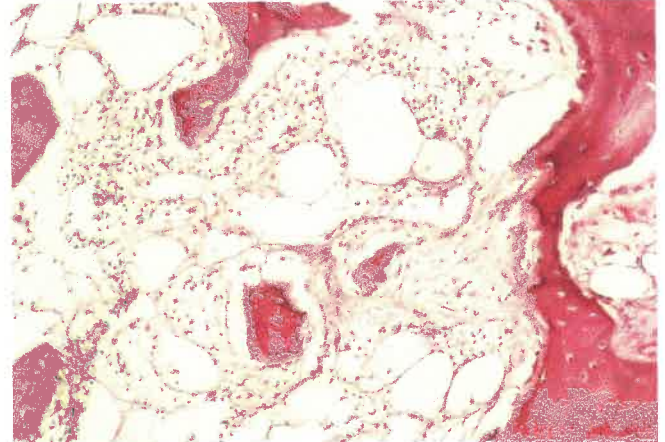
Resim 2. Greftin 45 gün sonraki görünümü



Resim 3. Kıkırdak hücrelerinde dejenerasyon H E 200

Histopatolojik bulgular

Histopatolojik muayenede kıkırdak hücrelerinde proliferasyon şekillendiği, çoğu hücrelerin dejenere olduğu ve bir araya gelerek izogen gruplar oluşturduğu (Resim 3) saptandı. Ayrıca kemik dokuda fibrovasküler aralıklarda nötrofil lökosit ve az oranda mononükleer hücrelerden meydana gelen yangısal reaksiyon belirlendi (Resim 4).



Resim 4 . Kemik dokuda nötrofil lökosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu H E 200.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Omuz eklemine en ideal giriş yolunun kaudaldan olduğu ve bu şekilde lezyona çok rahat ulaşılacağı bildirilmektedir. Bu girişte m. İnfraspinatus tendosunun tenetomisi ile omuz eklemine lukzasyon oluşturarak lezyonlu bölge açığa çıkarılmaktadır (16). Kaydedilen giriş yolunun besimsendiği bu çalışmada benzer avantajlar gözlemlenmiştir.

Ekleme kaudal yönden giriş medial girişe göre operasyon zamanının kısalması, daha az post operatif ağrı ve

topallığa sebep olmaktadır (17, 18). Çalışmalar sırasında postoperatif 15. günde olguların çekingen biçimde yürümeleri, 30 günden sonra bütün olguların çok rahat yürümeleri bu görüşü doğrulamaktadır.

Çalışmalar sırasında 2 ve 5 nolu olguların 15. gün alınan radyografilerinde greft alınan bölge dolmaya başlamış, implantasyon alanında ise herhangi bir değişiklik olmamıştır. 30. günden sonraki radyografik kontrollerde greft alınan sahanın tamamen dolduğu, implantasyon alanının ise herhangi bir kallus formasyonu gözlenmeksizin iyileşmeye başladığı, 45. gün alınan radyografide implante edilen greftin tamamen rezorbe olduğu, greft yerinin pürüzsüz bir biçimde iyileştiği gözlenmiştir.

İmmunolojik sorunlar ve hastalık taşıma riski nedeniyle allogreftlerin taze olarak kullanılmaları tavsiye edilmemektedir (19, 20, 21-24). Buna karşılık otogreftler özellikle spongiöz formunda bol miktarda hemopoetik hücre elemanları ve kemik iliği içermektedir. Bu hücrelerin bir kısmı transplantasyon sırasında canlılığını koruyarak greft iyileşmesi ve yeni kemik oluşumuna doğrudan katkıda bulunurlar. Osteogenik aktivite olarak bilinen bu özellik otojen kemik ve kemik iliğinde mevcuttur. Aynı zamanda bu greftlerin protein yapısındaki maddeleri içermesi nedeniyle alıcı bölgedeki osteoprogenitör hücreler greftin uyumunu artırmaktadır. Diğer taraftan otogreftlerde immünolojik sorunlar gözlenmemektedir (22-27). Eğer lezyonlu saha büyük ise istenilen miktarda greft almak sıkıntı oluşturmaktadır. Ayrıca greft alınma sırasında ikinci bir enzisyon uygulanması kozmotik bozukluk, enfeksiyon, kanama, sinir hasarı riski gibi donör saha komplikasyonlarına yol açabilmektedir. (24, 25, 28, 29). Çalışmalar sırasında aynı enzisyon alanından kaput humeriye ulaşarak greft alındığı için herhangi bir dezavantajla karşılaşmamıştır.

Otojen kemik greftleri; kistler, tümörler, eklem artrodezleri, psödoarthrozlar, kaynama gecikmesi, kötü birleşmeler ve taze kırıklarda defektleri doldurmak amacıyla ortopedik şirurjide kullanılmaktadır (24-26)

Kalsiyum fosfat salatası şeklinde kompoze seramikler insanların kemik lezyonlarında kullanılmıştır (30). Bu seramikler aktif kemik üreten hücreleri içeren kemik yüzeyleri ile temas sağlayınca osteogene-zisi indüklemektedirler (31-34).

β -trikalsiyum fosfat tozları da sentetik kemik greft materyali olarak kullanılmaktadır. Bu materyal rat, köpek, tavşan, domuz ve insanlara implante edilmiştir. (35-40) β -trikalsiyumfosfat implantasyo-nundan sonra 15 gün içerisinde hiçbir yanıtın gözükmediği bildirilmektedir (37, 38, 40). Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde bir hafta içerisinde fibröz dokunun implantın çevresine invaze olduğu ve daha sonra implantı tamamen kuşattığı anlaşılmıştır. Bu bulgunun da önemli bir avantaj olabileceği kanısına varılmıştır.

Diğer taraftan subkondral kemik kistlerine uygulanan β -trikalsiyumfosfat; osteokondrozisin iyileşmesinde endokondral ossifikasyonu engelleyerek

epifizin subkondral bölgesindeki artüküler kartilajında retensiyona yol açmıştır (40).

Yapılan çalışmada histopatolojik bulgulara göre implante edilen kemik dokunun normal trabeküler yapısının bozulduğu, belirgin fibrovasküler proliferasyonun şekillendiği ve bu alanlarda nötrofil lökosit ile az oranda mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olan yangısal değişikliklere rastlanmıştır.

Çalışmanın klinik ve patolojik sonuçlarına göre, Osteochondritis dissecansın sağaltımında osteokondral greftin iyi bir sağaltım seçeneği olabileceği, ayrıca bu konuyla ilgili çalışmalara daha kapsamlı olarak devam edilmesi kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Olsson SE: Osteochondrosis in the dog. In current Veterinary Therapy VI. Edited by R.W.Kirk, Philadelphia, W.B. Saunders, (1977).
- 2- Olsson SE: Osteochondrosis in the dog. In current Veterinary Therapy VII. Edited by R.W.Kirk, Philadelphia, W.B. Saunders. (1980).
- 3- Reiland S: Osteochondrosis in the pig. Acta Radiol., 1: 118. (1975).
- 4- Hedhammar A: Overnutrition and skeletal disease An experimental study in growing Great Dane dogs. Cornell Vet. 64, (Suppl.5): 5. (1974).
- 5- Craig PH, Riser WH: Osteochondritis dissecans in the proximal humerus of the dog. JAVRS, 6:40. (1965).
- 6- Griffiths RS: Osteochondritis dissecans of the canine shoulder. J. Am. Vet. Med. Assoc., 153: 17-33. (1968).
- 7- Schnelle GB: Congenital dysplasi of the hip (canine)and sequelea Proc.91. Ann. Meeting Am. Vet. Vet. Med.Assoc., p.253. (1954).
- 8- Brass W: Uber die Osteochondrosis des Hundes Tierarztl Umsch., 11: 200. (1956).
- 9- Van Sickle DC: Selected Ortopedic Problems in the Growing Dog Atlas, Am. Anim. Hosp. Assoc. Jp. 1: (1975).
- 10- Mostosky UV: Osteochondritis dissecans of the canine shoulder. Proc. XIII. Gaines Vet. Symp., 16: (1969).
- 11- Cordy DR, Wind AP: Transverse fracture of the proximal humeral articular cartilage in the dog. (So called Osteochondritis dissecans). Path. Vet., 6: 424. (1969).
- 12- Fischer AT, Barclay WP. Osteochondritis dissecans in the horse Compend Contin Educ Pract Vet 6: 5123-5131. (1984).

- 13- Leighton RL: Osteocondritis dissecans of the caninesholder joint of the dog. *Vet. Clin. Of Nort Am.* 1: 391. (1974)
- 14- Brown SG: Joint Diseases in Text book of Veterinary Internal Medicine. Edited by S.J. Ettinger, Philadelphia, W.B. Saunders. (1975).
- 15- Piermattei DL, Greely R. G: An Atlas of Sürucikal Approaches to the Bones of the Dog and Cat. 2nd Ed. Philadelphia, W. B.Saunders (1979).
- 16- Birkeland R: Osteochondritis dissecans humeral head of the dog. *Nord. Vet. Med.*,1: 19. .294. (1967).
- 17- Krecht CD: Osteochondrosis of the sholder and stifle in three of five border collie litter mates. *J. Am. Vet..Med. Assoc.*2:170. 58. (1977)
- 18- Aslanbey D: Veteriner Ortopedi ve Traumatoloji. Maya Matbaacılık 1.Baskı Ankara. (1990).
- 19- Horowitz MC, Friedlaender GE: Immunologic Aspects of Bone Transplantation. *Orthop. Clin. North. Am.* 18 (2): 227-234. (1987).
- 20- Cornell CN, Lane JM, Chapman M, Merkow R, Vincent K: Multicenter Trial of Collagraft. As Bone Graft Substitute. *15 (1): 1-8.* (1991).
- 21- Heiple KG, Goldberg V M, Powell A. E., Bos G. D, Zika, J. M.: Biology of Cancellous Bone Grafts. *Clinn. Orthop.* 18 (2): 179 - 185. (1987).
- 22- Lane JM, Sandhu HS: Current Approaches to Experimental Bone Grafting. *Orthop Clin. Nort. Am.*, 18. (2): 213 - 215. (1987).
- 23- Candaş A: Silico-Dessication Yöntemi ile Konserve Kemik Homogreflerinin Köpeklerde Experimental Uygulamaları Üzerine Çalışmalar. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 30 (1): 63 - 81. (1983).
- 24- Burchart H: The Biology of Bone Graft Repair, *Clin.Orthop and Rel. Res.* 174: 28-42. (1983).
- 25- Burchart H: The Biology of Bone Transplantation, *Orthop Clin. Nort. Am.* 18 (2): 187-196. (1987).
- 26- Mankin HJ, Doppelt S, Tamford W: Cilical Experience with Allogreft Implantation. *Clin. Ortop. Rel. Res.* 1: 69-86. (1983).
- 27- 27.Türek SL : Orthopaedics: principles and transplantation of bone. 3 rd ed. Phpladelphia: JB Lippincott co. 59-68. (1977).
- 28- Muller ME., Allgaver M, Schneider R: Manuel of internal fixation: techniques recommended by the A-O group. 2 nd ed. Berlin: Springer-Verlag, (1979).
- 29- Watson-Jones R: Ununited fractures and the transplation of bone. In: Wilson, J.N, ed. *Fracture and joint injuries* 6 th ed. Vol.1: New York: Churchill Living stone, 436-483. (1982).
- 30- Nunamaker, DM, and Rhinalander, FW Bone grafting. In: Newton CD, Nunamaker DM: *Text book of small animal orthopedics* Fst ed. Phpladelphia:JB Lippincott Co.;519-526. (1985).
- 31- Hapenstall RB: Bone grafting. In: Evants, C.M. ed. *Surgery of the musculoskeletal system*, 1st ed. New York: Churchill Living stone, 1:89 - 1: 106 (1983).
- 32- De groot K: Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials.* 8 : 47-50. (1980).
- 33- Albee FU, Marrison HF: Studies in bone growth, triple calcium phosphate as astimulus to osteogenesis. *Ann. Surg.* 71:32-39. (1920).
- 34- Jarcho M, Salsbury RL, Thomas RB: Synthesis and fabrication of beta-tricacium phosphate(whitlockite) ceramics for potential prosthetic application. *J. Mater. Scp.* 14: 142-150. (1979).
- 35- Rejda BV, Peelen JPJ, De Groat K: Tricalcium phosphate as a bone substite. *J. Bioengineer.* 1: 93-97. (1977).
- 36- Hawden GF: Tissue reaction of the bioceramic "synthos" In: Hastings, GW, Williams, DF: *Mechanical properties of biomaterials.* 1st. Ed. Vol 2: Chichester. England: John Wiley and Sons, 445-456. (1980)
- 37- Bhaskar SN, Brady JM,Getter L, et al.: Blodegradable ceramic implants in bone:Electron and light mikroskopis analysis oral surg. 32.:336-346. (1971).
- 38- Me.Dauld PT, Boone ME,Kafrawy AH, et al. Effect of autogenous marrow and calitonin on reactions toceramic,*J Dent Res.* 58: 14. 1478-1483. (1979).
- 39- Grower MF,Horan M,Miller R,et al.Bone inductive potensial of biodepradable ceramic in millipore filter chambers *J Dent Res.* 52.: 160-165. (1973).
- 40- Nery EB Lynch KL.Preliminary clinical studies of bioceramics in periodontal defects.*J Periodontol.* 49.:523-527. (1978).

Yazışma Adresi:
Prof.Dr. İsmail ALKAN
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Van, TÜRKİYE
e-mail: ialkan@hotmail.com

NİTRİK OKSİTİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖNEMİ

Ayşegül BİLDİK

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın

Özet: Yalnızca atmosferde kirlenmeye neden olduğu düşünülen nitrik oksit gazının, memeli hücreleri tarafından üretildiğinin anlaşılmasından sonra bir çok biyolojik olay hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir.

Nitrik oksit (NO), arginin aminoasitinden sitrüllin şekillenmesi sırasında Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenir. NOS'ın farklı genler tarafından kodlanan üç izoformu vardır: Uyarılabilir NOS (iNOS), makrofajlarda tümör ve bakteri hücrelerini öldürmek, damar endotel hücrelerinde bulunan endotelial NOS (eNOS) ise kan damarlarının gevşemesi için, sinir hücrelerinde lokalize olan nöronal NOS (nNOS) da nörotransmitter olarak NO üretir.

eNOS ve nNOS, kalsiyum ile kalmoduline bağlıdır. Reseptörlerin uyarılması için pikomol miktarlarda NO sentezler. Bununla beraber iNOS kalsiyumdan bağımsızdır ve nanomol düzeyinde NO üretir. NOS, L-arginin analogları tarafından inhibe edilir.

Anahtar Kelimeler: Arginin, Nitrik oksit, Nitrik oksit sentaz

BIOLOGICAL ACTIVITY AND SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE

Abstract: The understand that mammalian cells generate nitric oxide (NO), a gas previously thought to be only an atmospheric pollutant, is providing important information about many biological process.

NO is formed by nitric oxide synthase (NOS) oxidizing arginine to NO with the formation of citrulline. Three distinct gene codes for the three forms of NOS: inducible NOS (iNOS), whose induced synthesis enables macrophages to form the NO that kills tumor cells and bacteria, endothelial NOS (eNOS), which produces the NO that relaxes blood vessels, and neuronal NOS (nNOS), which as neurotransmitter.

iNOS and nNOS are calcium and calmodulin-depent, and release picomoles of nitric oxide in response to receptor stimulation. However iNOS is calcium-independent and release nanomol of nitric oxide. NOS is inhibited by L-arginine analogues.

Key words: Arginine, Nitric oxide, Nitric oxide synthase,

Giriş

Nitrik oksit (NO), oksijen yokluğunda suda çözülen renksiz bir gazdır. Oksijensiz ortamlarda oldukça dayanıklıdır. Havada ise süratle oksijen tarafından doku hasarına neden olabilecek kahverengi Nitrik dioksit (NO₂) gazına dönüşür. Yalnızca atmosferde kirlenmeye sebep olan, ozon tabakasını yıkan, kansere yol açabilen, asit yağmurunun ön maddelerinden biri olarak suçlanan NO'in, memeli hücreleri tarafından sentezlendiğinin öğrenilmesi ile birçok biyolojik olay hakkında bilgi sağlanmıştır (1). NO, önceleri damar genişlemesine neden olan, trombositlerin agregasyonunu ve yapışmasını inhibe eden Endotelial Relaxing Factor (EDRF) olarak adlandırılmıştı (2,3). Daha sonraları, nitrodilatatörlerle ve nitrik oksitle yapılan çalışmalarda bu maddelerin cGMP konsantrasyonunu artırmak suretiyle düz kaslarda gevşemeye neden olduğu tesbit edilmiştir. EDRF'nin kimyasal yapısının ve farmakolojik özelliklerinin NO ile benzer olduğu görülmüştür (4,5). NO'in biyolojik özellikleri ve sentezi ile ilgili araştırmalara Moncada ve arkadaşlarının önemli katkıları olmuştur (6).

Bugün artık endotel kaynaklı NO'in, hem hayvanlarda hem de insanlarda, damar gerginliğinin fizyolojik düzenleyicisi olduğu bilinmektedir(6). Bir çok

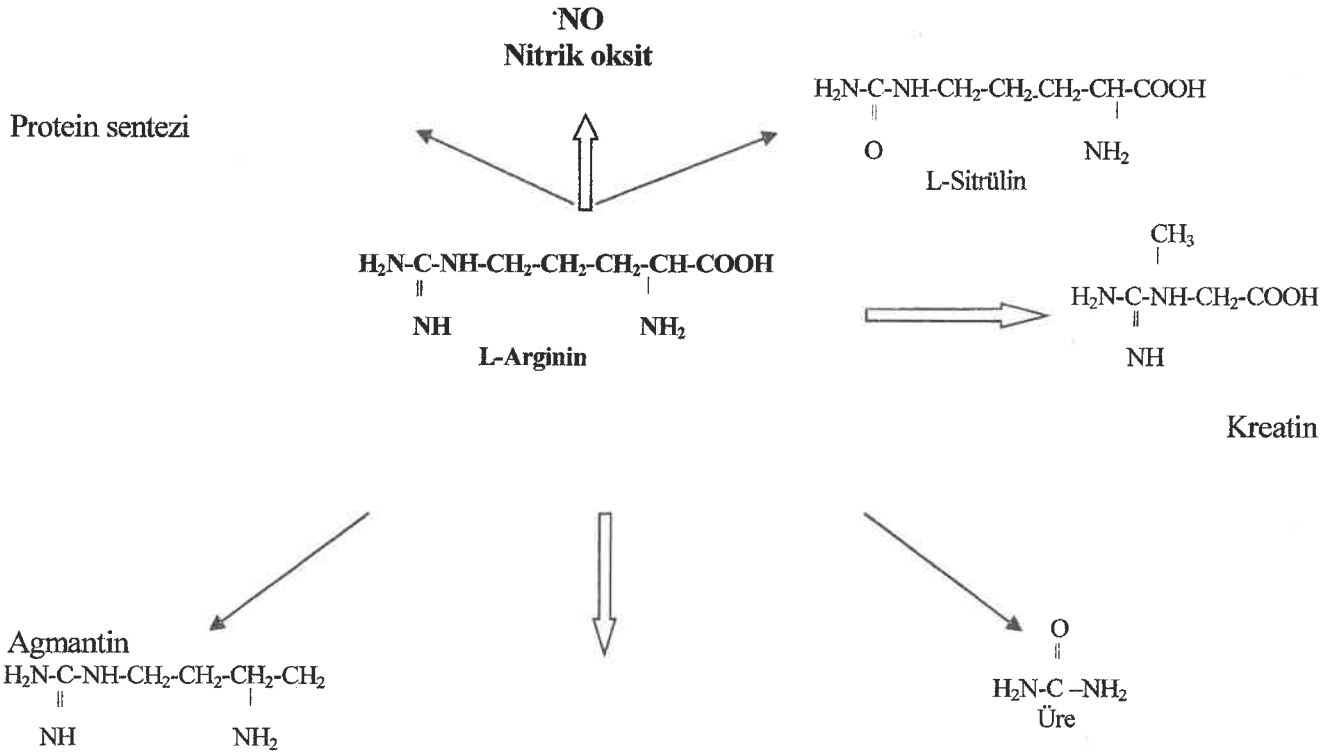
hücre tipinin NO sentezlediği ve NO'in damar direncinin yanı sıra, sinir impulslarının iletimi, bağışıklık, direnç ve hücrelerarası bağın düzenlenmesi gibi bir çok fizyolojik olayda birinci derecede rol aldığı anlaşılmıştır (7, 8).

Hücrelerde çeşitli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen NO, azot merkezli bir radikaldır. Serbest oksijen radikalleri ile birleşerek peroksinitrit adı verilen aktif bir ürün oluşturur. Paylaşılmamış elektron aslında azot atomuna ait ise de, bu elektronun hem azot hem de oksijen atomu üzerinde lokalize olması nedeniyle tam radikal özelliği taşımaz. Bu nedenle, bilinen diğer radikallere göre reaktivitesi baskılandığından oldukça uzun ömürlüdür (9).

Oksijen radikalleri, çok sayıdaki enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla fiziksel/kimyasal mekanizmalarla oluşurlar. Buna karşılık vücudumuzda NO sentezini sağlayan mekanizmalar son derece kısıtlıdır. Vücuda giren nitro bileşiklerinin metabolize edilmesi sırasında oluşan NO bir tarafa bırakılacak olursa, endojen NO oluşturan tek kaynak nitrik oksit sentaz (NOS) enzimidir (10,11). Radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Özellikle lipit radikalleriyle tepkimeye girmesi NO'e antioksidan bir etki de kazandırır. NO'in ortaya çıktıktan ve

işlevini yerine getirdikten sonra birkaç saniyelik yarı ömrü vardır. Süratle hemoglobin, metilen mavisi ve süperoksit anyonu tarafından nötrale edilir ya da yaklaşık 10 saniye içerisinde nitrat (NO_3^-) ve nitrit (NO_2^-)'e dönüştür (9). Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksidi ortamdaki temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda NO stabil değildir. Derişiminin artması ile oksidasyonu hızlanır. Bu nedenle ortamdaki konsantrasyonu ile kendi ömrü arasında ters bir orantı vardır (1,12,13).

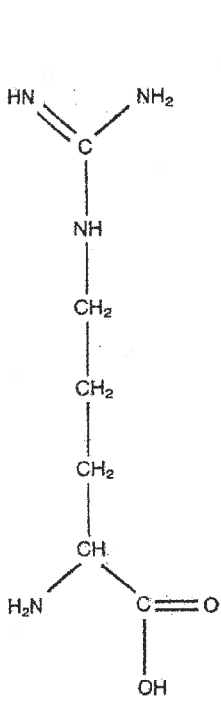
NO, kreatin, glutamat, prolin, poliaminler, üre ve agmantin sentezinde de görev alan L-Arginin aminoasitinden nitrik oksit sentaz enzimi katalizörliğünde sentezlenir (şekil 1) (8,11). Nitrik oksit etkileyici doğasından ve inanılmaz çeşitli etkilerinden dolayı, hayvansal dokularda NOS aktivitesi ve NOS izoenzim ailesi üzerinde son birkaç yılda çok sayıda araştırma yapılmıştır (14,15).



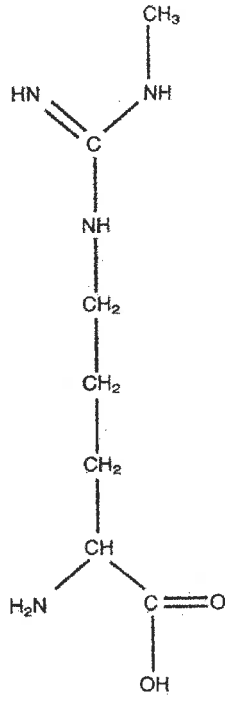
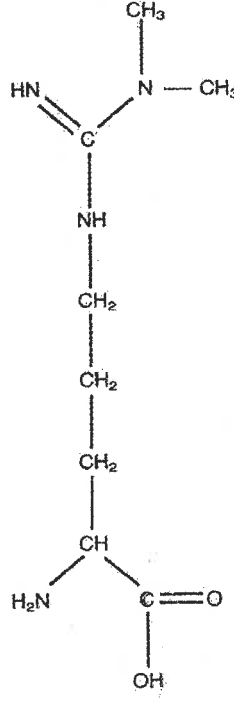
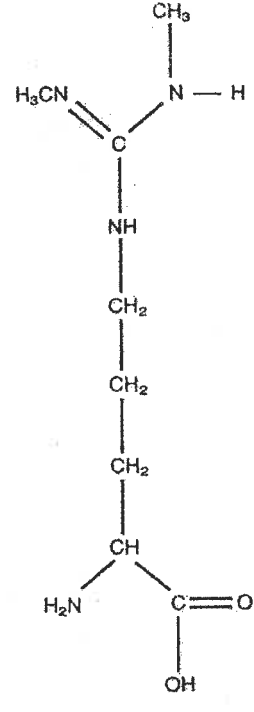
Şekil 1: Argininden Nitrik Oksit Sentezi

İnsanlarda NOS'ın üç izoformu tanımlanmıştır: Endotelial Tip (eNOS), nöronal tip (nNOS) ve makrofajlardaki uyarılabilen NOS (iNOS). Herhangi bir hücre veya doku NOS'ın izoformlarından birden fazlasını içerebilir. Bu enzimleri kodlayan genler sırasıyla 7, 12 ve 17 nolu kromozomlarda yerleşmiştir. Her 3 enzimde L-arginin amino asidinin guanidino nitrojen atomlarından birinin NO ve L-sitrulline oksidasyonunu katalize ederler (14,16). Tepkimede moleküler oksijen ve kofaktör olarak NADPH varlığına gereksinim duyarlar. Reaksiyon NOS'un oksijenaz bölgesinde meydana gelir. Bu bölge, bir sistein-tiol bağlı hem

içerir ve proteinin N-terminal kısmında oluşur. Reaksiyonun elektron vericisi NADPH'dır. İki elektronunu enzime bağlı FAD'e verir ve FMN'i redükler. FMN, hem'deki Fe^{+3} 'i, Fe^{+2} 'e indirger; artık enzime substratın yani L-argininin oksijenasyonu için oksijen bağlanabilir. Her üç enzimde L-NG-Monometil-Arginin (L-NMMA), L-NG-Nitro-Arginin-Metilester (L-NAME) ya da L-NG-Nitro-Arginin (L-NNA) gibi, L-Arginin analogları tarafından yarışmalı olarak inhibe edilebilir (şekil 2) (15,17,18).



L-Arginin

N^G-Monomethyl-
L-ArgininAsimetrik
DimetilargininSimetrik
Dimetilarginin

Endotelial NO Sentaz (eNOS): Bu enzim, endotel hücrelerinde, belirli nöronlarda, endokardda, miyokardda, trombositlerde lokalize olmuştur. Vasodilatasyon, sinir iletimi, trombosit ve lökosit adhezyonu, endotel yüzeyinin tromborezistan özellik kazanması gibi fizyolojik fonksiyonlar için, aralıklarla çok küçük miktarlarda nitrik oksit üretir (19). Kofaktör olarak kalsiyuma/kalmoduline bağımlıdır. Hücre içi kalsiyum düzeyini yükselten agonistlere yanıt verir. Kalsiyum seviyesinin yükselmesi kalmodulinin NOS'a bağlanmasını uyarır ve anında pikomol düzeylerinde nitrik oksit sentezlenir. eNOS'un sinir sistemine karakteristik tipi, nNOS olarak adlandırılır (20,21).

Uyarılabilen NOS (iNOS): Endotel hücrelerinde, damar düz kas hücrelerinde, makrofajlarda, nötrofillerde, kardiyak miyozitlerde ve endokard hücrelerinde, eNOS dışında, endotoksin, IL-1, TNF ve α-IFN gibi sitokinlerle indüklenen ikinci bir nitrik oksit sentaz enzimi bulunmaktadır. Bu enzim daha uzun süreli uyarılıp, büyük miktarlarda (diğerinden en az 1000 kat daha fazla) nitrik oksit üretir ve kalsiyumdan bağımsızdır. Kofaktör olarak kalmodulin yerine tetrahidrobiopterine gereksinim duyar. Bu enzim sitokinlerin uyarısı sonucu, birkaç saat sonra başlayan ve günlerce süren nanomol düzeylerinde NO sentezler (15,16). IL-8, IL-10, TGF- gibi maddelerin NO sentezini yavaşlattığı (22), glukokortikoidlerin NOS enziminin, sitokinler tarafından uyarılmasını önlediği görülmüştür (23).

Kalp Damar Sisteminde Nitrik Oksit

Nitrik oksite bağlı vasodilatasyon fizyolojiktir, kan akışı ve basıncının düzenlenmesi için esastır. Terapotik ilaçlardan salıverilen nitrik oksit angina pectorisin tedavisinde 1867'den beri kullanılmıştır. Bununla beraber NO'nin kan damarlarının dilatasyonunda aktif ajan olduğu 1980'lere kadar bilinmiyordu. Klinik uygulamalarda uzun süre sodyum nitroprusid ve nitroglicerine gibi bileşiklerden vasodilatator olarak faydalanılmıştır. Aradan ancak 100 yıl geçtikten sonra nitroglicerinin NO gazına dönüşerek etki gösterdiği anlaşılmıştır (4,9). NO'nin düz kaslarda gevşemeye yol açmasının mekanizması bugün iyice aydınlatılmıştır. NO düz kas hücrelerindeki guanilat siklaz enziminin demir içeren hem molekülündeki demir atomuna bağlanarak molekülün üç boyutlu yapısını değiştirip, enzimin aktif hale gelmesini sağlamaktadır. Aktifleşen enzim de GTP'den cGMP sentezini artırır, düz kaslarda gevşemeye neden olmaktadır. (15,24).

Fizyolojik olarak damarın gerginliği, endotel kökenli gevşeticiler (NO, prostasiklin gibi) ve damar daraltıcı etkenlerle birlikte düzenlenir. Endotelial NO sisteminin ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, yaşlanma gibi patofizyolojik süreçler sonucunda olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (25). Arginin verilmesiyle hiperkolesterolemili insan ve hayvanlarda vasküler bozukluğun normale döndüğü görülmüştür (10,12).

Kronik pulmoner hipertansiyonda akciğerlerde

damar hasarı ve bağ dokusu artışı görülür. NO'in bu süreçleri engelleyici etki gösterdiği, oluşturduğu damar genişlemesi ile pulmoner hiper tansiyonu azaltıcı etki yaptığı bildirilmiştir (19). Ayrıca solunan havadaki 18-36 ppm NO'in solunum sıkıntısı çeken insanları rahatlattığı saptanmıştır. Yedi gün NO verildiği takdirde akciğer fonksiyonunun gelişmesine destek olduğu, tedaviye yardımcı olduğu kanısına varılmıştır (26). Diğer taraftan NO serbest oksijen radikalleri ile birleşerek peroksinitrit radikali oluşturarak akciğerlerde sitotoksik etkiler yapabilmektedir. Dolayısıyla NO'in pulmoner hipertansiyondaki etkisi konsantrasyona bağlı olarak olumlu ya da olumsuz olabilmektedir (12).

Sinir Sisteminde Nitrik Oksit

Nitrik oksitin nörokimyasal sistem üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, bazı periferik sinirlerde presinaptik ve postsinaptik hücreler arasındaki transmisyon katkısında bulunduğu, nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirlerde ise modulatör olabileceği gösterilmiştir (15,19,21).

1977'de NO'in, ratların serebellar korteksinde eriyebilir guanilat siklazı uyardığı görülmüştür. Sinir sistemi üzerine yapılan sonraki çalışmalarda, NO'in damarlar üzerindeki etkisine benzer etkiye sahip bir madde salgıladığı ve sinir sisteminde de L-arginin-nitrik oksit yolunun bulunduğu gösterilmiştir (20,21,27). cGMP konsantrasyonu, L-arginin ile artırılmış ve nitrik oksit sentazın inhibitörleriyle bloke edilmiştir. Damar endoteliumu ve trombositlerde olduğu gibi, intrasellüler Ca^{2+} deki artışların NO sentezini uyardığı, buna rağmen fizyolojik düzeylerdeki Ca^{2+} 'un eriyebilir guanilat siklazı inhibe ettiği tespit edilmiştir. Hedef hücrelerde NO sentezinin bu mekanizmayla kontrol edildiği düşünülmektedir (26,28).

NO, bugüne kadar bilinen nörotransmitterlerden çok farklıdır Nitrik oksidin özel depolanma şekli ve özel salıverilme mekanizmaları gösterilememiştir. Gerektiği yerde ve gerektiği zamanda sentezlenip, üretildiği hücreden basitçe dışarıya çıktığı görülmüştür. Ayrıca nörotransmitterlerin çoğu, aminoasitler veya peptitlerden oluşmaktadır. Bunlar da alıcı hücrelerin üzerindeki reseptörlerle birleşerek etki ederler. Nitrik oksitin özel reseptörleri yoktur. Hücre zarlarını kolayca geçerek ulaşabileceği her türlü hücreye girip sitoplazmadaki enzimleri aktive ederek mesajı iletmektedir (12,17,22).

Araştırmalar beyinde, öğrenme ve anımsama konusunda da NO'in rolünün olabileceğini düşündürmektedir (29,30). İn vitro spesifik reseptörlerin uyarılmasından sonra bir veya daha fazla nöronlarda bir postsinaptik kaynaktan presinaptik etki oluşturmak için NO salıverilir. Bunun sonucu glutamat miktarı artar ve sinaptik transmisyonunda uzun süreli potansiyasyon meydana gelir. Bu durumun hafıza ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Hayvan deneyleri de bu görüşü desteklemektedir. İn vivo nitrik oksit sentezinin inhibisyonu öğrenme davranışlarını bozmuştur. Nitrik oksidin yem alımı, koku alma üzerinde de fizyolojik rol oynadığı öne sürülmüştür. NOS'un inhibisyonu sonucu pasif sakınma

davranışının öğrenilmesinin engellendiği görülmüştür (12,15,29).

Gastrointestinal sistemde NO muskularis eksternanın gevşemesine eden olmaktadır. Yine bu sistemde mukozal kan akımının düzenlenmesinde, mukozanın korunmasında, etkili olduğu saptanmıştır. (6,12,30).

L-arginin-nitrik oksit yolu korpus kavernosumda da bulunmuş ve NO'in penis ereksiyonundan damar düz kaslarını gevşeterek doğrudan sorumlu olduğu klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu işlevde rol oynayan kasık bölgesindeki sinirler, beyinden aldıkları uyarımın sonucunda nitrik oksit sentezlemektedir. NO gerekli bölgelerde damar gevşemesini sağlayarak ereksiyona neden olmaktadır. Elektriksel olarak invitro uyarılmış korpus kavernosumun relaksasyonunun NOS'ın inhibitörleri tarafından engellendiği görülmüştür (31,32).

Savunma Sisteminde Nitrik Oksit

İnsanlar ve diğer memeliler, diyetleriyle düşük miktarlarda NO₃ alırlar ve atarlar. Diare ve ateşli hallerde idrarla NO₃ atılımında önemli artış bulunmuştur. E.coli lipopolisakkaritleri verilen ratlarda oluşturulan ateşin derecesine bağlı olarak atılan NO₃ düzeyinde bir artış saptanmıştır. Bu sonuçlar NO₃ sentezi ile immunostimulasyon arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Meydana gelen NO₂ ve NO₃ 'ın L-argininin guanidino nitrojen atomlarından kaynaklandığı ispatlanmıştır. Bu reaksiyon L-sitrülinin şekillenmesi ve makrofajların bakteri, tümör ve virus hücreleri üzerine sitotoksik etkisinden sorumludur. Ancak NO'in molekül yapısı ve aktivitesi serbest radikal niteliğinde olmasına rağmen bu etkinin mekanizması açıklanamamaktadır. Makrofajların NO ile birlikte salınan süperoksitin NO ile etkileşerek peroksinitrit oluşturduğu ve bununda sitotoksik etkilerden sorumlu olabileceği bildirilmektedir. (3,6,30).

Makrofajlarda NO sentezi yalnızca L-arginin analogları tarafından değil, L-konovan tarafından da inhibe edilir. Makrofajlardaki L-arginin-NO yolu, primer savunma sistemi olarak görülmektedir. NO'e hassasiyet bir hücreden diğerine göre değişir. Bazı hücrelerde sitotoksik, bazılarında ise sitostatik etki yapar. Bunun sebebi tam olarak açıklanamamıştır ama demir sülfür içeren enzimlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (15,30).

Makrofajlardaki NOS, endotelial hücre, trombosit ve sinir sistemindeki izoformlarından farklıdır. Enzim, substrat olarak L-arginin, kofaktör olarak NADPH ve tetrahidrobiopterine ihtiyaç duyar, Ca^{2+} gereksinmez, Mg^{2+} esansiyel değildir ama enzim aktivitesini artırır (26,31,33). Redükte GSH'ın da makrofajlarda NO üretiminde etkili rol oynadığı araştırmalarda gösterilmiştir (34).

Rat peritoneal ve insan nötrofillerinden salınan bir NO benzeri faktörün daha sonraları L-argininden sentezlenen NO olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerde NO

sentezleyen enzim Ca^{+2} 'a bağlıdır ve L-NMMA, L-NIO ve L-NAME tarafından inhibe edilebilir (14,20).

Deksametazonun, hidrokortizon ve kortizol gibi glukokortikoidlerin iNOS'ı inhibe ettiği araştırmacılar tarafından saptanmıştır (23). Bu inhibitör etkinin glukokortikoidler terapötik dozlarda verildiği takdirde düşük olduğu görülmüştür. Yine glukokortikoidlerin iNOS üzerindeki inhibitör etkisi, invitro glukokortikoid reseptörlerinin kısmi bir agonisti olan korteksolon ile engellenmiştir. Araştırmacılar endotoksin şok, astım ve romatoid artritte glukokortikoidlerin NOS'ı inhibe ederek NO'nin neden olduğu patolojik vasodilatasyon ve sitotoksik etkisini azalttığını iddia etmişlerdir. (23, 30).

Trombositlerin NO sentezledikleri ve L-arginin-NO yolunun düzenlenmesinde negatif feed-back mekanizmasının rol oynadığı gösterilmiştir(19,26). Trombosit sitozolündeki cGMP miktarı yalnızca sodyum nitroprusid ile değil, L-arginin ilavesi ile de artmıştır. L-argininin etkisi enantiomer spesifiktir ; L-NMMA ve NADPH varlığına bağlı olarak inhibe edilir. İnsan trombositlerinde NOS'ın bulunduğu, elektron spin rezonans spektroskopisi kullanılarak tespit edilmiştir. (26,28).

Hemoglobin, güçlü bir şekilde NO'nin aktivitesini inhibe eder, yıkanmış trombositlerde L-arginin ile antagonist değildir. Buna karşılık trombosit sitozolünde L-argininin neden olduğu cGMP'nin artışı inhibe eder. Bu durum hemoglobin trombosit membranına etki etmediğini vurgular (19,26).

NO, bağışıklık ve inflamasyonda çoğu hücre tiplerinde sentezlenir. NO, infeksiyöz organizmalara karşı önemli bir toksik savunma molekülüdür. Makrofaj, T lenfosit, antijen hücreler, mast hücreleri, nötrofiller ve doğal öldürücü hücreleri içeren, bağışıklık ve inflamator hücre tiplerinin fonksiyonel aktivitesini, büyümesini ve ölümünü de düzenler. Bununla beraber immunolojik hastalıklar ve inflamasyonda, nonspesifik, spesifik bağışıklıkta NO'nin rolü anlaşılmamıştır. iNOS tarafından yüksek konsantrasyonlarda şekillenen NO hızlıca reaktif nitrojen oksit türlerine oksitlenir Mitokondrial solunum enzimlerinden bazıları reaktif NO tarafından inhibe edilir; hücresel enerji ve ATP yıkımı meydana gelir. İnteraksiyonların kombinasyonu, bağışıklık ve enfeksiyon hücrelerinin regülasyonunda NO'nin bir çok aksiyonları bu şekilde açıklanabilir(35).

Nitrik Oksit'in Patolojik Olarak Saliverilmesi

NO ve diğer serbest radikaller hücrelerde aerobik metabolizma ile üretilirler ve bu üretim belli patolojik şartlarda artar. Fizyolojik serbest radikal olan NO süperoksit ile birleşerek reaktif oksijen türevi olan peroksit meydana gelir (1,9).



Böylece NO'nin normal etkisi inhibe edilir. Ayrıca peroksitlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2), hidroksil radikali ($.OH$) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi daha başka toksik ürünlere dönüştürler. Bu radikaller, nöroflamentlerin, çeşitli enzimlerin ve reseptör proteinlerin nitrasyon ile harabiyetine neden olur (6,12,30).

Ca'dan bağımsız NOS'ın izoformları sitokin ve endotoksin lipopolisakkaritler tarafından damar duvarlarında indüklenerek, NO saliverilmesine neden olabilir. Bu indüksiyon endotelial ve düz kas hücrelerinin her ikisinde meydana gelir ve damarlarda relaksasyona neden olur (12,17). Ayrıca hayvanlarda endotoksin şokunda, nitrik oksit şekillenmesindeki artışın hipotansiyon derecesi ile doğrudan ilgili olduğu görülmüştür. NOS inhibitörlerinin hemorajik ve anafilaktik şoklu hayvanlarda, tümör nekrosis faktörün neden olduğu hipotansiyona karşı koruyucu olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir. Septik şoklu hastalarda düşük dozlarda N^G monometil-L arginin standart tedaviye ilave edildiğinde, hipotansiyonun ortadan kalktığı görülmüştür. Hayvan deneylerinde NOS inhibisyon derecesinin tedavinin sonucu için önem olduğu, yüksek dozda kullanılan inhibitörlerin şiddetli vasokonstriksiyona, sonunda organ hasarına ve hızlı ölüme neden olduğu gösterilmiştir (26,34,35).

Endotoksinler, venöz düz kasta, miyokardiumda ve endokardiumda NOS'ı indükler, bu enzim tarafından artmış nitrik oksit sentezi endotoksemi ile ilgili kalp bozukluğuna ve venöz birikime iştirak edebilir. Ayrıca genişlemiş kardiomiopati, kalp disfonksiyonuyla ilişkilidir. Damarlardaki gibi kalpte nitrik oksit eNOS tarafından üretildiği zaman fizyolojik bir role sahiptir. iNOS tarafından uzun süre ve yüksek miktarlarda üretildiği zaman doku hasarı ve genişlemeye neden olarak patolojik etki gösterir (9,25,27).

Sonuç olarak, kısa bir geçmişe sahip olmasına rağmen NO üzerinde çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar NO'nin hayvan organizmasındaki etkilerine her gün bir yenisini eklemiştir. NO'nin çeşitli sistemler üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1-Korshland D.E., Nitric oxide, the molecule of the year. *Science*, 258:1861, (1992).
- 2-Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. :The biological significance of nitric oxide formation from L-arginine. *Biochemical Society Transactions*, 17,4:642-644, (1989).
- 3-Furchgott R.F., Zawadzki J.V.: The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288: 373-75, (1980).
- 4- Furchgott R.F.: The discovery of endothelium derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *J.Amer.Med.Assoc.*,276:1186, (1996).
- 5-Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S., Byrns R.E., Chaudhuri G.: Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc.Natl.Acad. Sci.*, 84: 9265-70, (1987).
- 6- Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 43: 109-142, (1991).
- 7- Forstermann U., Properties and mechanisms of production and action of endothelium-derived relaxing factor. *J.Cardiovasc. Pharmacol.* 8 (10): 45-51, (1986).
- 8- Guoyao W.U., Sidney M.Morris M.: Arginine metabolism: nitric oxide and beyond, *Biochem J.*,336: 1-17, (1998).
- 9-Fukuto J.M., Hobbs A.J., Ignarro L.J.: Conversion of Nitroxyl (HNO) to Nitric oxide (NO) in biological systems: The role of physiological oxidants and relevance to the biological activity of HNO. *Biochemical and biophysical research communications*, 196(2):707-713, (1993).
- 10-Hardy T.A., May J.M.: Coordinate Regulation of L-Arginine uptake and nitric oxide synthase activity in cultured endothelial cells. *Free Radical Biology & Medicine*, 32(2): 122-131, (2002).
- 11-Stuehr D., J.: Mammalian nitric oxide synthases, *Biochem., J.*, 357: 593-615, (2001).
- 12-Moncada S., Higgs E.A.: Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J.*, 9(13); 1319-30, (1995).
- 13-Vilar R.E., Ghael D., Li M., Bhagat D.D., Arrigo L.M., Cowman M.K., Dweck, H.S., Rosenfeld L.: Nitric oxide degradation of heparin and heparan sulphate. *Biochem J.*, 324: 473-479, (1997).
- 14-Masters B.S.S.: Nitric oxide synthases: why so complex? *Annu.Rev.,Nutr.*,14:131-45, (1994).
- 15-Baranano D.E., Snyder S.H.: Neural roles for heme oxygenase: Contrasts to nitric oxide synthase, *PNAS* 98(20): 10996-11002, (2001).
- 16-Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G.: Nitric oxide synthases:structure, function and inhibition, *Biochem J.*, 357:593-615, (2001).
- 17-Vallance P.: Use of L-Arginine and Its analogs to study Nitric oxide pathways in humans. *Methods in Enzymology*, 269: 453-459, (1996).
- 18-Dwyer M.A., Bredt D.S., Synder S.H.: Nitric oxide synthase: Irreversible inhibition by L-NG nitro-arginine in brain in vitro and in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 176: 1136-1141, (1991).
- 19- Moncada S.: The L-arginine :nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand*, 145: 201-227, (1992).
- 20-Moncada S., Higgs A.: The L-arginine-nitric oxide Pathways. *The New England Journal of Medicine*, 30: 2002-2011, (1993).
- 21-Bredt D.S., Synder S.N.: Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. *Proc.Natl. Acad.Sci.*, 86: 9030-9033, (1989).
- 22-Bidri M., Feger F., Varadaradjalou S., Ben Hamouda N., Guillosson J.J., Arock M.: Mast cells as a source and target for nitric oxide. *Int Immunopharmacol*, (8):1543-58, (2001).
- 23-Di Rosa M., Radomski M., Carnuccio R., Moncada S.: Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 172: 1246-1252, (1990).
- 24- Gow A.J., Luchsinger B.P., Pawloski J.R., Singel D.J., Stamler J.S.: The oxyhemoglobin reaction of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci*, 96: 9027-9032, (1999).
- 25- Li, H., Forstermann U.: Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J.Pathol.*, 190: 244-254, (2000).
- 26- Radomski M.W., Palmer R.M.J., Moncada S.: The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem.Biophys. Res. Commun*, 148: 1482-1489, (1987).
- 27-Wang M.X., Murrell D.F., Szabo C., Warren R.F.,Sarris M., Murrell G.A.: Nitric oxide in skeletal muscle: inhibition of nitric oxide synthase inhibits walking speed in rats. *Nitric oxide* 5(3):219-32, (2001).
- 28- Moncada S., Radomski M.W., Palmer R.M.J., Endothelium derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem.Pharmacol.* 37: 2495-2501,(1988).
- 29-Chapman P.F., Atkins C.M., Allen M.T., Haley J.E., Steinmetz J.E.: Inhibition of nitric oxide synthesis impairs two different forms of learning. *Neuroreport*, 3: 567-70, (1992).
- 30-Vallance P., Moncada S., Coll J.R.: Nitric oxide from mediator to medicine. *Physicians*, 28 (3): 209-19, (1994).
- 31-Ignarro L.J., Bush P.A., Buga G.M., Wood K.S., Fukuto J.M., Rajfer J.: Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem. Biophys Res. Commun*, 170: 843-50, (1990).
- 32-Burmett A.L., Lowenstein C.J, Biedt D.S., Chang T.S.K., Synder S.H.: Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science*, 257: 401-403, (1992).
- 33-Schmidt K., Werner-Felmayer G., Mayer B., Werner E.R. :Preferential inhibition of inducible nitric oxide synthase in intact cells by the 4-amino analogue of tetrahydrobiopterin. *Eur.J.Biochem.*, 259(1-2): 25-31, (1999).
- 34-Stuehr D.J., Kwon N.S., Nathaon C.F.: FAD and GSH participate in macrophage synthesis of nitric oxide. *Biochem biophys. Res. Commun.*, 30, 168(12): 558-65, (1990).
- 35-Coleman J.W.: Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol*, 1(8):1397-406, (2001).

POLISITEMİ

Ebubekir CEYLAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van, TÜRKİYE

Özet: Polisitemi (eritrositozis), eritrosit sayısı, hematokrit değer ve hemoglobin konsantrasyonunda artışla karakterize olan patolojik bir durumdur Polisitemi, absolut ve relatif polisitemi olarak; absolut polisitemi de primer (polisitemia rubra vera) ve sekonder (uygun, uygunsuz) olarak ikiye ayrılmaktadır. Eritropoietin seviyesi polisitemilerin ayırıcı teşhislerinde klinik olarak çok önemlidir. Eritropoietin seviyesi P. vera'da düşük, sekonder eritrositoziste yüksektir. Sekonder polisitemili hastalarda çoğunlukla idrar veya plazma ya da her ikisinde de Eritropoietin konsantrasyonu artmıştır. Bu derlemede, polisitemilerin sınıflandırılması, teşhis yöntemleri ve tedavi olanakları hakkında bilgiler verilerek, karşılaşılan şüpheli vakaların detaylı incelenmesinde yardımcı olabilecek bilgileri aktarmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Polisitemi, eritrositozis, eritropoietin.

POLYCYTHEMIA

Abstract: Polycythemia (erythrocytosis) is a state characterized by an elevated erythrocyte mass, hematocrit value and hemoglobin concentration. Polycythemia may be relative or absolute. Absolute polycythemia can be primary (polycythemia rubra vera) or secondary (appropriate or inappropriate). Erythropoietin level is very important for differential diagnosis of polycythemia. Erythropoietin level is decreased in polycythemia vera and elevated in secondary erythrocytosis. Erythropoietin concentration is elevated in urine or plasma or either in patient with secondary polycythemia. In this review, it has been given some information about the classification, diagnosis and treatment of polycythemia. It is aimed to give some information that could be helpful in detailed examination of suspected cases.

Key Words: Polycythemia, erythrocytosis, erythropoietin.

Giriş

Polisitemi, yüksek eritrosit sayısı, hematokrit değer ve hemoglobin konsantrasyonu ile karakterize, genelde absolut ve relatif polisitemi olarak sınıflandırılan patolojik bir durumdur (1, 2, 3, 4). Polisitemilerin ayırıcı tanısında eritropoietin seviyesinin belirlenmesi klinik olarak çok önemlidir (1, 5). Bu derlemede, patolojik bir durum olan polisitemilerin sınıflandırılması ve nedenleri ile polisitemilerde tanı kriteri olarak kullanılan parametreler hakkında bilgiler aktarılmaya çalışılmıştır.

Polisitemi

Polisitemi (eritrositozis) eritrosit sayısı, hematokrit değer ve hemoglobin konsantrasyonunda artışla karakterize olan patolojik bir durumdur (1-4).

Eritrositlerin temel fonksiyonu O₂ taşımaktır ve bu işlem hemoglobin ile yapılmaktadır. Ancak hematokrit değerinin yükselmesi sonucu kan viskozitesi artar ve doku O₂ dağılımında azalma meydana gelmektedir. Normal şartlar altında bazal eritropoietin sekresyonu, eritrosit kaybını sağlamak için yeterli eritropoietik uyarı sağlar ve böylece eritrosit kitlesi de normale dönebilir. Renal O₂ sensorunun, doku O₂ konsantrasyonu eşik değerinin altına düştüğü zaman eritropoietin sekresyonunun artması için uyarı verildiğine

inanılmaktadır. Eğer eritrosit kitlesindeki artış doku O₂'lenmesini sağlayacak düzeyde olursa eritropoietin sekresyonunun baskılanabileceği bildirilmektedir (2, 3, 6).

Eritropoietin seviyesi polisitemilerin ayırıcı teşhislerinde klinik olarak çok önemlidir (1, 5). Radioimmunoassay (RIA) ile ölçülen eritropoietin konsantrasyonları, polisitemia vera'lı ve sekonder polisitemili hastaları ayırmak için kullanılabilir. Diğer in vivo ve in vitro metotların bu amaç için yeterince hassas olmadığı bildirilmektedir (7-11). Eritropoietin seviyesi P. Vera'da düşük, sekonder eritrositoziste yüksektir. Sekonder polisitemili hastalarda çoğunlukla idrar veya plazma ya da her ikisinde de eritropoietin konsantrasyonu artmıştır (1, 3).

Hiperemik müköz membranlar, hemorajik diatez ve nörolojik bozukluklar dahil klinik semptomlar kan viskozitesinin artmasına sebep olan eritrosit artışı ile ilgilidir (12). Hiperviskozite kan akışını yavaşlatır ve muhtemelen trombozisi, doku hipoksisini ve küçük damarlarda hasarı artırır (3). Damarlarda artan bu hasar nedeniyle nitrik oksit seviyesi yükselir. Polisiteminin yüksek tetanik kontraksiyonlar sonucu meydana gelen kas yorgunluğunu azalttığı ancak bu durumun geçici olduğu bildirilmiştir (13, 14). Ayrıca, şiddetli eritrositozisin kardiyak disfonksiyonu artırdığı, yaşam kalitesi ve süresini kısalttığı ileri sürülmektedir (15).

Polisitemi; Absolut ve Relatif polisitemi olarak; absolut polisitemi de primer (polisitemia rubra vera) ve sekonder (uygun, uygunsuz) ikiye ayrılmaktadır (1, 3, 4, 16). Tablo 1'de polisiteminin sınıflandırılması ve nedenleri gösterilmiştir.

Absolut primer polisitemi *Polisitemia vera*

Polisitemia rubra vera (PV) insanlarda, köpeklerde, ineklerde ve nadiren de kedilerde görülen klonal orijinli, myeloproliferatif hematopoietik kök hücre hastalığıdır (1-3, 5, 9, 12, 16, 17). PV, hipoksik uyarı olmadan eritrositlerin kendiliğinden aşırı üretimiyle karakterizedir ancak eritrositlerin yaşam süreleri normaldir. PV'da eritropoietin seviyesinde bir artış görülmeden eritropoiezisde bir artış görülmektedir (3, 18). Bazı araştırmacılar eritrositlerin artması sonucu eritropoietin üretiminin baskılandığını hatta bioassaylerle yaptıkları ölçümlerde P. vera'lı hastaların serum ve idrarlarında hiç ya da çok az miktarda eritropoietin tespit ettiklerini bildirmişlerdir (3, 19). P. vera'da 24 saatlik idrar eritropoietin atılımında bir düşme olduğu tespit edilmiştir. Hastalıkta kemik iliği veya kanda neoplastik hücreler bulunmamaktadır. Kalitatif olarak normal hücresel olgunlaşma ile eritrositlerde aşırı bir üretim vardır. Eritropoietin Polisitemi vera'lı hastalarda normalden aşağı seviyede ya da olmadığı için eritropoiezisin humoral kontrol altında olmadığı kabul edilir. P vera myelofibrozis ya da akut myelogenöz lökemi ile sonuçlanabilir (3, 19, 20, 21).

Hematokrit çok yüksek olduğunda ve dehidrasyon semptomları olmadığı zaman absolut polisitemi teşhisi kolayca konabilir (4, 12, 21).

Klinik semptom olarak aşırı kanama, nörolojik semptomlar, poliuri, polidipsi ve müköz membranların konjesyone olması sayılmaktadır (2, 3, 12, 18). Yapılan bir çalışmada tedavi öncesi serum eritropoietin konsantrasyonunun tespiti, timidine bağlı eritropoietin ile ölçen hipoksik tavşan kemik iliği bioassay metodu ile yapıldı (22). Yedi sağlıklı kediden yapılan 14 ölçümde serum eritropoietin konsantrasyonlarının normal sınırlar içerisinde olduğu ($<1.0 \pm 26.0$ mU/ml, mean \pm SD, 7.5 ± 7.2 mU/ml) tespit edildi. Bu kedide serum eritropoietin konsantrasyonu 11.7 mU/ml idi (12).

Yapılan bir çalışmada PV'lı köpeklerde serum eritropoietin seviyesinin flebotomiden sonra da düşük ya da normal (≤ 5 mU/ml) olduğu tespit edildi (1).

Absolut Sekonder polisitemi *Sekunder polisitemi*

Sekunder polisitemi eritrosit sayısında eritropoietin artışının nedenlerine göre uygun ya da uygunsuz olarak gruplandırılabilir (1-3, 16, 20).

Uygun sekonder eritrositozis sistemik doku hipoksisine cevap olarak meydana gelir. Uygun eritrositozda hipoksemiye cevap olarak serum eritropoietin seviyesinde bir

artış meydana gelir (1, 2, 4, 20).

Uygunsuz sekonder eritrositozis renal bozukluklardan kaynaklanan lokal hipoksi ya da diğer organlardan eritropoietin salgılayan tümörlerden kaynaklanmaktadır. Normal şartlar altında, bazal eritropoietin sekresyonu eritrosit kaybının yerini almak için yeterli eritropoietik uyarı sağlar ve böylece eritrosit kitlesi de normale döner. Renal O₂ sensorunun, doku O₂ konsantrasyonu eşik değerinin altına düştüğü zaman eritropoietin sekresyonunun artması için sinyal verdiğine inanılır. Eğer eritrosit kitlesindeki artış doku oksijenlenmesini sağlayacak düzeyde olursa, eritropoietin sekresyonu baskılanır (1, 3, 23, 24).

Relatif polisitemi

Relatif polisitemi (Gaisböck's sendromu, spurious, stres eritrositozisi); aşırı miktarda sıvı kaybı sonucu hematokrit değerinin artması olarak bildirilmektedir (3, 5). Relatif ve absolut polisitemi dehidrasyonun klinik olarak tespitiyle kolayca ayırt edilir. Bu iki durumu ayırt etmek için nadiren eritrosit tespitine ihtiyaç vardır. Relatif polisitemili hayvanlarda eritrosit sayısı normaldir. Hematokrit değerindeki artış çoğunlukla plazma hacminin azalmasından kaynaklanmaktadır. Plazma hacmi çoğunlukla sıvı kaybının bir sonucu olarak azalır. Akut diyare, kusma, poliuri, yanıklar, ısı çarpması, su kaybı, atlarda aşırı terleme gibi diğer yaygın dehidrasyon sebepleri hemakonsantrasyonu meydana getirirler. Ayrıca strese oluşturulan splenik kontraksiyon relatif polisitemiyi meydana getirebilir. Bu durum, aşırı heyecanlı hayvanlarda ve bazı türlerin dişilerinde görülür. Bu, gerçek eritrositozis değildir (1, 3, 5, 25, 26, 27).

Polisitemide, eritrositlerin fazla konsantrasyonu kanın viskozitesini ve pulmoner vasküler direnci artırır ve normal arteriyel oksijen saturasyonuna rağmen kan akışının azalması ve dokunun oksijenlenmesinin düşmesiyle sonuçlanan kardiyak çıkışı azaltır. Azalan doku oksijenlenmesinden kaynaklanan kronik, pasif konjesyon ve sellüler disfonksiyon hepatik ve renal yetersizliğe neden olabilir. Polisitemili hayvanlar strese girmedikçe klinik olarak normal kalabilirler. Eritrositozisin doku oksijenlenmesi üzerine faydalı, kan viskozitesi üzerine zararlı bir etkisi vardır (3, 28, 29).

Eritrositozis, kanın O₂ taşıma kapasitesini artırır fakat yüksek hematokrit seviyesinde kan viskozitesinin artmasıyla doku O₂ dağılımındaki azalmayı meydana getirebilir. Hematokrit değerinin %60'tan yukarı olması eritrosit kitlesinin arttığını, %60'tan aşağıda olduğunda ise normal ya da düşük olduğunu göstermektedir (28).

Hemoglobin konsantrasyonundaki normalden fazla artış, renal O₂ sensorundaki doku hiperoksidasyonunu meydana getirerek eritropoietin üretiminin azalmasına neden olur. Yüksek hematokrit artmış viskoziteye ve azalmış vasküler O₂ akışına sebep olabilir (1, 3).

Tablo 2: Polisitemili Köpeklerde Serum Eritropoietin Konsantrasyonu (1)

Polisitemi Tipi	Serum Eritropoietin Değeri
1-Relatif Polisitemi	Normal-artmış
2-Absolut Polisitemi	
*Primer polisitemi (polisitemia vera)	Düşük-normal
*Sekunder polisitemi	
Kongenital kalp hastalığı	Artmış
Pulmoner hastalık	Artmış
Renal ve diğer tümörler	Artmış
Hiperadrenokortisizm	Normal

Polisitemi; dehidrasyon, kemik iliğinde aşırı proliferasyon, kardiopulmoner hastalıklar, yüksek rakımda yaşama, renal hastalıklar veya neoplazilerin meydana getirdiği hipoksiden kaynaklanabilir (1, 3, 8, 12, 16, 20, 30, 31, 32, 33).

İnsanlarda renal tümörler, hepatomalar, uterus leiomyomaları ve serebellar hemangioblastomalar dahil bir çok neoplazma eritropoietin seviyesinde artışa neden olurlar (1, 2, 8, 31, 32, 33).

Eritrositozis; kistler, adenomlar, hidronefroz ve fokal glomeruloskleroz gibi böbreğin benign lezyonlarıyla ilgili gelişebilir. Plazma eritropoietin konsantrasyonu, renal tümörle ilgili sekonder eritrositozisli çoğu insan hastada artmaktadır (8, 30-34).

Kronik renal hastalıklarında hemodiyaliz, artan kan üre-nitrojen seviyesini düzeltebilir fakat düşük eritropoietin ve hematokrit seviyesini düzeltemez. Şiddetli renal arteriyel stenoz, renal kistler, hidronefroz ve renal hücre karsinomu dahil böbreğin işemik ve malignant lezyonları yüksek eritropoietin seviyesi ve hematokritin sebebi olarak görülmektedir (8, 30, 34).

Renal tümörler, kistler, hepatomalar ya da serebellar hemangiomalar gibi eritropoietin üreten yerlerde meydana gelen hasar sonucunda hastalarda eritropoietin seviyesi tespit edilemez, normal ya da yüksek olabilir. Bu hastalarda kanama eritropoietin seviyesini değiştirmez (18, 34, 35, 36).

Tümörlü hastalarda serum ve idrar eritropoietin seviyeleri yüksektir. Bir kural olarak, metastaz durumları hariç tümörün uzaklaştırılmasından sonra eritropoietin seviyesi normale döner, polisitemi kaybolur (1, 12, 18, 36).

Eritropoietin konsantrasyonları tümörlerin yeniden nüksünü kontrol etmek veya metastazı tespit etmek için neoplastik aktivitenin bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Hematokrit veya hemoglobin konsantrasyonu da tümör aktivitesinin bir işaretçisi olarak kullanılabilir (1, 3, 5, 7, 16).

Kongenital kalp ve pulmoner hastalıklardan

kaynaklanan polisitemili köpeklerde serum eritropoietin seviyesinde orta derecede bir artış tespit edilmiştir. (1, 30, 34)

Veteriner hekimlikte polisitemili hayvanlarda serum eritropoietin konsantrasyonunu bildiren çok az çalışma vardır (1). Peterson ve Zanjani (31), histopatoloji muayenesinden sonra renal karsinoma teşhisi konulan bir köpekte meydana gelen sekonder polisitemi olgusunda, operasyon öncesi exhipoksik polisitemik mouse bioassay metodunu kullanarak serum ve tümör eritropoietin seviyelerini (plazmada 0.3 IU/ml, dokuda 0.1 IU/mg) belirlemiştir. Nefrektomiden sonra polisiteminin düzeldiğini ve operasyondan 3 hafta sonra eritropoietinin tespit edilemediğini ve bu periyod süresince köpeğin hematokrit değerinin %72'den %43'e, eritrosit sayısının 11×10^6 'dan 6.1×10^6 mm³'e düştüğünü tespit etmişlerdir.

Gorse (32), iştahsızlık ve kusma şikayeti ile gelen 10 yaşındaki Beagle tipi bir köpekte hematokrit değeri %76, eritrosit sayısını 13.3×10^6 l, hemoglobin miktarını 23.8 g/dl, MCH değerini 57 fl, MCHC değerini 31.3 g/dl olarak, kan frotisinde ise mikrositik, hipokromik eritrositleri tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Radyografide sol böbreğin büyüdüğünü tespit eden araştırmacı, köpeğe laparotomi yaparak sol nefrektomi yapmıştır. Histopatolojik muayenede Malignant Fibrosarkoma teşhisi konulan köpeğin renal tümörden kaynaklanan sekonder polisitemisi olduğu sonucuna varmıştır. Araştırmacı köpeğin nefrektomiden sonra normale döndüğünü bildirmektedir (32).

Codner (37), eksersizle nörolojik semptomları artan 5 yaşında, dişi melez bir köpekte eritrosit sayısını 12.4×10^6 µl, hemoglobin miktarını 25.8 g/dl, hematokrit değeri %74, MCV değerini 59.9 fl, MCHC değerini %35, MCH değerini 20.8 pg olarak belirlemiştir. Primer polisitemi (p. vera) teşhisi konulan köpekte, RIA metodu ile serum eritropoietin konsantrasyonu 15.5 mU/ml olarak tespit edilmiştir (37).

Nelson ve ark.(36), erkek Labrador Retriever cinsi bir köpekte, bilateral renal lenfosarkomadan kaynaklanan bir sekonder polisitemi vakasını bildirdiler. Araştırmacılar köpeğin plazma eritropoietin seviyesini ekshipoksik polisitemik mouse bioassay metodunu kullanarak 0.24 IU/ml olduğunu tespit etmişlerdir.

Couto ve ark. (30), kısırlaştırılmış, melez, 8 yaşındaki bir köpekte hemogram ile eritrositoz (uygunsuz sekonder polisitemi) teşhisini koymuşlardır. Histopatolojide nasal fibrosarkoma tespit edilen vakada serum ve tümör eritropoietin aktiviteleri ekshipoksik polisitemik mouse assay metodu ile ölçülerek artmış oldukları belirlenmiştir.

Lennox ve ark (38), letarji, anoreksi ve kilo kaybı şikayetleri ile getirilen 2.5 yaşındaki bir atın yapılan hematolojik muayenesi sonucunda eritrositozis teşhisini koymuşlardır. Ultrasonografik muayenesinde hepatomegali tespit edilmesi üzerine hepatositler immunohistokimyasal boyama yöntemi ile incelenip eritrositozise neden olan hepatoblastoma teşhisi konulmuştur.

Tablo 1: Polisitemilerin sınıflandırılması ve nedenleri (1, 2, 3).

Absolut polisitemiler

Absolut Primer polisitemi

Polisitemia rubra vera

Absolut Sekonder polisitemi

Sekunder uygun eritrositozis

- Yüksek rakım (Atmosferik basınç azalmış)
- Kronik akciğer hastalığı ya da alveolar hipoventilasyon
- Kardiovaskular sağ-sol şant
- Yüksek O₂ affiniteli hemoglobinopati (Hb'nin düşük O₂ taşımaması)
- Kongenital eritrosit 2,3-difosfogliseratın azalması
- Karboksihemoglobinemi (Anormal hemoglobin)
- Doku zehirlenmesi (Histiotoxic, Kobalt gibi)

Sekunder uygunsuz (Doku O₂'lenmesi normal, eritropoietin üretiminde otonom artış)

- Eritropoietin ve eritropoietik maddeleri üreten tümörler (Neoplastik hastalıklar)
- Renal hücre karsinomu
- Serebellar hemangioblastoma
- Hepatoma
- Uterus leiomyomaları
- Ovaryum karsinomu
- Feokromositoma

Renal hastalıklar (Non-neoplastik hastalıklar)

- Kistler
- Hidronefroz
- Bartter sendromu
- Transplantasyon
- Polikistik böbrek

Adrenokortikal hipersekresyon

Relatif polisitemi (Gaisböck sendromu, spurious, stres eritrositozisi)

- Dehidrasyon
- Splenik kontraksiyon

Teşhis

Polisitemilerin ayırımında ve tanı koymada detaylı anamnez, tam fiziksel muayene, göğüs grafisi ve hematolojik ve diğer laboratuvar testlere ihtiyaç vardır Arteriyel PO₂ ölçümünün özellikle etkili olduğu bildirilmektedir (2, 39, 40). Polisitemilerin ayırıcı tanısında eritropoietin değerinin önemi oldukça fazladır (1, 39). Eritropoietin düzeyinin belirlenmesinde serum, plazma, idrar ve tümörlü doku kullanılmaktadır (1, 3, 6). Eritropoietinin serum, idrar ve diğer vücut sıvılarındaki varlığı biyoassay (in vivo ve in vitro) ya da immunokimyasal metot (Hemaglutinasyon inhibisyon, radioimmunoassay) ile tespit edilebilir (10, 41, 42).

Aşırı miktarda sıvı kaybı (dehidrasyon) sonucu hematokrit değerinin artmasından kaynaklanan relatif polisiteminin diğerlerinden ayırımının oldukça kolay olduğu bildirilmektedir (2, 3, 39). Hayvanda klinik olarak akut diyare, kusma, poliuri, yanıklar, ısı çarpması, su kaybı, atlarda terleme, değişik stres durumlarının varlığı relatif polisitemi şüphesini akla getirmektedir. Eritrosit sayısının normal olduğu relatif polisitemide hematokrit değerinin arttığı bildirilmiştir. Relatif polisitemide hem arteriyel pO₂ normal hem de eritropoietin konsantrasyonu normaldir. Hastalıkta plazma volümü azalmış, total plazma protein konsantrasyonu artmıştır (1, 2, 40).

Primer polisitemide (polisitemia vera) klinik bulgular eritrosit kitlesinin artmasıyla ilişkilidir (43). Arteriyel pO₂ ve serum eritropoietin seviyesi düşük ya da tespit edilemez seviyededir. Müköz membranlarda eritem, polidipsi, poliuri ile epilepsi, ataksi, tremor ve disorientasyon gibi nörolojik bulgular genel klinik bulgular arasındadır. Topallık ve kanama diatezleri de bildirilmektedir. Total eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit değeri yüksektir. Oftalmoskopik muayenede retinal hemorajinin ve ayrılmanın belirtileri olan genişlemiş, kıvrılmış damalar görülmektedir. Tanıda bütün bu bulguların yanısıra kardiak hastalık, kronik pulmoner hastalık ve renal neoplazi gibi yüksek eritropoietin seviyesine sahip olan sekonder polisiteminin yaygın nedenleri gözönünde bulundurulmalıdır. Kemik iliği aspirasyon muayenesinde hem eritroid hem de granulosit çoğunlukla görülmez. Anormal eritrositleri tespit etmek için radyoaktif krom (⁵¹Cr) kullanılmaktadır (12, 40, 43).

Sekonder polisitemilerde (Tablo 1) eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı, hematorit değeri ve eritropoietin miktarlarının yüksek, arteriyel pO₂ değerinin düşük olduğu bildirilmektedir (2, 40). Eritrosit kitlesinin ⁵¹Cr ile tespit edilmesi, albumin miktarını ¹³¹I ile işaretleyip plazma hacminin belirlenmesi polisitemiden şüphelenilen hastalarda uygulanabilecek bir teşhis metodu olarak bildirilmektedir (2). Eritrositozisin teşhisinde eritropoietin üretiminin oksijen yetersizliğinden (yüksek rakım, kronik akciğer hastalığı gibi) ya da doku oksijenlenmesinden bağımsız otonom üretiminden (renal karsinom, hepatosellüler karsinom gibi neoplastik ve hidronefroz, polikistik böbrek gibi non-neoplastik hastalıklar) kaynaklandığı da tespit edilmelidir. Bunların teşhisinde hematolojik parametrelerin yanında asıl hastalığa ait bulguların da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tedavi

Relatif polisitemilerin tedavisinin, rehidrasyonu sağlayarak veya splenik kontraksiyonu ortadan kaldırarak yapılabileceği bildirilmektedir (2, 5, 40, 43, 44, 45).

Myeloproliferatif bir hastalık olan primer polisiteminin tedavisinde esas amaç artan eritrosit kitlesini azaltmaktır. Bu amaçla phlebotomy (20-22 ml/kg) yapılabilir ya da radyoaktif fosfor (³²P) veya kemoterapötik ajanlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilirler (Tablo 3) (2, 5, 40, 43, 44, 45).

Sekonder polisitemilerin tedavisi yüksek eritropoietin seviyesine neden olan sebepleri ortaya koymak ve bu nedenleri elimine etmekle sağlanabilmektedir (Tablo 1) (2, 5, 40, 43, 44, 45).

Sonuç olarak, gelişmekte olan hayvancılığımızla birlikte sorunlar da artmaktadır. Bir çok nedenin polisitemi meydana getirdiği gözönüne alındığında, şüpheli hayvanlarda daha detaylı bir araştırma yapılmasının kaçınılmaz olduğu ve polisitemiler yönünden değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Bu nedenle bu derlemenin araştırmacı ve veteriner hekimlere faydalı olacağı kanısındayız.

Tablo 3. Polisitemilerin tedavisinde kullanılan bazı ilaç ve dozları. (2, 3, 5, 9, 40, 43, 344 45).

İlaç	Dozu
Radyoaktif fosfor (³² P)	2.3 m ² /vücut yüzeyi başlangıç doz, doz %25 artırılabilir, tekrarlayan tedaviler 6 ay aralıklarla olmalıdır.
Busulphan	Günlük 4-6 mg/m ² , 2 mg/m ² idame dozunda veya her 3 günde bir 80 mg/m ² .
Hydroxyurea	30-50 mg/m ² /7-10 gün p.o., 80 mg/kg p.o.her 3 günde bir veya 15 mg/kg günlük idame dozunda.
Adriamycin	Her 3 haftada bir 30 mg/m ² i.v. veya 1., 2. Ve 3. günler ile her 4 haftada 10 mg/m ² .
Doxorubicin	3 hafta ara ile 20 mg/m ² , iv.
Chlorambucil	Günlük veya günaşırı 2 mg/m ² ya da 4-6 hafta süreyle 0.2 mg/kg/gün.
Melphalan	10-14 gün 1-2 mg/m ² p.o., 2-4 hafta ara ile tekrarlanacak..

KAYNAKLAR

- Giger U: Erythropoietin and its Clinical Use, Comp. Continuing Education Article, 14(1), 25-34, (1992).
- Jain NC: In:Essential of veterinary hematology, Lea-Febiger, Philadelphia, (1993).
- Golde DW, Hocking WG, Koeffler HP, Adamson JW: Polycythemia: Mechanisms and Management. Ann. Inter. Med., 95, 71-87, (1981).
- Gilbert HS: Definition, clinical features and diagnosis of the poltcythemia states. Ann. Clin. Lab. Sci. 10:311-319, (1975).
- Peterson ME, Randolf JF: Diagnosis of canine primary polycythemia and management with hydroxyurea. J. Am. Vet. Med. Assoc. 180(4): 415-418, (1982).
- Wintrobe MM: Clinical Hematology. Philadelphia:Lea-Febiger, 690, (1981).
- Graber SE, Krantz SB: Erythropoietin: Biology and clinical use. Hematol Oncol Clin North Am, 3:369, (1989).
- DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, Tarr MJ: Clinicopathologic findings associated with cronic renal disease in cats: 74 cases JAWMA 190: 1196-1202, (1987).
- Campbell KL: Diagnosis and management of polycythemia in dogs. Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 12(4):543-550, (1990).
- Koeffler MP, Goldwasser E: Erythropoietin radioimmunoassay in evaluating in polycythemia. Ann. Intern. Med. 94:44-47, (1981).
- Birgegard G et al: Serum erythropoietin levels by radioimmunoassay in polycythemia. Scand. J. Hematol. 29:161-165, (1982).
- Foster ES and Lothrop CD: Polycythemia vera in a cat with cardiac hypertrophy. J. Am. Vet. Med. Assoc. 192:1736, (1988).
- Walker BR, Resta TC, Nelin LD: Nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in polycythemic rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 297(5): H2382-9, (2000).
- Frisbee JC, Murrant CL, Wilson BA, Barklay JK: Polycythemia decreases fatigue in tetanic contractions of skeletal muscle. Med Sci Sports Exerc, 31(9):1293-1298, (1999).
- Wagner KF, Katschinski DM, Hasegawa J, Schumacher D, Meller B, Gembruch U, Schramm U, Jelkmann W, Gassmann M, Fandrey J: Chronic inborn erythrocytosis leads to cardiac dysfunction and premature death in mice overexpressing erythropoietin. Blood, 97(2):536-542,, (2001).
- Erslev AJ and Caro J: Pathophysiology and classification of polycythaemia. Scand. J. Haematol., 31, 287-292, (1983).
- Heimpel H: The present state of pathophysiology and therapeutic trials in polycythemia vera. Int. J Hematol, 64(3-4):153-165, (1996).
- Peterson ME and Randolf JF: Diagnosis and treatment of polycythemia. In: Kirk RW, ed. Current veterinary teraphy VIII. Philadelphia: WB Saunders Co, 406-408, (1983).
- Bunn HF: Erythropoietin: Current Status, The Yale Journal of Biology and Medicine, 63, 381-386, (1990).
- Erslev AJ: Erythropoietin, The New England Journal of Medicine, 324 (19), 1339-1344, (1991).
- Popovic WJ, Adamson JW: Erythropoietin assay: present status of methods, pitfalls, and results in polycythemic disorders. CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 10: 57-87, (1979).

- 22- Rosenthal A, Marsh S, Manor D, et al: DNA synthesis by erythroid precursors in a completely defined medium: a rapid, sensitive, and convenient bioassay for erythropoietin. *Exp. Hematol.* 13: 174-184, (1985).
- 23- Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature.* 179: 633-634, (1957).
- 24- Thorling EB: Paraneoplastic erythrocytosis and inappropriate erythropoietin production: a review. *Scand. J. Haematol.* 17 (Suppl. 17): 1-166, (1972).
- 25- Adamson JW: Familial polycythemia. *Semin. Hematol.* 12: 383-396, (1975).
- 26- Greenberg BR, Golde DW: Erythropoiesis in familial erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 296: 1080-1084, (1972).
- 27- Abildgaard CF, Cornet J, Schulman I: Primary erythrocytosis. *J. Pediatr.* 63: 1072-1080, (1973).
- 28- Berlin NI: Diagnosis and classification of the polycythemia states. *Semin. Hematol.* 12: 339-351, (1975).
- 29- Brodsky I: The differential diagnosis of the polycythemia states. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 10: 311-319, (1980).
- 30- Couto CG, Boudrieau RJ and Zanjani ED: Tumor-associated erythrocytosis in a dog with nasal fibrosarcoma. *J. Vet. Int. Med.*, 3, 183-185, (1989).
- 31- Peterson ME, Zanjani ED: Inappropriate erythropoietin production from a renal carcinoma in a dog with polycythemia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 179: 995-996, (1981).
- 32- Gorse MJ: Polycythemia associated with renal fibrosarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 192: 793, (1988).
- 33- Harvey JW: Myeloproliferative disorders in dogs and cats. *Vet. Clin. North. Am. (Small Anim. Pract.)* 11: 349-381, (1981).
- 34- Petrites-Murphy MB, Kenneth R. Pierce, Fisher JW: Effect of incorporation of serum from dogs with renal impairment on canine erythroid bone marrow cultures. *Am. J. Vet. Res.* 50 (9); 1537-1543, (1989).
- 35- Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR et al: Treatment of anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N. Eng. J. Med.* 321: 158-163, (1989).
- 36- Nelson RW, Hager D, Zanjani ED: Renal lymphosarcoma with inappropriate erythropoietin production in a dog. *JAVMA*, 182: 1396-1397, (1983).
- 37- Codner EC: Transient Erythrocytosis (Primary Polycythaemia) in a Dog. *Com. Haematol. Int.* 2, 111-113, (1992).
- 38- Lennox TJ, Wilson JH, Hayden DW, Bouljihad M, Sage AM, Walser MM, Manivel JC: Hepatoblastoma with erythrocytosis in a young female horse. *J Am Vet Med Assoc*, 216(5): 718-721, (2000).
- 39- Turgut K: Veteriner klinik laboratuvar teşhis. 2. baskı, Bölüm 2; 17-78, Bahçivanlar basım sanayi A.Ş., (2000).
- 40- Kirk RW, Bistner SI, Ford RB: *Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*, 5th Ed., 664-665, WB Saunders Company, (1990).
- 41- Caro J and Erslev AJ: Erythropoietin assays and their use in the study of anemias. *Contrib. Nephrol.* 66: 54, (1988).
- 42- Dunn CDR, Lange RD: Erythropoietin: assay and characterization; in Roaths, *Topical reviews in hematology*, pp: 1-32 (Wright, Bristol), (1979).
- 43- Chandler EA, Thompson DJ, Sutton JB, Price CJ: *Canine medicine and therapeutics*, 3rd Ed., Chapter 11: 417-448; Chapter 23: 771-808. Blackwell Science, (1995).
- 44- Hoffman R and Wasserman LR: Natural history and management of polycythemia vera. *Adv. Intern. Med.*, 24: 255-285, (1979).
- 45- Barragry TB: *Veterinary Drug Therapy* Chapter 36: 919-940. Lea-Febriger, USA, (1994).

Yazışma Adresi:
Ebubekir CEYLAN
Posta Kutusu 139, Van

Email: bekirceylan@lycos.com

Tel: 0532 205 1600

SERUM SIALIC ACID, LIPID-BOUND SIALIC ACID LEVELS IN SHEEP NATURALLY CHRONIC INFECTED WITH FASCIOLA HEPATICA

Handan MERT^a Süleyman KOZAT^b Suat EKİN^c, Nihat MERT^a, İbrahim YÖRÜK^c

^aYüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya, Van, TÜRKİYE

^bYüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp Meslek Yüksek Okulu, Van, TÜRKİYE

^cYüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Bölüm, Van, TÜRKİYE

Abstract: The aim of this study to show the importance of sialic acid and lipid-bound sialic acid levels besides some hematological and biochemical parameters with respect to prognosis in detecting the degeneration and functional disorders in the livers of sheep with chronic fascioliasis. This study was carried out on twenty-two female Akkaraman sheep consisting of 10 healthy sheep and 12 sheep naturally chronic infected with *Fasciola hepatica*.

In the statistical analyses, in the beginning of the study (day 0.), levels of sheep with chronic fascioliasis were compared with the control group levels, a significant decrease was observed in the Hct ($p<0.001$), Hb ($p<0.001$), RBC ($p<0.05$), lymphocyte ($p<0.05$), total protein ($p<0.001$), albumin ($p<0.001$), globulin ($p<0.01$), and glucose ($p<0.01$) levels and a significant increase in the eosinophil ($p<0.001$), AST ($p<0.05$), GLDH ($p<0.001$), GGT ($p<0.001$), sialic acid ($p<0.001$), and lipid-bound sialic acid ($p<0.001$) levels.

In conclusion, serum sialic acid and lipid-bound sialic acid levels were increased in parallel with the AST, GLDH and GGT levels in liver degeneration and disorders in sheep with chronic fascioliasis. Sialic acid and lipid-bound sialic acid levels of sheep with fascioliasis are parameters that should be taken into consideration in prognosis after appropriate and effective treatment of the disease.

Key Words: Sheep, *Fasciola hepatica*, sialic acid; lipid-bound sialic acid

DOĞAL KRONİK *FASCIOLA HEPATICA*'LI KOYUNLARDA SERUM SIALİK ASİT SERUM LİPID-BAĞLI SIALİK ASİT DÜZEYLERİ

Özet: Kronik Fasciolazis'li koyunlarda karaciğerde meydana gelen dejenerasyon ve fonksiyonel bozuklukların tespitinde prognoz bakımından hematolojik ve bazı serum biyokimyasal parametrelerinin yanında sialik asit ve lipid-bağlı sialik asit düzeylerinin önemini ortaya koymak için yapıldı. Çalışmada 12'si kronik doğal *Fasciola hepatica*'lı ve 10 sağlıklı olmak üzere toplam 22 koyun kullanıldı.

Yapılan istatistiksel analizlerde, çalışmanın başlanıcın (0.günde) kronik Fasciolazis'li koyunların değerleri kontrol grubun değerleri karşılaştırıldığında Hct ($p<0.001$), Hb ($p<0.001$), RBC ($p<0.05$), lenfosit ($p<0.05$), total protein ($p<0.001$), albumin ($p<0.001$), globulin ($p<0.01$), ve glikoz ($p<0.01$) düzeyleri önemli düzeyde düşük ve eosinophil ($p<0.001$), AST ($p<0.05$), GLDH ($p<0.001$), GGT ($p<0.001$), sialik asit ($p<0.001$), ve lipid-bağlı sialik asit ($p<0.001$) düzeyleri önemli derecede yüksek bulundu.

Sonuç olarak; kronik Fasciolazis'li koyunların karaciğer bozukluğu ve dejenerasyonunda, artan AST, GLDH ve GGT düzeylerine paralel olarak, serum sialik asit ve lipid-bound sialik asit düzeyleri de yükselmektedir. Kronik Fasciolazis'li koyunlarda sialik asit ve lipidbağlı sialik asit düzeylerinin, hastalığın tedavisinde ve prognozu sırasında alınması gerekli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Koyun, *Fasciola hepatica*, sialik asit, lipid-bound sialik asit

INTRODUCTION

Fascioliasis is a zoonotic disease caused by *Fasciola hepatica*, a liver fluke, that may be common found in ruminants. Fascioliasis is an economically important disease in cattle and sheep where the parasite induces production waste and economic loss. Many diagnostic methods for the hepatic disease caused by *Fasciola hepatica* are needed. There are so many researches which were studied especially serum activities of specific enzymes on the diagnosis of liver damage caused by *Fasciola hepatica*. Glutamate dehydrogenase (GLDH) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) were the most sensitive indicators of liver cell damage in fascioliasis (1). Sykes et al.(2) reported plasma GLDH and GGT activities are more sensitive indicators of liver cell damage in chronic subclinical fascioliasis than aspartate aminotransferase (AST) activity and gamma glutamyltransferase (GGT) may be more suitable as a diagnostic aid on account of its greater stability.

Sialic acid, a class of important ketoses that contain negatively charged nine carbon atoms, is an acetylated derivative of neuraminic acid (2-keto-5-amino-3, 5-dideoxy-D-nonulosonic acid) (3). The negative charge present in sialic acid means that the compound takes part in binding and transport of positively charged molecules, and in the attraction and repulsion of cells and molecules (4) Total sialic acid (TSA) consists of glycoprotein and glycolipid bound sialic acid whereas lipid bound sialic acid (LSA) comprises of glycolipid bound sialic acid (5).

Sialic acid may have a variety of biological functions in vivo, such as stabilization of the conformation of glycoproteins and cellular membranes, cell-to-cell interactions, membrane transport, membrane receptor functions (6). An increase in TSA was previously found in various malignancies (7, 8) and in severe infectious diseases (9, 10) and some autoimmune disorders (11), coronary heart disease (12), and many pathologic conditions including recurrent abortion (13) However, there are few papers found on the relationship between fascioliasis and serum sialic acid levels in animals.

In this research, it was aimed to find out the possibility of diagnosis of liver damage by determining sialic acid levels and to detect the importance of sialic acid for the prognosis of disease as a biochemical marker and also find out the levels of some enzymes activities and hematological changes.

MATERIALS AND METHODS

Animals

This study was conducted on 22 female Akkaraman sheep consisting of 10 healthy sheep aged between 3 and 5 years old, and 12 sheep with chronic fascioliasis aged between 3 and 6 years old. All sheep has been controlled for 60 day during the study.

Parasitological examination

Feces samples were taken from all sheep for the

parasitological examination and they were analyzed through native, flotation and Modified Benedek Sedimentation Method (14) at the beginning of study. No nematode and cestode factor were detected in the feces analysis in all sheep (14). The number of trematode egg per gram feces of the sheep infected with *Fasciola hepatica* at the beginning of treatment was specified through the mentioned method (15). The sheep diagnosed with fascioliasis upon parasitological analysis were categorized as test group, and the healthy sheep as control group.

Study design and treatment

Control group was subcutaneously injected with 200 µg/kg moxidectine against probable nematodes infections (16) and was orally given a commercial preparation of 7.5 mg/kg rafoxanide + 100 mg/kg thiabendazole (17, 18) against probable trematodes and cestodes infections before the study (day 0).

Test group was only subcutaneously injected with moxidectin 200 µg/kg against probable nematodes infections. Then, sheep infected with natural chronic *Fasciola hepatica* were treated with a commercial preparation of rafoxanide (7.5 mg/kg) + thiabendazole (100 mg/kg) (17, 18) at the beginning of treatment (day 0). Blood samples were taken from the vena jugularis of both groups into tubes with lithium heparine for hematological parameters and into tubes without heparine for serum parameters. Fecal samples were taken from test group on the 30th day after treatment and no trematode factor was detected in the feces analysis (14).

Hematological and Biochemical Analysis Hematological parameters analysis

Blood samples were taken into lithium heparine tubes from sheep at the beginning of treatment (day 0.) and on day 30 after of treatment for the hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) estimate as described by Jain (19) Red blood counts (RBC), leucocyte blood count (WBC), and formulated leucocyte were counted through Thoma microscope slide (19).

Biochemical parameters analysis

Blood samples were taken into tubes without heparin for biochemical parameters at the beginning of treatment (day 0.) and on day 30 after of treatment were centrifuged in 3000 rpm for 10 minutes. Then sera were put to the tubes for biochemical parameters. Serum total protein, albumin, globulin AST, GLDH, GGT, ALT, and glucose levels were measured with Roche-Cobas Integra 800 autoanalyzer. The colorimetric analysis of the serum sialic acid and serum lipid-bound sialic acid levels of both groups was made in PerkinElmer IA spectrophotometer (20, 21).

Statistical analysis

All statistical calculations were carried out with unpaired *t*-test.

RESULTS

In the clinical examination, weight loss, appetite depression, decreased productivity, paleness in mucosa and conjunctivas and edema under chin (10 sheep) was observed in the test group. While the average number of *F. hepatica* eggs in per gram feces of the sheep with naturally fascioliasis was found to be 4120 ± 5 at the beginning of treatment (day 0), no trematode egg was found on day 30 after treatment.

The hematological and biochemical parameters of test and control groups were given in Tables 1-2. While the Hct, Hb, RBC and lymphocyte values of test group were found to be less than those of control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$, respectively) before treatment (day 0), eosinophil value was found higher in test group at the level of $p < 0.001$.

The serum total protein, albumin, globulin and glucose values of test group were significantly lower than control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.01$ respectively). In addition, in the beginning of the study (day 0), the serum AST, GLDH, GGT, sialic acid and lipid-bound sialic acid values of test group were compared with those of control group. They were found significantly higher ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$), whereas the ALT and ALP values were not found significant ($p > 0.05$). When both the hematological and biochemical parameters of test group were compared with those of control group on day 30 after treatment, they were not statistically significant ($p > 0.05$).

Table 1: Hematological Parameters of Healthy Sheep (Control) and Sheep with Fascioliasis (Test)

Parameters	Control Group n=10 $\bar{x} \pm SE$	Test Group n=12	
		Before Treatment 0. Day $\bar{x} \pm SE$	After Treatment 30. Day $\bar{x} \pm SE$
Hct (%)	36.2 ± 2.61^a	21.3 ± 0.66^{Ab}	32.7 ± 1.96^B
Hb (g/dl)	12.1 ± 0.87^a	7.11 ± 0.22^{Ab}	10.9 ± 0.65^B
RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	10169 ± 606.8^a	7710 ± 224.7^d	9142 ± 482.7
WBC (mm^3)	10339 ± 612	10249 ± 391.2	10191 ± 524.5
MCV (fl)	35.6 ± 1.96^a	27.7 ± 0.79^c	37.4 ± 1.89
Lymphocyte (%)	55.9 ± 1.46^a	48 ± 2.14^d	53.6 ± 2.08
Neutrophil (%)	31.9 ± 1.59	33.2 ± 1.64	37.4 ± 1.46
Monocyte (%)	6.10 ± 0.56	5.33 ± 0.45	5.42 ± 0.51
Eosinofil (%)	4.50 ± 0.34^a	12.7 ± 1.09^{Ab}	3.17 ± 0.44^B
Basophil (%)	0.70 ± 0.15	0.75 ± 0.13	0.58 ± 0.15

a. b. c. d.: The significance of difference between groups has been shown in small letters

ab: $p < 0.001$, **ac:** $p < 0.01$, **ad:** $p < 0.05$.

A. B. The significance of difference within groups with different capital letters within columns. **AB:** $p < 0.001$

Table 2: Biochemical Parameters of Healthy Sheep and Sheep with Fasciolosis

Parameters	Control Group n=10 $\bar{x} \pm SE$	Test Group n=12	
		Before Treatment 0. Day $\bar{x} \pm SE$	After Treatment 30. Day $\bar{x} \pm SE$
Total Protein (g/dl)	7.7 \pm 0.34 ^a	5.4 \pm 0.32 ^{Ab}	7.3 \pm 0.16 ^B
Albumin (g/dl)	3.1 \pm 0.20 ^a	2.1 \pm 0.10 ^{Ab}	2.9 \pm 0.09 ^B
Globulin (g/dl)	4.6 \pm 0.20 ^a	3.4 \pm 0.33 ^{Ac}	4.3 \pm 0.18 ^D
Glucose (mg/dl)	57.7 \pm 2.91 ^a	46.1 \pm 2.30 ^{Ac}	56.2 \pm 1.74 ^C
ALP (U/L)	273.9 \pm 31.81	282.1 \pm 16.9	250.5 \pm 17.29
AST (U/L)	63.30 \pm 2.08 ^a	90.67 \pm 8.12 ^{Ad}	68.58 \pm 3.15 ^D
ALT (U/L)	12.2 \pm 1.58	13.9 \pm 1.38	13.0 \pm 1.33
GLDH (U/L)	1.78 \pm 0.13 ^a	10.7 \pm 1.17 ^{Ab}	2.2 \pm 0.16 ^B
GGT (U/L)	22.2 \pm 1.83 ^a	44.4 \pm 1.72 ^{Ab}	25.1 \pm 1.02 ^B
SA(mg/dl)	39.42 \pm 2.10 ^a	51.68 \pm 1.75 ^{Ab}	43.38 \pm 2.33 ^B
LSA (mg/dl)	8.56 \pm 0.38 ^a	10.65 \pm 0.39 ^b	9.27 \pm 0.26

a. b. c. d.: The significance of difference between groups has been shown in small letters

ab: $p < 0.001$, **ac:** $p < 0.01$, **ad:** $p < 0.05$.

A. B. C. D.: The significance of difference within groups with different capital letters

within columns. **AB:** $p < 0.001$, **AC:** $p < 0.01$, **AD:** $p < 0.05$

DISCUSSION

Fascioliasis is of great economic importance in areas dedicated to the rearing of ruminants all over the world, producing considerable economic losses in agriculturally based countries (22). This disease causes significant economic losses, great expenses with antihelmintics, in addition to liver condemnation, production loss due to mortality, lower production of meat, milk and wool; reduced weight gain, and impaired fertility, also impeding the selection of animals (23, 24).

There are so many information available concerning hematological values and the hepatic enzymes activity which escapes from damaged hepatic cells in sheep infected with *F. hepatica*. Diagnosis has been aided by measuring the serum activities of hepatic enzyme levels of AST, GLDH or GGT may be used as markers of the different stages of *Fasciola hepatica* infection. Determination of plasma liver enzyme levels is also valuable for assessing the anthelmintic activity of drugs (rafoxanide) and the efficacy of treatment in sheep infected with *Fasciola hepatica*. (25).

A significant increase in plasma GLDH activity from 20 days post-infection and in GGT activity from 40 days post-infection was found (26).

Galtier et al. (27) and Ferre et al. (28) were reported that the determination of AST, LDH and GLDH provides information on the passage of young flukes through the liver parenchyma (parenchymal phase), whereas a GGT increase indicates penetration into the bile ducts (ductular phase). In this study, the serum GLDH and GGT activities of test group were found significantly higher than that of control group ($p < 0.001$). The high serum GLDH and GGT activities (day 0) in test group could be developed by the degeneration caused by parasites in the liver. The relatively decreased GLDH and GGT activities in group 2 on day 30 after treatment may be associated with the partial recovery of the liver.

Kouider and Kolb (29) have reported that increased ALT and AST activities in sheep infested with liver fluke (*Fasciola hepatica*). In this study the serum AST value of the sheep with fascioliasis was slightly higher ($p < 0.05$) than the serum AST values of control group and on the 30th day of therapy (68.58 \pm 3.15 U/L), but it was not found statistically significant ($p > 0.05$). However, ALT activity was compared among two groups and no significant differences were observed.

Increase serum ALP activity in animals commonly is the result of the hepatic isoenzyme of alkaline phosphatase because its production by biliary epithelium and hepatocytes

is induced during obstructive cholestasis (30, 31). Timoteo et al. (32) reported that the parasite reached the liver by the 4 weeks in Alpacas and produced damage in the liver parenchyma elevating both liver enzymes ALT and AST but no change in bilirubin and ALP suggested that the infection did not produce biliary obstruction. In this study in spite of slight increase of ALP activity in test group, there was no significant difference between test and control group ($p < 0.05$)

In order to detect the hematological disorders caused by liver trematode infections, Hct, Hb, erythrocyte, total leukocyte count and formulated leukocyte parameters are used. Of the hematological parameters, Hct, Hb, WBC and formulated leukocyte normal values vary depending on the physical characteristics of the animal such as race, age, sex, birth and lactation as well as the analysis method, maintenance, nutrition and altitude (33).

The cellular immune response to *F. hepatica* infection in different animal species has been widely studied. A significant transient proliferation in vitro of peripheral blood mononuclear cells stimulated by parasite antigens appears during the first weeks of infection in *F. hepatica*-infected sheep (34).

Conboy and Stromberg (35) found that an eosinophilia present in calves infested with *Fascioloides magna* extending from weeks 2 to 26 post-infection. Jain (19) has been reported that eosinophil-mediated destruction of parasites is an important mechanism of protective parasitic immunity.

Hawkins (36) found a decrease in Hb and PCV in infected sheep with *F. Hepatica* and reported that death occurred when haemoglobin fell below $5 \text{ g } 100 \text{ ml}^{-1}$, and packed-cell volume to 15%. Presidente et al. (37) found mild macrocytic normochromic anemia characterized the fascioliasis in lambs. Crook et al. (38) reported that serum total sialic acid was an inverse correlation with haemoglobin concentration ($r = -0.62$, $P < 0.0001$) and erythrocyte count ($r = -0.42$, $P < 0.01$). In this study, while the Hct, Hb, RBC and lymphocyte values of test group were found to be less than those of control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$, respectively) before treatment (day 0), eosinophil value was found higher at the level of $p < 0.001$.

Hypoalbuminemia in acute and chronic fascioliasis cases has been reported (1, 39) the effect of *F. gigantica* infection on liver function of sheep was studied (40) and hypoproteinemia with decrease in albumin and increase in total globulin was found. In this study, the pre-therapy total protein value of test group was lower than that of the control group ($p < 0.001$). In parallel to the decrease total protein value of the sheep with fascioliasis, a decrease was also observed in the albumin and globulin levels as well.

We found lower glucose concentration value in infected animals; it is well known that glucose concentration usually drops in animals with liver disease. Swarup et al. (41) reported that infected goats had significantly lower levels of serum glucose ($47.6 \pm 1.8 \text{ mg dl}^{-1}$).

Sialic acid level in blood plasma and circulating glycoproteins is considered to be a marker for a number of pathologic conditions, including atherosclerosis, cancer, and excessive alcohol consumption, etc. Elevated levels of serum TSA have been reported in patients diagnosed with various cancers such as lymphoma, malignant melanoma, lung cancer and gastrointestinal cancers (42, 43). Recent studies have further shown that SA concentration in serum may be increased in alcoholics (44). Lindberg et al. (45) found that serum sialic acid concentration was a strong predictor of cardiovascular disease mortality. Other studies showed that serum sialic acid was elevated in diabetes mellitus (46).

Kongtawelert et al. (47) determined that the mean serum TSA concentration in cholangiocarcinoma that constitutes a common primary liver cancer in Southeast Asia where the liver fluke, ($2.41 \pm 0.70 \text{ mmol/L}$) was significantly higher than those of hepatocellular carcinoma, cirrhosis, chronic hepatitis and healthy blood donors ($1.41 \pm 0.37 \text{ mmol/L}$, $1.13 \pm 0.31 \text{ mmol/L}$, $1.16 \pm 0.26 \text{ mmol/L}$, and $1.10 \pm 0.14 \text{ mmol/L}$, respectively; $P < 0.001$) and emphasized serum TSA would be a useful marker for the differential diagnosis of cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. In this study, while the serum sialic acid levels in test group were found as $51.68 \pm 1.75 \text{ mg/dl}$ on day 0 and as $43.38 \pm 2.33 \text{ mg/dl}$ on day 30 after treatment, that of control group was found as $39.42 \pm 2.10 \text{ mg/dl}$. When the serum sialic acid level of sheep with chronic fascioliasis are statistically compared with that of the control group, on day 0 and with that on day 30 after treatment, the lowest SA levels were found in control group. Before treatment 0 day (test group), SA levels were increased significantly $p < 0.001$ but after treatment it was decreased to $43.38 \pm 2.33 \text{ mg/dl}$ ($p > 0.05$). This increase in serum SA concentration may occur via changes in the biosynthesis and post-translational glycosylation processing of the acute-phase proteins in the liver (6, 48, 49), many of the acute-phase proteins are glycoproteins with sialic acid residues at the terminal positions of their oligosaccharide side chains (50) or the phenomenon may be related to the intensified cell metabolism and increased serum sialyltransferase activity, an enzyme that is responsible for the synthesis of sialoglycoconjugates (51) may also be responsible for increased serum sialic acid concentrations.

LSA has been suggested to be the sialic acid bound to sialic acid containing glycolipids, i.e. gangliosides. An elevation in the levels of serum LSA has been found in various malignancies including breast cancer (52), ovarian carcinoma (53) head and neck carcinoma (54). In this study, control group had lowest LSA levels, an increase was found in before treatment (0 day) ($p < 0.001$) and a decrease was estimated after treatment.

In conclusion, serum sialic acid and lipid-bound sialic acid levels were increased in parallel with the AST, GLDH and GGT levels in liver degeneration and disorders in sheep with chronic fascioliasis. Sialic acid and lipid-bound sialic acid levels of sheep with fascioliasis are parameters that should be taken into consideration in prognosis after appropriate and effective treatment of the disease.

REFERENCES

1. Anderson PH, Berrett S, Brush PJ, Hebert CN, Parfitt JW, Patterson DS.: Biochemical indicators of liver injury in calves with experimental fascioliasis. *Vet Rec.* 15: 43-45, (1977).
2. Sykes AR, Coop RL, Robinson MG: Chronic subclinical ovine fascioliasis: plasma glutamate dehydrogenase, gamma-glutamyl transpeptidase and aspartate aminotransferase activities and their significance as diagnostic aids. *Res Vet Sci* 28: 71-75 (1980).
3. Bhavanandan VP, Sheykhnazari M: Adaptation of the periodateresorcinol method for determination of sialic acids to a microassay using microtiter plate reader. *Anal Biochem.* 213: 438-440 (1993).
4. Schauer R: Achievements and challenges of sialic acid research. *J. Glycoconj.* 17: 485-499, (2000).
5. Tewarson SL, Mittal VP, Singh M, Gupta GP: Serum sialic acid- an important cancer marker. *J. Indian Cancer.* 30: 125131, (1993).
6. Romppanen J: Serum Sialic Acid in Clinical Diagnostics, Kuopio University Publications D. Medical Sciences 309, Doctoral dissertation (2003).
7. Shamberger RJ: Serum sialic acid in normals and in cancer patients. *J Clin Chem Clin Biochem.* 22: 647-651, (1984).
8. Romppanen J, Petäjä J, Heikinheimo M, Mononen I: Total and lipid-bound serum sialic acid in children with malignancy or infections. *Anticancer Res.* 18: 27932798, (1998).
9. O'Kennedy R, Berns G, Moran E, Smyth H, Carroll K, Thornes RD, O'Brien A, Fennelly J, Butler M: A critical analysis of the use of sialic acid determination in the diagnosis of malignancy. *Cancer Lett.* 58: 91-100, (1991).
10. Seider A, Graf N, Sitzmann F: Wertigkeit der Sialinsäurebestimmung im Serum bei Kindern, *Pädiatr Pädol.* 27: 4346, (1992).
11. Dogan H, Pasaoglu H, Ekinciler OF, Tatlısen N : A comparative study of total protein, total and lipid-associated serum sialic acid levels in patients with Behcet's disease and control groups. *Acta ophthalmol Copenh.* 70: 790794, (1992).
12. Allain P, Oliver E, Le-Bouil A, Benoit C, Geslin P, Tadei A: Increase of sialic acid concentration in the plasma of patients with coronary disease. *Presse Med* 25: 96-98, (1996).
13. Vural P, Akgül C, Canbaz M: Alterations of total and lipid-bound sialic acid levels in recurrent abortion. *Int J Fertil Womens Med.* 46: 315-319, (2001).
14. Boch J, Supperer R: *Veterinärmedizinische Parasitologie.* 3. Aufl. Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg. (1983).
15. Hapic FA, Boray JC: Quantitative diagnosis of chronic fascioliasis. 1. Comparative studies on quantitative faecal examinations for chronic *Fasciola hepatica* infection in sheep. *Aust Vet J* 45: 326-338, (1969).
16. Oosthuizen WTJ, Erasmus JB, Boelema E, Grove JT: Efficacy of moxidectin against internal parasites of sheep. *JSAfr VetAss* 64: 28-30. (1993).
17. Dedie K, Bostedt H: *Schafkrankheiten.* Ulmer Verlag, Stuttgart (1985).
18. Zimmerman GL: Liver flukes in ruminants. In *Large animal internal medicine.* Ed. Smith, B. Mosby Publ., St. Louis, Baltimore, Philadelphia, Toronto. (1989).
19. Jain NC: The deer. In: *Schalm's Veterinary Haematology,* 5th ed., Schalm, O.W., Jain, N.C., Carol, E.J. Eds., Lea and Febiger, Philadelphia. (1986).
20. Katopodis N, Hirshaut Y, Geller NL, Stock CC: Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res* 42: 5270-5275, (1982).
21. Sydow GA: Simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed. Biochem. Acta.* 44: 1721-1723, (1985).
22. Spithill TW, Dalton JP: Progress in development of liver fluke vaccines. *Parasitol Today.* 14: 224228, (1998).
23. Dalton JP: Epidemiology and control. In: Dalton, J.P.: *Fasciolosis.* CABI Publishing, Cambridge, pp 113-149. (1999).
24. Marques SMT, Scroferneker ML: *Fasciola hepatica* infection in cattle and buffaloes in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Parasitol. Latinoam.* 58: 169-172, (2003).
25. Benchaoui HA, McKellar QA: Effect of early treatment with rafoxanide on antipyrine clearance in sheep infected with *Fasciola hepatica.* *Xenobiotica.* 23: 439448, (1993).
26. Ferre I, Lopez P, Rojo-Vazquez FA, Gonzalez-Gallego J: Experimental ovine fasciolosis: antipyrine clearance as indicator of liver damage. *Vet. Parasitol* 62: 93-100, (1996).
27. Galtier P, Larrieu G, Tufenkji AE, Franc M: Influence of experimental fascioliasis on the activity of drug-metabolizing enzymes in lamb liver. *Drug Metab Dispos* 14: 137141. (1986)
28. Ferre I, Lopez P, Gonzalo-Orden M, Julian MD, Rojo FA, Gonzalez-Gallego J: The effects of subclinical fascioliasis on hepatic secretory function in sheep. *Parasitol Re* 81:127131, (1995).
29. Kouider S, Kolb E: Der Gehalt an Ascorbinsäure, an glucose, an Gesamtprotein, an ALAT und an ASAT im Blutplasma von gesunden Schafen sowie bei solchen mit Parasitenbefall vor und nach i.v. Injektion von Ascorbinsäurelösung. *Monatshefte-für-Veterinärmedizin.* 49: 135-141, (1994).
30. Bain PJ: Liver. In: Latimer KS, Mahaffey EA, Prasse KW, Duncan and Prasse's *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology,* 4th ed. Ames, Iowa State Press, 193-214, (2003).
31. Stockham SL, Scott MA: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology.* Ames, Iowa State Press, 438: 446-450, 2002
32. Timoteo OV, Maco JV, V. Maco PJ, Neyra GY, Leguía JR: Espinoza Characterization of the humoral immune response in alpacas (*Lama pacos*) experimentally infected with *Fasciola hepatica* against cysteine proteinases Fas1 and Fas2 and histopathological findings. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 106: 7786. (2005).

33. Mitruka B M, Rawnsley HM: Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans. 2nd Ed., Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, (1981).
34. Chauvin A, Bouvet G, Boulard C : Humoral and cellular immune responses to *Fasciola hepatica* experimental primary and secondary infection in sheep. *Int J Parasitol.* 25: 1227-1241, (1995).
35. Conboy GA, Stromberg BE: Hematology and clinical pathology of experimental *Fascioloides magna* infection in cattle and guinea pigs. *Veterinary Parasitology.* 40: 241-255 (1991).
36. Hawkins CD: The use of hemoglobin, packed-cell volume and serum sorbitol dehydrogenase as indicators of the development of fascioliasis in sheep. *Vet Parasitol* 15: 125-133, (1984).
37. Presidente PJ, McCraw BM, Lumsden JH: Experimentally induced *Fasciola hepatica* infection in white-tailed deer. I. Clinicopathological and parasitological features, *Can J Comp Med.* 39: 155-165, (1975).
38. Crook MA, Haq M, Tutt P: Serum sialic acid and its relationship to various haematological parameters, including erythrocyte sedimentation rate. *Br J Biomed Sci.* 54: 100-103, (1997).
39. Blood DC, Radostits DM, Henderson JA: *Veterinary Medicine*, 7th Ed., Bailliere Tindall, London. (1987).
40. Degheidy NS, Amin MM, Ghazy AA: Effect of fasciolosis on liver function before and after treatment in sheep. *Egyptian Journal of Comparative Pathology and Clinical Pathology.* 1: 65-76, (1990).
41. Swarup D, Upadhyay DS, Pachauri SP: Some biochemical indices in naturally occurring fascioliasis in goats. *Res Vet Sci* 40: 276-277, (1986).
42. Kokoglu E, Sonmez H, Uslu E, Uslu I: Sialic acid levels in various types of cancer, *Cancer Biochem Biophys.* 13: 57-64, (1992).
43. Polivkova J, Vosmikova K, Horak L : Utilization of determining lipid-bound sialic acid for the diagnosis and further prognosis of cancer. *Neoplasma.* 39: 233-236, (1992).
44. Pönniö M, Alho H, Heinälä P, Nikkari ST, Sillanaukee P: Serum and saliva levels of sialic acid are elevated in alcoholics. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 23: 1060-1064, (1999).
45. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L: Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *J Biol Med* 302: 143-146, (1991).
46. Crook MA, Tutt P, Pickup JC: Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care.* 16: 57-60, (1993).
47. Kongtawelert P, Tangkijvanich P, Ong-Chai S, Poovorawan Y: Role of serum total sialic acid in differentiating cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. *J World Gastroenterol* 9: 2178-2181, (2003).
48. Van Dijk W, Pos O, Van der Stelt ME, Moshage HJ, Yap SH, Dente L, Baumann P, Eap CB: Inflammation-induced changes in expression and glycosylation of genetic variants of alpha 1-acid glycoprotein. Studies with human sera, primary cultures of human hepatocytes and transgenic mice. *J Biochem* 276: 343-347, (1991).
49. Crook MA, Treloar A, Haq M, Tutt P: Serum total sialic acid and acute phase proteins in elderly subjects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 32: 745-747, (1994).
50. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi NA: New enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *J Kobe Med. Sci.* 27: 91-102, (1981).
51. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW: Lipid transport and storage. In: *Harper's biochemistry*, 23rd ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange. 250-258, (1993).
52. Schutter EMJ, Visser JJ, Van Kamp GJ, Mensdorff-Pouilly S, van Dijk W, Hilgers J, Kenemans P: The utility of lipid-associated sialic acid (LASA or LSA) as a serum marker for malignancy. A review of the literature. *Tumour Biol.* 13: 121-132, (1992).
53. Vardi J, Tadros GH, Foemmel R, Shebes M: Plasma lipid-associated sialic acid and serum CA 125 as indicators of disease status with advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 74: 379-383, (1989).
54. Ropka ME, Goodwin WJ, Levine PA, Sasaki CT, Kirchner JC, Cantrell RW: Effective head and neck tumor markers. The continuing quest. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 117: 1011-1014, (1991).

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Suleyman Kozat
 Yuzuncu Yil Universitesi
 Ozalp Meslek Yuksek Okulu
 Ozalp, Van, TURKEY
 Tel : 432 7122636
 432 7122637
 Faks : 432 7122541
 E-mail : skozat@hotmail.com

VAN'DA SATIŞA SUNULAN IZGARALIK ETLERİN HİJYENİK KALİTESİ

Emrullah SAĞUN Özgür İŞLEYİCİ Yakup Can SANCAK Mustafa ALİŞARLI
Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet: Bu çalışmada, Van şehir merkezindeki kasap, şarküteri ve marketlerde hazırlanan ve çiğ olarak satışa sunulan 26 adet tavuk but, 28 adet tavuk göğüs, 26 adet tavuk kanat, 25 adet kuşbaşı et ve 25 adet de köfte olmak üzere toplam 130 adet ızgaralık et örneği mikrobiyolojik yönden incelendi. Tavuk but, tavuk göğüs, tavuk kanat, kuşbaşı et ve köfte örneklerindeki aerob mezofil bakteri sayıları sırasıyla ortalama 6.42, 6.28, 7.02, 6.84, 6.51 log₁₀ kob/g, enterobakteri sayıları 2.49, 2.13, 3.17, 3.02, 2.98 log₁₀ kob/g, enterokok sayıları 2.72, 3.29, 3.10, 3.47, 2.95 log₁₀ kob/g, sülfid indirgeyen anaerob bakteriler 0.49, 0.08, 0.79, 0.34, 0.44 log₁₀ kob/g, maya-küf 4.18, 4.53, 4.49, 4.96, 4.28 log₁₀ kob/g, Pseudomonas 1.73, 1.05, 1.57, 1.81, 1.22 log₁₀ kob/g, laktobasillus 5.38, 5.78, 5.61, 5.81, 5.11 log₁₀ kob/g, S. aureus 2.45, 2.01, 1.81, 1.97, 1.69 log₁₀ kob/g, koliform grubu bakteriler 2.56, 3.17, 3.33, 2.91, 1.82 log₁₀ kob/g ve E. coli sayıları 1.91, 2.35, 1.77, 1.79, 1.11 log₁₀ kob/g olarak belirlenirken, hiçbir örnekte Salmonella tespit edilemedi. Sonuç olarak; Van'da satılan hazır ızgaralık etlerin hijyenik kalitelerinin iyi olmadığı, değişik düzeylerde istenmeyen mikroorganizmaları içerdiği ve halk sağlığı açısından potansiyel bir tehlike oluşturabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Izgaralık et, Köfte, Mikrobiyolojik kalite

HYGIENIC QUALITY ON THE GRILLED MEAT MARKETED IN VAN

Abstract: In the study, 26 chicken thigh, 28 chicken breast, 26 chicken wing, 25 chopped meat and 25 meat ball, a total of 130 meat samples for grill collected from butchers or markets in the City of Van were microbiologically examined. Aerobic mesophilic bacteria, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, Sulphite reducing bacteria, mold-yeast, Pseudomonas, lactobacillus, *S. aureus*, coliform and *E. coli* counts were 6.42, 6.28, 7.02, 6.84, 6.51; 2.49, 2.13, 3.17, 3.02, 2.98; 2.72, 3.29, 3.10, 3.47, 2.95; 0.49, 0.08, 0.79, 0.34, 0.44; 4.18, 4.53, 4.49, 4.96, 4.28; 1.73, 1.05, 1.57, 1.81, 1.22; 5.38, 5.78, 5.61, 5.81, 5.11; 2.45, 2.01, 1.81, 1.97, 1.69; 2.56, 3.17, 3.33, 2.91, 1.82 and 1.91, 2.35, 1.77, 1.79, 1.11 log₁₀ kob/g for thigh, breast, wing, beef meat for grill and meatball, respectively. No *Salmonella* spp. were found in all samples. In conclusion, meat sold for grill in Van seem not to be good in hygienic quality. They were contaminated with unwanted microorganism at different levels, thus, they may cause potential public health problem.

Key words: Grilled meat, Meatball, Microbiological quality

GİRİŞ

Günümüzde; taze ve kolay tüketilebilen gıda maddelerine talebin artması, hazır kırmızı etler ve kanatlı etlerinin satışında büyük artışa neden olmaktadır (1, 2). Özellikle yaz aylarında pikniklerde tüketilmek üzere hazır olarak satılan ızgaralık etler bunlar arasında yer almaktadır. Hazır ızgaralık etler; bitkisel yağ, salça, tuz ve çeşitli baharatlar kullanılarak terbiye edilmekte ve çiğ olarak satılmaktadır. Köfte türü ızgaralık etler de; kıymaya eklemek, soğan, tuz, maydanoz ve çeşitli baharatlar katıldıktan sonra iyice karıştırılarak hazırlanmaktadır. Ancak, etlerin terbiye edilmesinde ve köftelerin hazırlanmasında belirli bir standart olmayıp farklı uygulamalar mevcuttur (3). Izgaralık olarak hazırlanan etler ve köfte yapımında kullanılan kıymalar daha önceden kendilerinin taşıdıkları mikroorganizmalara ilaveten, hazırlanmaları sırasında içerisine katılan maddeler, hava, su, hazırlayanların elleri ve giysileri ile ete temas eden her türlü araç ve gereçlerden bulaşan mikroorganizmaları da barındırmaktadırlar (4, 5, 6). Ayrıca, etlerin kontaminasyonunda katılan baharatlar da önemli bir yer tutmaktadır (7, 8, 9).

Hazır ızgaralık etlerin tüketilinceye kadar hijyenik şartlarda ve soğukta muhafaza edilmemesi, bununla birlikte ızgaralarda pişirme işleminin yetersiz olması halinde bu ürünlerde bulunabilen bakteriler tüketici sağlığı açısından oluşabilecek riski daha da arttırmaktadır (3).

Gökalp ve ark. (10), tavuk göğüs ve but etlerinde genel canlı sayısını sırasıyla ortalama 3.0×10^8 adet/g, 3.2×10^9 adet/g ve koliform grubu bakteri sayısını 1.2×10^4 adet/g, 1.7×10^5 adet/g olarak bulmuşlar ve hiç bir örnekte *Salmonella* türlerine rastlanmamışlardır.

Yapılan bir araştırmada, Van'da tüketime sunulan piliç but etlerinde aerob genel canlı, koliform grubu bakteri, *E. coli*, toplam stafilokok, koagülaz pozitif stafilokok ve fekal streptokoklar sırasıyla ortalama 1.4×10^6 kob/g, 9.6×10^3 kob/g, 7.2×10^2 kob/g, 1.3×10^4 kob/g, 3.6×10^3 kob/g ve 1.3×10^4 kob/g bulunurken piliç göğüs etlerinde aynı bakteriler sırasıyla 1.0×10^7 kob/g, 1.4×10^3 kob/g, 1.3×10^3 kob/g, 2.9×10^4 kob/g, 5.0×10^2 kob/g ve 2.0×10^5 kob/g olarak belirlenmiştir (11).

Anar ve ark. (12), tavuk butlarında ortalama koliform grubu bakteri sayısının 1.9×10^5 /g olduğunu, örneklerin

%17.5'inde koliform grubu bakteriye rastlamadıklarını ve örneklerin %32.35'inde *E. coli* Tip 1 tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, toplam stafilokok sayısı ortalama $1.0 \times 10^3/g$ ve koagülaz pozitif stafilokok sayısı ise $1.1 \times 10^3/g$ olarak belirlenmiştir.

Yücel (13), piliç karkaslarında Mayıs ayında aldığı örneklerdeki aerob genel canlı, koliform grubu bakteri, enterokok, sülfid indirgeyen anaerob bakteri ve maya-küf sayılarını sırasıyla ortalama 6.7×10^6 kob/cm², 5.1×10^4 kob/cm², 4.6×10^4 kob/cm², 2.3×10^2 kob/cm² ve 3.1×10^3 kob/cm² olarak belirlerken, hiç bir örnekte *Salmonella* tespit edememiştir.

Çetin ve Yücel (14), Bursa'da tüketilen kasap köftelerinde toplam bakteri sayısının ortalama 1.11×10^5 adet/g, koliform grubu bakteri sayısının 1.4×10^5 adet/g, *E. coli* sayısının 1.4×10^4 adet/g olduğunu ve 3 örnekte *Salmonella* tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Soytemiz ve Anar (15), çiğ ızgara köftelerin toplam bakteri sayısının 3.67×10^7 adet/g, koliform grubu bakteri sayısını 1.11×10^6 adet/g olduğunu ve örneklerin %40'ının ise *E. coli* içerdiğini bildirmişlerdir.

Yılmaz ve Demirci (3), inceledikleri Tekirdağ köftelerinin toplam bakteri sayısının 19.8×10^6 adet/g, koliform grubu bakteri sayısını 6.4×10^4 adet/g, stafilokok grubu bakteri sayısını 2.6×10^5 adet/g ve maya-küf sayısını 22.6×10^5 adet/g olduğunu bildirmişlerdir.

İşgöz ve ark. (16), inceledikleri çiğ hamburger köfte örneklerinde toplam bakteri sayısını ortalama 6.06×10^5 adet/g, koliform grubu bakteri sayısını 1.81×10^5 adet/g olarak belirlerken, örneklerin %53,3'ünde *E. coli*'ye rastladıklarını ve hiç bir örnekte *Salmonella*'ya rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Çetin ve Bostan (1), deneysel olarak ürettikleri köfte hamurunda aerob mezofil bakteri sayısını $6.15 \log_{10}$ kob/g, koliform grubu bakteri sayısını $4.41 \log_{10}$ kob/g, *Pseudomonas* sayısını $4.25 \log_{10}$ kob/g, *S. aureus* sayısını $3.98 \log_{10}$ kob/g ve maya-küf sayısını $5.56 \log_{10}$ kob/g olarak saptamışlardır.

Tekinşen ve ark. (17), inceledikleri kıyma örneklerinde ortalama aerob genel canlı sayısını $7.47 \log_{10}$ kob/g, fekal streptokok sayısını $2.37 \log_{10}$ kob/g, koliform grubu bakteri sayısını $6.06 \log_{10}$ kob/g, *E. coli* sayısını $2.78 \log_{10}$ kob/g ve sülfid indirgeyen anaerob bakteri sayısını ise $3.13 \log_{10}$ kob/g olarak belirlerken, hiçbir örnekte *Salmonella* bulunmadığını bildirmişlerdir.

Güven ve ark. (18), Kars ilinde tüketime sunulan kıymalarda aerob genel canlı sayısını ortalama 4.4×10^6 kob/g, koliform grubu bakteri sayısını 1.3×10^5 kob/g, *E. coli* sayısını 3.6×10^4 kob/g, stafilokok sayısını 7.3×10^4 kob/g, *S. aureus* sayısını 1.8×10^4 kob/g, sülfid indirgeyen anaerob bakteri

sayısını 5.9×10^3 kob/g, enterobakteri sayısını 1.7×10^5 kob/g, enterokok sayısını 4.7×10^4 kob/g ve maya-küf sayısını 2.5×10^5 kob/g olarak belirlediklerini bildirmişlerdir.

Heredia ve ark. (19), inceledikleri kıyma örneklerinde toplam mezofil mikroorganizma sayısının örneklerin %75'inde 10^5 'in üzerinde ve koliform grubu bakteri sayısının ise örneklerin %40'ının 10^6 'nın üzerinde olduğunu, örneklerin %11.4'ünde *Salmonella* türlerinin ve %76'sında ise *E. coli*'nin bulunduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışma, Van'da yaz aylarında kasap, şarküteri ve marketlerde tavuk etleri ve kırmızı etlerden çeşitli katkı maddeleri ve değişik baharatlar kullanılarak hazırlanan, dış kaynaklı kontaminasyon riski oldukça fazla olan ve mesire yerlerinde mangalarda pişirilerek tüketilen ızgaralık etlerin satışa sunuldukları esnadaki hijyenik kalitelerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Materyal

Bu çalışmada, Van şehir merkezinde Haziran, Temmuz ve Ağustos aylarında kasap, şarküteri ve marketlerde hazırlanan ve çiğ olarak satışa sunulan 26 adet tavuk but, 28 adet tavuk göğüs, 26 adet tavuk kanat, 25 adet kuşbaşı et ve 25 adet de köfte olmak üzere toplam 130 adet hazır ızgaralık et örneği materyal olarak incelendi. Yaklaşık 250'şer g alınan örnekler soğuk zincirde ve aseptik şartlarda laboratuvara getirildi ve aynı gün mikrobiyolojik analizleri yapıldı.

Metot

Örneklerin alınması ve dilüsyonların hazırlanması: Laboratuvara getirilen örnekler steril bıçaklarla iyice parçalanıp karıştırıldıktan sonra stomacher torbalarına 25'er g tartılarak üzerine 225 ml tamponlanmış peptonlu su ilave edilip stomacherde 2 dk süreyle homojenize edildi. Böylece 1:10 dilüsyonu sağlanan homojenizattan, deney tüplerinde steril peptonlu fizyolojik tuzlu su ile 10^{-9} 'a kadar seri desimal dilüsyonlar hazırlandı.

Besiyerlerine ekim ve değerlendirme: Hazırlanan dilüsyonlardan, Plate Count Agar'a (PCA, OXOID, CM325), Slanetz and Bartley Medium'a (SBM, OXOID, CM377), *Pseudomonas* Agar Base'e (PAB, OXOID, CM559), Baird Parker Agar'a (BP, OXOID, CM275) ve Potato Dextrose Agar'a (PDA, OXOID, CM139) damla plak yöntemi ile Violet Red Bile Agar'a (VRBA, OXOID, CM107), Violet Red Bile Glucose Agar'a (VRBGA, OXOID, CM485) ve *Lactobacillus* (de Man Rogosa Sharpe) Agar'a (MRS, OXOID, CM361) dökme plak yöntemi ile ekim yapıldı. Ekim yapılan besiyerlerine ait inkubasyon sıcaklıkları ve süreleri Tablo 1'de verilmiştir (20).

Tablo 1. Analizlerde kullanılan besiyerleri ve inkübasyon koşulları

Mikroorganizma	Besiyeri	İnkübasyon sıcaklığı	İnkübasyon süresi	İnkübasyon koşulları
Aerob mezofil bakteri	PCA	30 °C	72 saat	Aerob
Enterobakteri	VRBGA	30 °C	24 saat	Aerob
Enterokok	SBA	37 °C	24-48 saat	Aerob
Maya-küf	PDA	25 °C	5 gün	Aerob
Pseudomonas	PAB	25 °C	72 saat	Aerob
Laktobasillus	MRS	37 °C	72-96 saat	Aerob
<i>S. aureus</i>	BP	37 °C	24-48 saat	Anaerob
Koliform grubu bakteriler	VRBA	37 °C	24 saat	Aerob
Sülfid indirgeyen anaerob bakteriler	SPS	37 °C	24 saat	Anaerob

PCA'da üreyen bütün koloniler toplam aerob mezofil bakteri, SBA'da üreyen 1-2 mm'den büyük ve pembe-kırmızıdan kahverengiye kadar değişen renkteki koloniler enterokok, MRS'de üreyen en az 1 mm büyüklüğünde ve katalaz (-) olan koloniler laktobasillus, PAB'de üreyen 1 mm çapından büyük ve oksidaz (+) olan koloniler Pseudomonas, PDA'da üreyen tüm koloniler maya-küf olarak, VRBGA'da 1-2 mm çapında, kırmızı ve kırmızı hale oluşturarak üreyen ve oksidaz (-) olan tüm koloniler enterobakteri, VRBA'da üreyen koyu kırmızı koloniler koliform grubu bakteri olarak değerlendirildi. *E. coli*'nin belirlenmesinde VRBA'da üreyen tipik kolonilerin *Escherichia coli* (EC) buyyonda gaz oluşturmasından ve IMVIC testlerden yararlanıldı. BP'de üreyen 1-3 mm çapında, parlak, siyah renkli (tellürit reaksiyonu) etrafı halesiz koloniler (atipik) ile etrafı bir hale (yumurta sarısı veya lesitinaz reaksiyonu) ile çevrili koloniler (tipik) stafilocok olarak değerlendirildi. Bu koloniler içerisinden katalaz testi pozitif sonuç veren 5 tipik ve/veya atipik koloni seçilerek bunlara koagulaz ve Staphytest Plus (OXOID DR850M) testi uygulandı ve her iki testte de pozitif sonuç veren koloniler *S. aureus* olarak değerlendirildi. Sülfid indirgeyen anaerob bakterilerin sayımında Sulphite Polymxine Sulphadiazine Agar'a (SPS, DIFCO, 0845) "roll tüp" tekniği uygulanarak ekim yapıldı. Ekim yapıldıktan sonra katılaştıran besiyeri üzerine aynı besiyerinden yaklaşık 1 ml ilave edilerek anaerob ortam sağlandı. Besiyerleri 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra siyah renkli koloniler değerlendirildi (20).

Salmonella izolasyonu için, daha önce hazırlanan homojenizat ön zenginleştirme amacıyla 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Buradan selektif zenginleştirme amacıyla 0.1 ml homojenizat alınarak Rappaport-Vasiliadis Soya Broth'a

(OXOID,CM866) ekildi ve 43 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra Brilliant-green Phenol-red Lactose Sucrose Agar'a (BPLS, MERCK 2737) ekim yapılarak, petriyer 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Besiyerinde üreyen tipik kolonilere; Gram boyama, oksidaz testi ve bazı biyokimyasal testler (üreaz, SIM, manitol, lizin dekarboksilaz) uygulandı. Yapılan bu testlerde pozitif veya şüpheli sonuç veren mikroorganizmalara polivalan Salmonella antiserumu (DIFCO 2537-47) ile aglutinasyon testi uygulandı (21).

İstatistiksel değerlendirme: Gruplar arası farkın öneminin belirlenmesinde varyans analizi ve farklı grupların belirlenmesinde ise Duncan testi kullanıldı (22).

BULGULAR

İncelenen örneklerde saptanan mikroorganizmaların minimum (Min), maksimum (Mak), ortalama (x) ve standart hata (Sx) değerleri logaritmik (\log_{10}) olarak Tablo 2'de ve İzgaralık etlerde saptanan mikroorganizma düzeylerine göre örneklerin sayısal dağılımları da Tablo 3'te verilmiştir.

Yapılan istatistiksel analiz sonucu, ızgaralık etler arasında aerob genel canlı, sülfid indirgeyen anaerob bakteri, maya-küf, laktobasil, koliform grubu bakteri ve *E. coli* sayıları bakımından gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuş ($p<0.05$); enterobakteri, enterokok, pseudomonas ve *S. aureus* sayıları bakımından ise gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2. Izgaralık etlerde saptanan mikroorganizmaların logaritmik değerleri (log₁₀)

Mikroorganizma		T. But (n=26)	T. Göğüs (n=28)	T. Kanat (n=26)	Kuşbaşı Et (n=25)	Köfte (n=25)	P
Aerob mezofil bakteri	x	6,42 ^b	6,28 ^b	7,02 ^a	6,84 ^{ab}	6,51 ^{ab}	*
	Sx	1,12	0,99	1,00	0,93	0,76	
	Min	4,30	4,48	4,97	5,63	4,71	
	Mak	8,33	8,35	8,77	8,82	8,10	
Enterobakteri	x	2,49	2,13	3,17	3,02	2,98	
	Sx	1,70	1,70	1,61	1,89	2,01	
	Min	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	
	Mak	4,29	4,30	5,92	5,77	6,06	
Enterokok	x	2,72	3,29	3,10	3,47	2,95	
	Sx	1,76	1,05	1,37	1,43	1,60	
	Min	<2.30	<2.30	<2.30	<2.30	<2.30	
	Mak	6,95	4,82	5,85	5,04	5,20	
Sülfid indirgeyen anaerob bakteriler	x	0,49 ^{ab}	0,08 ^c	0,79 ^a	0,34 ^{bc}	0,44 ^{abc}	***
	Sx	0,71	0,30	0,91	0,52	0,56	
	Min	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	
	Mak	2,60	1,30	2,60	1,30	1,48	
Maya-küf	x	4,18 ^b	4,53 ^{ab}	4,49 ^{ab}	4,96 ^a	4,28 ^b	*
	Sx	0,72	1,00	1,11	0,91	0,81	
	Min	3,36	2,81	2,63	3,57	3,28	
	Mak	6,27	7,18	7,19	6,49	6,26	
Pseudomonas	x	1,73	1,05	1,57	1,81	1,22	
	Sx	2,06	1,92	1,98	2,30	1,55	
	Min	<2.30	<2.30	<2.30	<2.30	<2.30	
	Mak	7,24	5,59	6,57	7,01	3,63	
Laktobasillus	x	5,38 ^{ab}	5,78 ^a	5,61 ^{ab}	5,81 ^a	5,11 ^b	*
	Sx	0,94	1,09	0,89	1,05	1,21	
	Min	3,30	3,82	3,62	3,57	2,22	
	Mak	7,48	7,64	7,66	7,65	7,99	
<i>S. aureus</i>	x	2,45	2,01	1,81	1,97	1,69	
	Sx	1,59	2,12	1,89	2,07	2,16	
	Min	<2.30	<2.30	<2.30	<2.30	<2.30	
	Mak	4,40	6,08	4,69	5,87	5,71	
Koliform grubu bakteriler	x	2,56 ^{ab}	3,17 ^a	3,33 ^a	2,91 ^{ab}	1,82 ^b	*
	Sx	1,83	2,18	1,59	2,18	1,98	
	Min	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	
	Mak	5,13	6,94	5,60	6,45	5,00	
<i>E. coli</i>	x	1,91 ^{ab}	2,35 ^a	1,77 ^{ab}	1,79 ^{ab}	1,11 ^b	*
	Sx	1,88	2,46	2,09	2,17	1,67	
	Min	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	
	Mak	5,04	6,94	5,08	6,45	4,19	
Salmonella		-	-	-	-	-	

Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemlidir. (P<0.05).

*: P<0.05 ***: P<0.001

Tablo 3. Izgaralık etlerde saptanan mikroorganizma düzeylerine göre örneklerin sayısal dağılımları

Mikroorganizma	Örnekler	n	<10 (%)	10 (%)	<2x10 ² (%)	10 ² (%)	10 ³ (%)	10 ⁴ (%)	10 ⁵ (%)	10 ⁶ (%)	10 ⁷ (%)	10 ⁸ (%)
Aerob mezofil bakteri	T. but	26	-	-	-	-	-	4(15.4)	7(26.9)	4(15.4)	10(38.5)	1(3.9)
	T. göğüs	28	-	-	-	-	-	4(14.3)	5(17.9)	12(42.9)	6(21.4)	1(3.6)
	T. kanat	26	-	-	-	-	-	1(3.9)	3(11.5)	6(23.1)	12(46.2)	4(15.4)
	Kuşbaşı et	25	-	-	-	-	-	-	4 (16.0)	12(48.0)	6 (24.0)	3(12.0)
	Köfte	25	-	-	-	-	-	1(4.0)	5(20.0)	13(52.0)	5(20.0)	1(4.0)
Enterobakteri	T. but	26	7(26.9)	1(3.9)	-	3(11.5)	10(38.5)	5 (19.2)	-	-	-	-
	T. göğüs	28	10(35.7)	-	-	6(21.4)	8(28.6)	4(14.3)	-	-	-	-
	T. kanat	26	4(15.4)	1(3.9)	-	3(11.5)	10(38.5)	7(26.9)	1(3.9)	-	-	-
	Kuşbaşı et	25	6 (24.0)	-	-	2(8.0)	11(44.0)	3(12.0)	3(12.0)	-	-	-
	Köfte	25	7(28.0)	-	-	1(4.0)	8(32.0)	7(28.0)	1(4.0)	1(4.0)	-	-
Enterokok	T. but	26	-	-	6(23.1)	6(23.1)	10(38.5)	3(11.5)	-	1(3.9)	-	-
	T. göğüs	28	-	-	2(7.1)	4(14.3)	20(71.4)	2(7.1)	-	-	-	-
	T. kanat	26	-	-	3(11.5)	7(26.9)	10(38.5)	5(19.2)	1(3.9)	-	-	-
	Kuşbaşı et	25	-	-	3(12.0)	2(8.0)	8(32.0)	11(44.0)	1(4.0)	-	-	-
	Köfte	25	-	-	5(20.0)	3(12.0)	12(48.0)	4(16.0)	1(4.0)	-	-	-
Sülfid indirgeyen anaerob bakteriler	T. but	26	16(61.5)	9(34.6)	-	1(3.9)	-	-	-	-	-	-
	T. göğüs	28	26(92.9)	2 (7.1)	-	-	-	-	-	-	-	-
	T. kanat	26	13(50.0)	8(30.8)	-	5(19.2)	-	-	-	-	-	-
	Kuşbaşı et	25	17(68.0)	8(32.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Köfte	25	15(60.0)	10(40.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Maya-küf	T. but	26	-	-	-	-	13(50.0)	10(38.5)	2(7.7)	1(3.9)	-	-
	T. göğüs	28	-	-	-	2(7.1)	6(21.4)	10(35.7)	8(28.6)	1(3.6)	1(3.6)	-
	T. kanat	26	-	-	-	2(7.7)	7(26.9)	9(34.6)	5(19.2)	2(7.7)	1(3.9)	-
	Kuşbaşı et	25	-	-	-	-	4(16.0)	9 (36.0)	10(40.0)	2(8.0)	-	-
	Köfte	25	-	-	-	-	10(40.0)	12(48.0)	1(4.0)	2(8.0)	-	-
Pseudomonas	T. but	26	-	-	14(53.8)	1(3.9)	9(34.6)	1(3.9)	-	-	1(3.9)	-
	T. göğüs	28	-	-	21(75.0)	-	4(14.3)	1(3.6)	2(7.1)	-	-	-
	T. kanat	26	-	-	15(57.7)	1(3.9)	8(30.8)	1(3.9)	-	1(3.9)	-	-
	Kuşbaşı et	25	-	-	14(56.0)	2(8.0)	5(20.0)	-	3(12.0)	-	1(4.0)	-
	Köfte	25	-	-	15(60.0)	4(16.0)	6(24.0)	-	-	-	-	-
Laktobasilus	T. but	26	-	-	-	-	2(7.7)	7(26.9)	14(53.9)	2(7.7)	1(3.9)	-
	T. göğüs	28	-	-	-	-	1(3.6)	5(17.9)	12(42.9)	5(17.9)	5(17.9)	-
	T. kanat	26	-	-	-	-	1(3.9)	5(19.2)	12(46.2)	7(26.9)	1(3.9)	-
	Kuşbaşı et	25	-	-	-	-	1(4.00)	4(16.0)	8(32.0)	9(36.0)	3(12.0)	-
	Köfte	25	-	-	-	2(8.0)	-	10(40.0)	10(40.0)	1(4.0)	2(8.0)	-
<i>S. aureus</i>	T. but	26	-	-	7(26.9)	6(23.1)	10(38.5)	3(11.5)	-	-	-	-
	T. göğüs	28	-	-	14(50.0)	-	8(28.6)	5(17.9)	-	1(3.6)	-	-
	T. kanat	26	-	-	13(50.0)	2(7.7)	8(30.8)	3(11.5)	-	-	-	-
	Kuşbaşı et	25	-	-	12(48.0)	3(12.0)	4(16.0)	5(20.0)	1(4.0)	-	-	-
	Köfte	25	-	-	15(60.0)	-	5(20.0)	3(12.0)	2(8.0)	-	-	-
Koliform grubu bakteriler ¹⁸	T. but	26	8(30.8)	-	-	1(3.9)	13(50.0)	3(11.5)	1(3.9)	-	-	-
	T. göğüs	28	7(25.0)	1(3.6)	-	1(3.6)	8(28.6)	7(25.0)	2(7.1)	2(7.1)	-	-
	T. kanat	26	4(15.4)	-	-	2(7.7)	12(46.2)	7(26.9)	1(3.9)	-	-	-
	Kuşbaşı et	25	8(32.0)	-	-	1(4.0)	8(32.0)	6(24.0)	-	2(8.0)	-	-
	Köfte	25	13(52.0)	-	-	1(4.0)	7(28.0)	3(12.0)	1(4.0)	-	-	-
<i>E. coli</i>	T. but	26	12(46.2)	1(3.9)	-	-	10(38.5)	2(7.7)	1(3.9)	-	-	-
	T. göğüs	28	13(46.4)	-	-	1(3.6)	6(21.4)	4(14.3)	2(7.1)	2(7.1)	-	-
	T. kanat	26	14(53.9)	-	-	1(3.9)	7(26.9)	4(15.4)	-	-	-	-
	Kuşbaşı et	25	14(56.0)	-	-	1(4.0)	6(24.0)	3(12.0)	-	1(4.0)	-	-
	Köfte	25	17(68.0)	-	-	1(4.0)	5(20.0)	2(8.0)	-	-	-	-
Salmonella	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma, hazır ızgaralık etlerin mikrobiyolojik kalitesini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla, Van il merkezindeki değişik satış yerlerinden temin edilen 26 adet tavuk but, 28 adet tavuk göğüs, 26 adet tavuk kanat, 25 adet kuşbaşı et ve 25 adet de köfte olmak üzere toplam 130 adet hazır ızgaralık et örneği mikrobiyolojik yönden incelenmiştir.

Kanatlı ürünlerinde aerob mezofil bakteri sayısının 1.0×10^6 kob/g'm üzerinde olmasının kötü kalite ve depolamanın belirtisi olabileceği bildirilmiştir (23). Bu çalışmada incelenen tavuk but örneklerinin %42.4'ünün, tavuk göğüs örneklerinin %25'inin ve tavuk kanat örneklerinin %61.6'sının bildirilen değerin üzerinde bakteri içerdiği belirlenmiştir (Tablo 3). Bu bulgular; Gökalp ve ark. (10) ile Anar ve ark. (12)'nin saptadığı değerlerden düşük, Sağun ve ark. (11) ile Yücel (13)'in saptadığı değerlerden yüksek çıkmıştır. Aerob mezofil bakteri sayısının parça etlerde ise 10^4 kob/g ve kıymalarda 10^5 kob/g seviyesini geçmemesi gerektiği bildirilmiştir (24). Bu çalışmada incelenen kuşbaşı et örneklerinin ise %100'ünün ve köfte örneklerinin %76'sının bildirilen değerlerin üzerinde bakteri içerdiği belirlenmiştir (Tablo 3). Bu çalışmada köftelerde elde edilen değerler, Tekinşen ve ark. (17)'nin bildirdiği değerlerden düşük, bazı araştırmacıların (1, 3, 14, 15, 16, 18, 19) bildirdiği değerlerden ise yüksek bulunmuştur. Ayrıca, tavuk kanat örneklerindeki aerob mezofil bakteri sayısı, tavuk but ve göğüs örneklerinde elde edilen değerlerden yüksek ($p < 0.05$), kuşbaşı et ve köfte örnekleri ile benzer bulunmuştur. Yine tavuk but ve tavuk göğüs ile kuşbaşı et ve köfte örnekleri arasında istatistiksel düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 2).

Direkt veya indirekt bir fekal bulaşmanın belirtisi olarak kabul edilen koliform grubu bakterilerin tavuk etlerinde en fazla 10 kob/g ve kırmızı etlerde en fazla 100 kob/g olacağı bildirilmiştir (24). Bu çalışmada incelenen tavuk but örneklerinin %69.3'ünün, tavuk göğüs örneklerinin %71.4'ünün, tavuk kanat örneklerinin %84.6'sının, kuşbaşı et örneklerinin %64'ünün ve köfte örneklerinin %44'ünün bildirilen değerin üzerinde bakteri içerdiği belirlenmiştir (Tablo 3). Benzer sonuçlar; bazı araştırmacılar (3, 10, 11, 12) tarafından da bildirilmiştir. Koliform grubu bakteriler açısından en düşük değer köfte örneklerinde belirlenmiş, tavuk but ve kuşbaşı et örneklerinde saptanan değerler ile köfte örneklerinde saptanan değerler arasında istatistiksel yönden fark bulunamazken ($P > 0.05$), tavuk göğüs ve tavuk kanat örneklerinde saptanan değerlerin tavuk but ve kuşbaşı et örneklerinde saptanan değerlerden istatistiksel yönden önemli düzeyde yüksek ($p < 0.05$) olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Hem indikatör mikroorganizma olarak kabul edilen (24, 25) hem de insanlar için patojen suşları bulunan *E. coli*'nin tavuk etlerinde bulunmaması gerektiği (26, 27) kırmızı etlerde ise en fazla 50 kob/g olabileceği (24) bildirilmiştir. Ayrıca *E. coli*'nin insanlarda gıda zehirlenmesi yapabilmesi için 10^6 - 10^8 kob/g olması gerektiği bildirilmiştir (26). İncelenen 26 adet tavuk but örneğinin 14'ünde (%53.9), 28 adet tavuk göğüs örneğinin 15'inde (%53.6), 26 adet tavuk

kanat örneğinin 12'sinde (%46.2), 25 adet kuşbaşı et örneğinin 11'inde (%44) ve 25 adet köfte örneğinin 8'inde (%32) *E. coli*'ye rastlanmış olması, incelenen tavuk göğüs örneklerinin 2 (%7.1)'sinde ve kuşbaşı et örneklerinin 1(%4)'ünde 10^6 - 10^8 kob/g düzeyinde bakteriye rastlanması (Tablo 3) hijyenik yönden ve halk sağlığı açısından bir risk olarak kabul edilebilir. İncelenen örneklerdeki *E. coli* sayıları, Sağun ve ark.(11)'nin bildirdiği değerlerden yüksek, bazı araştırmacıların (14, 15, 16, 17, 18, 19) bildirdiği değerlerden ise düşük çıkmıştır. *E. coli* sayıları bakımından kuşbaşı et örneklerine ait değerler ile tavuk göğüs örnekleri arasında istatistiksel olarak farklılık ($p < 0.05$) ortaya çıkmış, bunlarla diğer gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel düzeyde önemsiz ($p > 0.05$) bulunmuştur (Tablo 2).

S. aureus sayısının etlerde en fazla 1.0×10^2 kob/g olabileceği bildirilmiştir (24). İncelenen tavuk but örneklerinin %50'sinin, tavuk göğüs örneklerinin %50.1'inin, tavuk kanat örneklerinin %42.3'ünün, kuşbaşı et örneklerinin %40'ının ve köfte örneklerinin ise %40'ının belirtilen sayının üzerinde *S. aureus* içerdiği belirlenmiştir. *S. aureus*'un incelenen örneklerde ortalama 10^3 - 10^4 kob/g düzeyinde bulunması, halk sağlığı açısından potansiyel bir tehlike oluşturabilir. Zira, *S. aureus*'un ısıya dayanıklı enterotoksin oluşturduğu bilinen bir gerçektir (28). *S. aureus* sayıları, Sağun ve ark (11) ile Güven ve ark. (18)'nin bildirdiği değerlerden yüksek, Çetin ve Bostan (1)'in bildirdiği değerlerden ise düşük bulunmuştur. Ayrıca *S. aureus*'un toksin oluşturabilmesi için sayısının 10^6 - 10^7 kob/g olması gerekir (28). Bu seviyede bakteriye sadece 1 tavuk göğüs örneğinde rastlanmış, diğer örneklerde rastlanmamıştır. *S. aureus* sayısı açısından örnekler arasında istatistiksel düzeyde bir farklılık ($P > 0.05$) görülmemiştir (Tablo 2).

Sülfid indirgeyen anaerob bakteri sayısının etlerde en fazla 10 kob/g olabileceği bildirilmiştir (24). İncelenen tavuk but örneklerinin %3.9'unun ve tavuk kanat örneklerinin %19.2'sinin bildirilen sayının üzerinde sülfid indirgeyen anaerob bakterileri içerdiği belirlenmiştir (Tablo 3). Bu çalışmada belirlenen sülfid indirgeyen anaerob bakteri sayısı Tekinşen ve ark. (17) ile Güven ve ark. (18)'nin bildirdiği değerlerden düşük çıkmıştır. Sülfid indirgeyen anaerob bakteri sayısı bakımından en düşük değerler tavuk göğüs, kuşbaşı et ve köfte örneklerinden elde edilirken, bunları sırasıyla tavuk but ve kanat örnekleri izlemiştir (Tablo 2). Tavuk kanat örneklerine ait değer (0.79), tavuk but ve kanat örneklerine ait değerlerden yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Pseudomonas'lar, hem soğukta muhafaza edilen et ve ürünlerinde bozulmaya sebep olduğu (24), hem de insanlarda çeşitli rahatsızlıklar oluşturduğu için (29) gıda hijyeni ve teknolojisi açısından önemli mikroorganizmalar olarak görülmektedir. İncelenen tavuk but örneklerinin %46.3'ünde, tavuk göğüs örneklerinin %25'inde, tavuk kanat örneklerinin %42.5'inde, kuşbaşı et örneklerinin %44'ünde ve köfte örneklerinin %40'ında değişik düzeylerde bu bakteriye rastlanmış olması hijyenik açıdan önem taşımaktadır (Tablo 3). Bu çalışmada elde edilen değerler, Çetin ve Bostan'ın (1) bildirdiği değerlerden düşük çıkmıştır. *Pseudomonas* sayısı bakımından örnekler arasında istatistiksel düzeyde bir farklılığa ($P > 0.05$) rastlanmamıştır (Tablo 2).

İncelenen örneklerde aerob genel canlı bakteri ve koliform grubu bakteri sayısı fazla çıkmasına rağmen hiç bir örnekte Salmonella'ya rastlanmamıştır. Bu durum, Salmonella'ların ortamda bulunan doğal mikroflora ile etkili bir şekilde rekabet edemediğini belirten (30) ve laktik bakterilerin bu bakterilerin gelişmesini belirgin bir şekilde kısıtladığını bildiren (31) araştırmacıların bulguları ile uyum göstermektedir. Bu araştırmada incelenen örneklerde ortalama 10^6 kob/g düzeyinde laktik asit bakterilerine rastlanması bunu destekler mahiyettedir. Bu araştırmada elde edilen bulgular, inceledikleri örneklerde Salmonella izole edemediklerini bildiren bazı araştırmacıların (10, 13, 17, 32) bulguları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca Laktobasillus sayıları en düşük köfte örneklerinde bulunmuş ve bunu benzer şekilde tavuk but ve kanat örnekleri izlemiş; tavuk göğüs ve kuşbaşı et örneklerine ait değerler ise köfte örneklerine ait değerlerden istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

İncelenen tavuk but, tavuk göğüs, tavuk kanat, kuşbaşı et ve köfte örneklerindeki maya-küf sayıları sırasıyla ortalama 1.25×10^5 , 8.10×10^5 , 6.87×10^5 , 4.49×10^5 ve 1.86×10^5 kob/g olarak belirlenmiştir. Maya-küf sayısı bakımından tavuk but ve köfte örneklerine ait değerler en düşük olarak belirlenmiş, bu değerlerle tavuk göğüs ve kanat örneklerine ait değerler arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamazken ($P > 0.05$), kuşbaşı et örneklerine ait değerler tavuk but ve köfte örneklerine ait değerlerden önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Enterobakteri sayıları tavuk but, tavuk göğüs, tavuk kanat, kuşbaşı et ve köfte örneklerinde ortalama olarak sırasıyla 3.5×10^5 , 3.15×10^4 , 7.53×10^3 , 1.74×10^4 ve 1.12×10^4 kob/g olarak belirlenirken, ortalama enterokok sayıları aynı örneklerde sırasıyla 4.95×10^3 , 4.14×10^4 , 3.20×10^3 , 4.39×10^4 ve 6.51×10^4 olarak belirlenmiş olup, her iki bakteri sayısı bakımından örnekler arasında istatistiksel düzeyde bir farklılık görülmemiştir ($P > 0.05$).

İncelenen örneklerde aerob genel canlı bakteri sayısının ortalama 10^7 kob/g gibi yüksek bir düzeyde olması, bununla birlikte farklı düzeylerde maya-küf, enterobakteri, enterokok, koliform grubu bakteri, *E. coli*, *S. aureus* ve *Pseudomonas* gibi bakterileri içermesi bu örneklerin mikrobiyolojik kalitelerinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum kullanılan etlerin hijyenik kalitelerinin iyi olmamasının yanı sıra hazırlama işlemi esnasında çevre, personelin elleri, kullanılan alet ve ekipman gibi çeşitli kaynaklardan kontaminasyonların olması ve bununla birlikte etlere katılan çeşitli baharatlardan kaynaklanmış olabilir. Nitekim yapılan araştırmalarda baharatların yüksek düzeyde bakteri içerdiği (33, 34, 35) ve et ürünlerinin mikroorganizmalarla kontaminasyonunda önemli bir rolünün olduğu bildirilmiştir (7, 8, 9).

Kasap, şarküteri ve marketlerde hazırlanan çiğ olarak satışa sunulan ve mikrobiyolojik kalitelerinin yetersiz olduğu belirlenen hazır ızgaralık etlerin tüketilinceye kadar hijyenik şartlarda ve soğukta muhafaza edilmemesi ve bununla birlikte çoğu zaman ızgaralarda pişirme işleminin yetersiz olması nedeniyle bu ürünlerde bulunabilen zararlı bakterilerin ısının etkisiyle tahrip olmaması sağlık riskini daha da arttırmaktadır.

Sonuç olarak; Van'da satılan hazır ızgaralık etlerin hijyenik kalitelerinin iyi olmadığı, değişik düzeylerde mikroorganizma içerdiği ve halk sağlığı açısından potansiyel bir tehlike oluşturabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Çetin B, Bostan K: Hazır köftelerin mikrobiyolojik kalitesi ve raf ömrü üzerine sodyum laktatın etkisi. *Tr J Veterinary and Animal Sci* 26(4): 843-848, (2002).
2. Soyutemiz E: Vakumla paketlenen inegöl köftelerin farklı derecelerde buzdolabında saklanması sırasında bakteri florasında ve *L. monocytogenes* sayısındaki değişiklikler. *Gıda* 25(2): 79-86, (2000).
3. Yılmaz İ, Demirci M: Tekirdağ köftesinin fiziksel kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerinin belirlenmesi üzerine bir araştırma. *Et ve Et Ürünleri Sempozyumu '96 Bildiri Kitabı*, 196-210, İstanbul, (1996).
4. Çetin ET, Aktan G: Hastalık Vektörü Olarak Eller. *Kökem Derg* 8(2): 6-8, (1985).
5. Ünlütürk A: Sanitasyon indeksleri. *Kökem Derg* 8(2): 102-108, (1985).
6. Yurtyeri A: Paketlenmiş piliçlerin yüzey mikroflorası üzerine araştırmalar. *Vet Hek Der Derg* 50(1-2): 45-63, (1980).
7. Turgut H: Et ürünleri teknolojisinde kaliteyi etkileyen faktörler. *Et Mamülleri Üretimi ve Muhafazası Semineri. Seminer Kitabı*, İTO Yayınları, Yay. No: 1987-3, sayfa: 69-79, İstanbul, (1987).
8. Kneifel W, Berger E: Microbiological criteria of random samples of spices and herbs retailed on Austrian market. *J Food Prot* 57(10): 893-901, (1994).
9. Mutluer B, Öztaşırın İ, Şarer E, Akkuş M, Ersen S, Kaya B: İyonize radyasyonla baharatların sterilizasyonu. I. Gama ışınlarının karabiber ve kırmızı biberin mikrobiyel flora uçucu yağ ve duyuşsal niteliklerine etkisi. *AÜ Vet Fak Derg* 33(3): 464-476, (1986).
10. Gökalp HY, Yetim H, Kaya M: Ticari kuruluşlarda dondurularak muhafaza edilen tavuk etlerinin kokuşma düzeyleri ve bakteriyolojik durumları üzerine bir araştırma. *Et ve Balık Endüstrisi Derg* 8(51): 13-22, (1987).
11. Sağun E, Sancak YC, Ekici K, Durmaz H: Van'da tüketime sunulan piliç but ve göğüs etlerinin hijyenik kalitesi üzerine bir araştırma. *YYÜ Vet Fak Derg* 7(1-2): 62-66, (1996).

12. Anar S, Çarlı T, Şen A, Eyigör A: Bursa'da tüketime sunulan piliç butlarından *S. aureus* ve *E. coli* Tip 1 izolasyonu üzerine bir çalışma. UÜ Vet Fak Derg 2(11): 135-141, (1992).
13. Yücel A: Piyasada satılan piliç karkaslarının mikrobiyel kontaminasyonu üzerine araştırmalar. UÜ Yayınları Yay No: 7-018-0179, sayfa: 1-8, Bursa, (1988).
14. Çetin K, Yücel K: Bursa'da kasap dükkanlarında üretilen kasap köftesinin üretimi, mikrobiyolojik ve kimyasal nitelikleri üzerine araştırma. Gıda 17(4): 247-253, (1992).
15. Soyutemiz E, Anar Ş: Bursa'da tüketilen çiğ ve pişmiş hazır köftelerin mikrobiyolojik kalitesi ve bileşimi üzerine araştırmalar. UÜ Vet Fak Derg 12(1): 21-28, (1992).
16. İşgöz BB, Yıldızhan B, Özmumcu B: Bursa piyasasında tüketime sunulan çiğ hamburger köftelerin mikrobiyolojik ve kimyasal nitelikleri. Et ve Et Ürünleri Sempozyumu '96 Bildiri Kitabı, sayfa 176-184, İstanbul, (1996).
17. Tekinşen OC, Yurtyeri A, Mutluer A: Ankara'da satılan hazır kıymaların bakteriyolojik kalitesi. AÜ Vet Fak Derg 27(1-2): 45-63, (1980).
18. Güven A, Gülmez M, Kamber U: Kars ilinde tüketime sunulan kıymalarda bazı patojen mikroorganizmaların araştırılması ve kıymaların mikrobiyolojik kalitelerinin belirlenmesi KÜ Vet Fak Derg 3(1): 57-65, (1997).
19. Heredia N, Garcia S, Rosaj G, Salazar L: Microbiological condition of ground meat retailed in Monterrey, Mexico. J Food Prot 64 (8): 1249-1251, (2001).
20. Pichhardt K: Lebensmittelmikrobiologie. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, New York, Paris Tokyo, London, Hong Kong, Barcelona, Budapest, (1993).
21. Flowers RS, D'Aoust JY, Andrews WH, and Bailey JS (1992): *Salmonella*. "C Vanderzant and DF Splittstoesser (ed): Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods", p371-422, American Public Health Assoc, 3rd ed, (1992).
22. Akgül A: Tibbi araştırmalarda istatikselsel analiz teknikleri, SPSS uygulamaları. YÖK Matbaası, Ankara, (1997).
23. Bautista DA, Villancourt JP, Clarke RA, Renwick S, Griffiths MW: Rapid assesment of the microbiological quality of poultry carcasses using ATP bioluminescence. J Food Prot 58(5): 551-554, (1995).
24. Hayes PR: Food Microbiology and Hygiene. ChapmanHall, 2-6 Boundary Row London, UK, (1995).
25. Alperden İ: Gıdalarda mikrobiyolojik kalite kontrolü. Kükem Derg 8(2): 101 (1985).
26. Jay JM: Modern Food Microbiology. Reinhold Book Corporation, London, (1970).
27. Rajkowski KT, Marmer BS: Growth of *E. coli* O157: H7 at Fluctuating incubation temperatures. J Food Prot 58 (12): 1307- 1313, (1995).
28. Noleto ALS, Malburg LM, Bergdol M S: Production of staphylococcal enterotoxin in mixed cultures . Appl Environ Microbiol 53 (10): 2271-2274, (1987).
29. Johnson EA: Infrequent microbiological infections. "DO Cliver (ed): Foodborne Diseases", Chapter: 19, p:259-275, Academic Press Inc, San Diego, (1990).
30. Goepfert JM, Kim HU: Behavior of selected food-borne pathogens in raw ground beef. J Food Technol 38: 449-452, (1975). ("17" no'lu kaynakta site edilmiştir).
31. Reddy SG, Henrickson RL, Olson HC: The influence of lactic cultures on ground beef quality. J Food Sci 35: 787-781, (1970). ("17" no'lu kaynakta site edilmiştir).
32. Yousef H, Hefnawy Y, Ahmed SH, Rhaman HA: Bacteriological evaluation of raw minced meat in Assiut City. Fleischwirt 64 (5): 590-592, (1984).
33. Sağun E, Sancak YC, Durmaz H, Ekici K: Van'da tüketime sunulan bazı baharatların mikrobiyolojik kalitesi. YYÜ Vet Fak Derg 8(1-2): 1-5, (1997).
34. Tekinşen OC, Sarıgöl C: Elazığ yöresinde tüketime sunulan bazı öğütölmüş baharatın mikrobiyel florası. FÜ Vet Fak Derg 7(1-2): 149-162, (1982).
35. Civan E, Ergün Ö: İstanbul bölgesi hayvansal gıda işletmelerinin hammadde, katkı maddesi ve son ürünlerinde mikrobiyolojik kalite. YYÜ Vet Fak Derg 4(1-2): 213-221, (1993).

esagun@yyu.edu.tr

VAN'DAKİ ASKERİ KÖPEKLERDE BRUSELLOZİSİN YAYGINLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Ebubekir CEYLAN¹, Mustafa BERKTAŞ², Zahid AĞAOĞLU³

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van, TÜRKİYE

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Özet: Çalışma, insanlarda ve diğer hayvanlarda da tespit edilen *Brucella* türlerinin Van'da Askeri köpeklerdeki yaygınlığını belirlemek amacıyla yapıldı. Çalışmada toplam 40 adet köpekten kan alınarak, serumlarında Rose-Bengal Plate Test (RBPT) ve Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STAT) yöntemleri ile *Brucella canis* antikorlarının varlığı araştırıldı. Çalışma sonucunda, incelenen tüm köpekler brucella enfeksiyonu yönünden negatif bulundu.

Anahtar Kelimeler: *Brucella canis*, askeri köpek, Rose-Bengal plate test, standart tüp aglutinasyon testi.

THE INCIDENCE OF CANINE BRUCELLOSIS IN MILITARY DOGS IN VAN

Abstract: This study was made to investigate *Brucella* spp found both human and other animals in military dogs in Van. Blood samples from 40 military dogs were evaluated by Rose-Bengal Plate Test (RBPT) and Standart Tube Agglutination Test (STAT) for *Brucella canis* antibody. In conclusion, none of the military service dogs were positive for *B. canis* infection.

Key words: *Brucella canis*, military dog, Rose-Bengal plate test, standard tube agglutination test.

GİRİŞ

Canine Brucellosis, *Brucella canis* (*B. canis*) tarafından meydana getirilen zoonotik bir hastalıktır (1). Türkiye'de *B. canis*'in oluşturduğu enfeksiyon serolojik olarak ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır (2). Enfeksiyonun dişi köpeklerde abort ve infertiliteye, erkek köpeklerde ise epididimitis ve testiküler atrofiye neden olduğu bildirilmektedir (1, 3, 4). Hastalığın tüm dünyada bir çok köpek ırkında yaygın olarak görüldüğü hatta yabani hayvanlarda ve kedilerde de enfeksiyonu oluşturduğu tespit edilmiştir (5, 6).

Brucella canis insanlara ya laboratuvar ortamından ya da enfekte köpeklerle temas sonrası bulaşmaktadır (3, 7). B. abortus'un da nadiren köpeklerde enfeksiyona neden olduğu bildirilmektedir (8).

Brucella antijenlerinin kullanıldığı Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STAT), Slide Aglutinasyon Testi (SAT), Kompleman Fiksasyon Testi (CFT) ve Agar Jel Diffüzyon Testleri (AGDT) ile çeşitli ELISA testleri, Bruselloz tanısı

amaçla geliştirilmiş serolojik testlerdir. Bu test yöntemleri, serumlar rivanol ve merkaptolanol gibi IgM'i parçalayan maddelerle işleminden geçirilerek IgG ve IgM'in varlığını gösterebilecek biçimde de uygulanabilmektedir (9, 10, 11). Hastalığın köpeklerde asemptomatik seyretmesi ve belirsiz klinik belirtiler vermesi nedeniyle bu hastalığın tanısında laboratuvar testlerinin önemi fazladır.

Bu araştırmada, zoonoz bir hastalık olan brusellozun Van'da Askeri birliklerde bulunan köpeklerdeki yaygınlığının serolojik olarak saptanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Araştırmada, 4. Dağ ve Komando Taburu ile Jandarma Asayiş Komutanlığında bulunan 3-6 yaşlarında toplam 40 adet Alman Kurt köpeği materyali oluşturmaktadır. Köpeklerden 3-5 ml kan alınarak serumları ayrılmıştır. Köpeklerde *Brucella canis* antikorlarının aranması amacıyla serum örneklerine Rose-Bengal Plate Test (RBPT) ve Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STAT) uygulanmıştır.

Bu testlerden bir tarama testi olarak yararlanılan Rose-Bengal Plate Test (RBPT)'inde bir damla hayvan kan serumu ile bir damla antijen süspansiyonu bir cam plate üzerinde karıştırılmış ve 2 dakika süreyle rotatorda tutulduktan sonra aglütinasyon varlığı yönünden değerlendirilmiştir.

Köpeklerde olası *B. canis* enfeksiyonlarının gözden kaçmaması amacıyla çalışma kapsamındaki hayvan serumlarında Standart Tüp Aglütinasyon Testi (STAT) ile de antikor aranmıştır. Bu yöntemde hayvan serumlarının 1/20 ile 1/640 arasında seri dilüsyonları yapılmış ve aynı miktarda antijen süspansiyonu ilave edildikten sonra bir gece inkübe edilerek ertesi gün aglütinasyonun varlığı yönünden incelenmiştir.

BULGULAR

Rose-Bengal Plate Testi ve Standart Tüp Aglütinasyon Testi ile taranan 40 serum örneğinde *B. canis* antikorlarına rastlanmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

B. canis ve *B. abortus*'un antijen olarak kullanıldığı ve bu bakterilere karşı antikor aramaya yönelik bir çok testler geliştirilmiştir (9, 10, 11). Giriş bölümünde liste halinde verilen bu testlerin herbirinin kendisine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte hastalığın köpeklerde klinik belirti vermemesi, diğer bir deyişle asemptomatik seyretmesi nedeniyle hastalığın varlığının tespit edilmesinde laboratuvar testleri büyük öneme sahiptirler. Çalışmamızda bu hususlar gözönüne alınarak tüm serumlara bir tarama testi ile birlikte Standart Tüp Aglütinasyon Testi de uygulanmıştır.

Türkiye'de *Brucella canis* tarafından meydana getirilen enfeksiyon serolojik olarak ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır (2). Yapılan çalışmalarda *B. canis* antikorlarının prevalansının köpeklerin yetiştirme koşullarına göre değiştiği ifade edilmektedir (12, 13). Araştırmacılar serbest dolaşan köpeklerde enfeksiyonun diğer köpekler göre daha yüksek prevalansa sahip olduklarını, bunun da serbest dolaşan köpeklerin enfekte materyallerle daha fazla ve sık kontak halinde olmasından kaynaklandığını bildirmektedirler (12, 13). Ancak evlerde beslenen ve özel amaçlı beslenen köpeklerde enfeksiyonun çok düşük oranlarda da görülebilmesi ve enfeksiyonun zoonoz karakterli olması insan sağlığı için potansiyel bir tehlike oluşturmaktadır. Ülkemizde *B. canis* tarafından meydana getirilen iki insan brusellozis vakasının teşhis edilmesi (14) köpeklerden insana muhtemel bulaşmayı göstermekte ve konunun önemini ortaya koymaktadır.

Diker ve ark. (15) yapmış oldukları çalışmada enfeksiyonu sokak köpeklerinde %15.6 evde beslenen köpeklerde %4.5 ve askeri köpeklerde %0 oranında tespit etmişlerdir. Kırk adet askeri köpek serumunun kullanıldığı bu çalışmada da seropozitiflik saptanmaması Diker ve

arkadaşlarının sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Ancak Van yöresinde enfeksiyonun insanlarda % 7.73-8.3 (16, 17), ineklerde % 2.11 (18) ve koyunlarda % 4.5-39.47 (19, 20) oranlarında olması nedeniyle, özellikle çoban köpeklerinin ve köylerdeki evlerde beslenen köpeklerde enfeksiyonun araştırılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir. Yine Kenar (21)'in mandalarda ve Uçan (22)'in atlarda enfeksiyonu negatif bulmaları enfeksiyonun hayvanların yetiştirilme şartları ile oldukça yakın ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, incelenen tüm serumlar *Brucella canis* enfeksiyonu yönünden serolojik olarak negatif bulunmuştur. Ancak bu durumun askeri köpeklerin bakım şartlarının iyi olmasına bağlı olduğu ve bölgedeki köpeklerde brusellozun aydınlatılması amacıyla sokak ve ev köpekleri gibi diğer köpek gruplarında da geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Greene CE, George LW: Canine brucellosis. In: Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia: Saunders: 646-662, (1984).
- 2- İstanbulluoğlu E and Diker S: Serologic studies on *brucella canis*. AÜ Vet. Fak. Derg. 30:14-18, (1983).
- 3- Currier RW, Raithel WF, Martin RJ, Potter ME: Canine brucellosis. JAVMA, 180: 132-133, (1982).
- 4- Hubbert NL, Bech-Nielsen S, Barta O: Canine brucellosis: comparison of clinical manifestations with serologic test results. JAVMA, 177: 168-171, (1980).
- 5- Randhawa AS, Kelly VP, Baker EF: Agglutinins to *Coxiella burnettii* and *Brucella* spp., with particular reference to *Brucella canis*, in wild animals of southern Texas. JAVMA, 171: 939-942, (1977).
- 6- Randhawa AS, Dieterich WH, Hunter CC, Kelly VP, Johnson TC, Svoboda B, Wilson DF: Prevalence of seropositive reactions to *Brucella canis* infectin in a limited survey of domestic cats. JAVMA, 171: 267-268, (1977).
- 7- Monroe PW, Silberg SL, Morgan PM: Seroepidemiological investigation of *Brucella canis* antibodies in different human population groups. J. Clin. Microbiol., 2: 382-386, (1975).
- 8- Bicknell SR and Bell RA: *Brucella abortus* in the bitch: subclinical infection associated with urinary excretion. J. Hyg., 82: 249-254, (1979).
- 9- Flores-Castro R and Carmichael LE: Canine brucellosis, current status of methods for diagnosis. Conell Vet., 68: Suppl. 7: 76-88, (1978)
- 10- Zoha SJ, Carmichael LE: Serological responses of dogs to cell wall and internal antigens of *Brucella canis*. Vet. Microbiol., 7: 35-50, (1982).
- 11- Carmichael LE, Joubert JC: A rapid slide agglutination test for the serodiagnosis of *Brucella canis* infection that employs a variant (M-) organism as antigen. Cornell Vet., 77: 3-12, (1987).

- 12- Fredrickson LE and Barton CE: A serologic survey for canine brucellosis in a metropolitan area JAVMA. 165:987-989, (1974).
- 13- Galphin SPA: serologic survey for brucella canis in dogs on a military base. JAVMA, 171:728-729, (1977).
- 14- Diker KS, İstanbulluoğlu E, Ayhan H, Sosyal G: A serosurvey of Brucella canis infections in man at Bursa district. Mikrobiyol Bült. 18: 203-207, (1984).
- 15- Diker KS, Aydın N, Erdeğer J, Özyurt M: A serologic survey of dogs for Brucella canis and Brucella abortus and evaluation of mercaptoethanol microagglutination test. AÜ Vet. Fak. Derg., 34(2): 268-277, (1987).
- 16- Bozkurt H, Berktaş M, Yavuz MT, Kurtoğlu MG, Güdücüoğlu H, Dalkılıç AE:YYU Tıp Fakültesi Araştırma hastanesinde yapılan Wright Agglutinasyon deneyi sonuçlarının irdelenmesi, 1. Ulusal Tropikal Hastalıklar kongresi, Van, 267, 15-20 Haziran (1998).
- 17- Aksoy H, Erkoş R, Dilek İ, Şenocak M, Alıcı S, İlhan M, Türkdogan K, Topal C, Meral C, Avcı ME, Uygan İ, Demiröz P: Van yöresinde 20 yaş ve üstü bireylerde brusella seroepidemiolojisi. 1. Ulusal Tropikal Hastalıklar kongresi, Van, 270, 15-20 Haziran (1998).
- 18- Gürtürk K, Alan M, Boynukara B, Solmaz H: Van ve yöresinde koyun ve sığır brusellozisinin insidensi üzerine seroepidemiolojik araştırmalar. YYÜ. Vet. Fak. Derg. 5(1-2): 121-125, (1994).
- 19- Gürtürk K, Aksakal A, Baydaş B: Van ve yöresinde yavru atan koyunlarda brusellozis üzerine etiyolojik ve serolojik incelemeler. YYÜ. Sağlık Bil. Ens. Derg. 2: 13-15, (1995).
- 20- Gürtürk K, İlhan Z, Erganiş O: Detection of Brucella antibodies in dheep sera using Dot-Immunobinding Assay and Rose Bengal Plate Agglutination Test. Turk. J. Vet. Anim. Sci., 21: 341-344, (1997).
- 21- Kenar B. Anadolu mandalarında brucella antikor araştırılması. IV. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi (Uluslararası katılımlı), Ankara: 17:40, 26-28 Eylül (2000).
- 22- Uçan US, Güler L, Erganiş O, Ok Ü, Kuyucuoğlu Y, Gündüz K, Durgut R, Ataman MB, Civelek T. Atlarda brusellozis üzerine karşılaştırmalı serolojik bir çalışma. IV. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi (Uluslararası katılımlı), Ankara: 16:38, 26-28 Eylül (2000).

GEViŞ GETİREN HAYVANLARDA İZ ELEMENTLERİN ÖNEMİ, GEREKLİLİĞİ VE NOKSANLIKLARININ ETKİLERİ

Süleyman KOZAT

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp Meslek Yüksekokulu, Özalp-Van

Özet: Bu derlemede; iz elementlerin geviş getiren hayvanlar için biyolojik önemi öne çıkarıldı. İz element noksanlıklarına bağlı olarak geviş getiren hayvanlarda pek çok hastalık görülmesinin yanı sıra dolaylı olarak ta geviş getiren hayvanların bazı enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olmasına da neden olmaktadır. Bu durum ekonomik yönden zararlara neden olmaktadır. İz elementler geviş getiren hayvanlarda büyüme, üreme, sağlık gibi yaşamsal işlevlerin sürekliliği için az miktarda gereksinim duyulan elementlerdir. Geviş getiren hayvanlarda bu değinilen işlevlerin sürekliliği için iz element ihtiyaçlarının karşılanması önemlidir. Bu bağlamda geviş getiren hayvanlarda iz element yetersizliği, dengesizliği ve eksikliğinin belirlenmesi; hem iz element eksikliğine bağlı oluşan hastalıkların meydana getirdikleri kayıplar, hem de dolaylı iz element eksikliği sonucu oluşan kayıplar hayvancılık açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Geviş Getiren Hayvanlar, İz Elementler, Önemi, Gereklilik, Noksanlık

IMPORTANCE, NECESSITY AND THE EFFECTS OF DEFICIENCIES OF TRACE ELEMENTS IN RUMINANTS

Abstract: In this study, trace elements in ruminants are reviewed. Furthermore many of diseases in ruminants are occurred in and indirect are susceptible to against to diseases due to trace element deficiencies. This station result in economic result in lacks of economic. There are little requirements of trace for sustainable function of lifestyle such as growth, reproduction, healthy on ruminants. It is important that emphasized for sustainable lifestyle functions that to be enough for trace requirements. Insufficiency, unbalanced, and deficiencies of trace elements are determined on ruminants diseases both are occurred in due to trace element deficiencies and loss of animals are occurred in indirect due to resulting in lack of trace elements they are important that point of view animals.

Key Words: Ruminant, Trace Elements, Importance, Necessity, Deficiency

GİRİŞ

İz elementler organizmada dokuların yapısına girmekte ve enzimlerin kofaktörü olarak görev yapmaktadırlar (1). Bu elementlerin rasyondaki azlığı ya da çokluğu bağlı olarak organizmanın büyüme, gelişme, üreme, verim ve bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkilemektedir(1,2).

Ülkemizde daha çok meraya dayalı ruminant yetiştiriciliği yapıldığından özellikle bakır, çinko ve selenyum gibi iz elementlerin noksanlıkları ve aşırılıkları ile ilgili pek çok çalışmalar yapılmış ve iz element noksanlıklarına bağlı olarak görülen hastalıklar bölgesel olarak ortaya konulmuştur (2). Bu çalışmada bakır, bor, çinko, demir, iyot, kobalt, krom, mangan, molibden, nikel ve selenyum gibi iz elementlerin gerekliliği, etkileri, özellikleri ve biyolojik önemleri konusunda kapsamlı bilgiler yer almaktadır.

BAKIR

Bakır (Cu), elektron taşıması (3), elastin oluşumun fosfolipid yapımında, myelin kılıfının bütünlüğü, hemoglobun oluşumu, kemik iliği gelişimi, yün ve kıl pigmentasyonuna katılır (1, 2, 4). Ayrıca bakır; sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, super oksidaz dismutaz (SOD) (Cu/ Zn-SOD) (5), seruloplazmin ve tyrosine gibi pek çok enzimin bileşiminde de bulunan bir iz elementtir (2, 6). Geviş getiren hayvanlarda bakır emiliminin geviş getirmeyen hayvanlara göre düşük olduğu ve bu durumun rumen ortamında oluşan kompleks etkileşimlerden kaynaklandığı bildirilmektedir. Rumen fonksiyonu gelişmeden önce sütle beslenen kuzularda bakır emilimi yüksek (%70-85) iken, süttten kesildikten sonra emilimin % 10 dan daha aşağı düştüğü bildirilmektedir (7).

Noksanlık

Hayvanlarda pek çok mineral madde eksiklikleri; meralarda mineralin değişiminin yanı sıra -mevsimsel örneklilik- ve hayvanın üreme ve üretim taleplerinin karşılanmasına bağlı olarak değişir (1). Koyun ve sigirlarda

bakır noksanlığı özellikle kış sonu ya da ilkbaharda daha yoğun olarak görülmektedir. Bu dönemlerde otlarda mineral bileşimi ya da mineral maddelerin azalmasıyla birlikte; gebelik ya da fütusun hızlı büyümesinden dolayı, hayvanların besin gereksinimlerinde hızlı bir artışa bağlı olarak noksanlık daha fazla görülmektedir (8). Hayvanlarda bakır noksanlığı sonucu birçok klinik ve subklinik semptomlar görülmeye başlar. Koyunlarda bakır noksanlığına bağlı enzootik ataksi görülür. Hastalık, gebelik döneminde bakır noksanlığı bulunan gebe koyunların kuzularını etkiler. Hastalığın klinik semptomları; spastik paralizi, özellikle arka ayaklarda inkoordinasyon- ve bazı hastalarda ise körlük şeklindedir (8, 9). Koyunlarda ise yün

pigmentinde renk değişimi, anemi ve kilo kaybı görülür. Koyunculuk sektöründe bakır noksanlığına bağlı olarak hayvanların enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışından dolayı hayvan kayıpları, gelişme geriliği, fertilité azalışı, yün kalitesinde bozulma ve özellikle kuzularda ölüme neden olduğundan dolayı bakır noksanlığı koyunculuk sektöründe önemli yer tutmaktadır (8). Sığırlarda bakır noksanlığı görüntülerinde karaciğer ve plazmada düşük Cu derişimin, düşük canlı ağırlık kazanımı; kemik ve kardiyovasküler hastalıklar; ishal ve anemi içerir (5, 6). Bunlara ek olarak memelilerin dokularında bakır içeren enzimlerin görevleri ve bakır noksanlığına bağlı olarak enzimlerde görülen bozukluklar Tablo 1'de yer almaktadır (10).

Tablo 1. Bakır İçeren Enzimlerin Görevleri ve Bakır Noksanlığında Görülen Bozukluklar (10)

Enzim	Görevi	Bakır eksikliğine bağlı görülen semptomlar
Scruplazmin (Ferroksidaz)	Fe ⁺² 'yi Fe ⁺³ , e dönüştürerek Fe ³ 'nin emilimini sağlar	anemi
Sitokrom C oksidaz	Terminal elektron taşınımını sağlayarak solunumun sürekliliğini sağlar	Anoreksi, Neural dejenerasyon, kardiyopati
Dopamin-β-mono oksidaz	Kateşolamin metabolizması	Davranış bozukluğu ?
Lisil oksidaz	Desmozin'nin konnektiv dokulara bağlanması	Aortik yırtılma, Eklem bozukluğu, Osteoporozis
Peptidilglisin α-monoksijenaz	Gastrin gibi pek çok biyolojik moleküllerin ayrıntılarına girer	İştahsızlık
Bakır-Çinko Superoksit dismutaz	H ₂ O ₂ i O ₂ e dönüştürür	Lipid peroksidasyon
Tirosinaz	Tirosin'i melanin' e dönüştürür	Depigmentasyon

Hayvanlarda bakır noksanlığı primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır.

Primer noksanlık

Bu noksanlık hayvanların ihtiyaçları olan bakırı rasyonla daha az miktarda aldıkları durumlarda ortaya çıkar (8, 10, 11).

Sekonder noksanlık

Bu durum ise bakır rasyonda normal düzeyde olduğu halde kullanımını ve emilimini bozan molibden, sulfur ve demir gibi minerallerin bulunmasında dolayı bağırsaklarda emilimi ve organizma tarafında kullanımının engellenmesine bağlı olarak şekillenen noksanlıktır (8). Ayrıca hayvan rasyonunda Cu ve Zn düzeyleri arasında belli bir oranın bulunması gerektiği bilinmektedir. Bu oran ruminantlar için 1/10 olarak önerilmekte ve bunlardan birinin miktarı diğerinin aleyhine artacak olursa; diğerinin emilmesi engellenir. Bu nedenle yetersizliği oluşabileceği belirtilmektedir (11).

Sağaltım ve Korunma: Bakır noksanlığından hayvanların korunması iki şekilde yapılmaktadır.

1. Bakır noksanlığı görülen bölgelerde hayvanları Cu noksanlığından korunmak için meralara (özellikle su kaynaklarının bulunduğu alanlarda bakır sülfat kullanılmasıyla ilgili olarak çevresel kuşku olmakla birlikte) 3-4 yıl aralıklarla 10 kg bakır sülfat (CuSO₄) veya 1.1-1.2 kg Cu/hektar oranında bakır tuzları ya da bakır serpilmelidir (1, 10).
2. Bakır noksanlığı görülen hayvanlara parenteral veya oral olarak bakır preparatları uygulanmalıdır (8).

BOR

Bor (B); bitkiler için zorunlu bir elementtir (12). Hayvanlardaki en önemli görevinin kalsiyumun etkili kullanımını belirtilmektedir (13). Son yıllardaki Bor'un

hücreleri zararlılardan ve hastalıklardan koruyan antioksidant özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (14, 15).

Noksanlık

Bor hayvanların dokularında düşük derişimlerde (yaklaşık 1mm/L) bulunmaktadır(12). Bor' un hayvanlar için önemli olmadığı uzun süre düşünölmüş olup, ancak daha sonraki çalışmalarda kemiklerin oluşumu için bor'un essansiyel olduğuna ilişkin kanıtlar ortaya konuldu (13, 15). Bor düzeyinin düşük olduğu durumlarda eklem problemleri, kemiklerde gevreklik ve kolay kırılmaya; gebe hayvanlarda ise embriyonal gelişimde bozukluklara olduğu bildirilmektedir (13).

Tedavi ve Korunma:

Çiftlik hayvanlarında şimdye kadar henüz bor noksanlığının varlığına ilişkin bir bilgi yer almamaktadır (10).

ÇİNKO

Çinko (Zn), organizmada hücre yapısının ve işlevinin etkin bir bileşeni olup (16), demir ve floridan sonra vücutta miktar bakımında en fazla bulunan iz elementtir. Hayvansal organizmalar yaklaşık 30mg/ kg kadar çinko ihtiva eder (17). Çinko; hücre solunumu, ikincil oksijen kullanımı, DNA ve RNA, hücre zarının bütünlüğü ve serbest radikallerin uzaklaştırılması gibi yaşamı destekleyen pek çok biyokimyasal işlemlerin yürütülmesinde rol oynar (18). Bunların yanı sıra; özellikle alkale fosfataz, karbonik anhidraz, ürikaz, timidin kinaz, karboksipeptidaz, alkol dehidrogenaz, malat dehidrogenaz ve laktat dehidrogenaz gibi bir çok enzimin yapımı ve işlevlerinde önemli rol oynar (17, 19).

Noksanlık

Hayvanlarda çinko noksanlığı süresine ve şiddetine bağlı olarak büyümede duraklama, gonadal atrofi, hipogonadizm, sperm kalitesinde düşme, beyin işlevlerinde bozulma, yara iyileşmesinde gecikme, timüs atrofisi, humoral ve hücresele başışıklık yanıtlarında azalma ve deride parakeratozis lezyonları görölmektedir (2, 20).

Tedavi ve Korunma

Otlayan koyun ve sığırları çinko yetmezliğinden korumak ve önlemek için pek çok yöntem vardır. Bu yöntemlerden biri de toprağa (hektar 5-7 kg çinko sülfat) çinko tuzları serpmektir. Ot miktarında artış sağlandığı gibi genellikle tahıl ve ottaki çinko derişimlerinde önemli artış sağlanır. Ancak toprağa çinko tuzlarının serpilmesi ekonomik ve etkili bir yöntem değildir. En etkili ve ekonomik yol ise hayvanlara doğrudan çinko vermektir (1, 10). Bunun için sığırlara çinko noksanlığına bağlı görölen hastalıkların iyileştirilmesi için çinko sülfat tuzundan haftada 1 gr peroz ya da 2 gr miktarında enjeksiyon şeklinde uygulanır. Dana ve sığırlara çinko sülfat ya da oksitten günde 250-500mg; buzağılara 50 mg oral olarak verilebilir ve kısa sürede iyileşme görölmektedir (21). Koyun ve keçilere günde 50 mg çinko tablet veya toz şeklinde peros uygulandığında klinik semptomlarının hızla düzeldiği görölmektedir(22).

DEMİR

Demir (Fe), organizma için yaşamsal önem olan biyokimyasal tepkimelerde elektron taşıma özelliğine sahiptir (17). Vücuttaki demirin %70'i hemoglobine, %9'u myoglobinde, %0.1'i sitokromlarda, % 15'i ferritin ve hemosiderinde bulunmaktadır (17, 22). Demirin emilimi ince bağırsağın üst kısmında gerçekleşir. Ancak, Fe²⁺, Fe³⁺ göre daha kolay emilmektedir. Organizmada bağırsaktan emilen demiri bağlayan ve bir protein olan apoferritine bağlanır. Demir bağlanmış olan apoferritine ferritin denilmekte ve ferritin organizmada demirin depo şekli olup, ağırlığın % 25' i kadar demir (demir ferri) kapsar. Demir vücutta karaciğer, dalak ve bağırsak mukozalarında depolanmaktadır (17).

Noksanlık

Demir noksanlığı buzağı, kuzu ve oğlaklarda gelişme geriliği, mukozalarda solgunluk (anemi) ve iştahsızlığa neden olmaktadır (22). Demir noksanlığına bağlı olarak özellikle süt emen buzağı ve domuz yavrularında demir anemisi görölmektedir. Demir noksanlığı görölen buzağılarda plazma demir derişimi ve transferin doyumu (%) düşük iken, demir bağlama kapasitesi yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu değışkenlere ek olarak süt emen buzağılarda Fe depolarının güvenli olarak belirlenmesinde karaciğerden biyopsi alınarak Fe miktarının tayininin daha sağlıklı olacağı belirtilmektedir (10, 17). Demir noksanlığına bağlı olarak mikrositik anemi gelişir. Büyüme sürecindeki hayvanlarda hematolojik parametrelerdeki değışimler yalnızca diyetdeki demir desteğine değil; aynı zamanda başlangıçtaki kan hemoglobin derişimine bağlı olarak ta değışir (23).

Sağaltım ve Korunma

Hayvanlarda demir gereksinmesi yaşa ve kullanım ölçütlerine göre değışir. Demir elementi, demir noksanlığına bağlı olarak oluşan demir anemisini sağaltmak amacı için kullanılır. Yalnız sütle beslenen buzağılarda 8-10 hafta içinde şiddetli demir noksanlığı anemisi gelişir. Bunun nedeni ise inek sütünde ortalama olarak bulunan 0.5mg Fe/ kg (yaş ağırlık), günlük gereksinimden daha azdır. Buzağıların günlük gereksinim demir olan 40 veya 60 mg demir karşılandığından doğumdan sonra 40 haftalık periyot süresince normal büyüme ve hemoglobin değerlerini sürdürebilir. Kuzular için ise minimum gereksinim 25-40 mg/kg arasında değışir. Eğer bu değerden az olursa demir anemisi gelişir (10). Koyun, sığır ve laktasyondaki ineklerin demir gereksinimlerinin kesin olarak bilinmesine karşın, gençlere göre daha düşük olması olasıdır (1, 10). Anemilerde organik ve inorganik demir tuzları oral olarak kullanılır. Bunun için büyük hayvanlara günde 2-10 ve koyun, keçilere ise 0.5-2 gr oral olarak verilir (21, 22). Oral uygulamalarının yanı sıra en yaygın olan kas içi uygulamaları için enjeksiyonluk preparatlar geliştirilmiş olup, bunun için kas hasarını en aza indirmek için, demir-dekstran ya da dekstrin-ferrin kullanılır. Demir-dekstran preparatından 2ml (200 mg Fe içerir) uygulanabileceği önerilmektedir (10, 21, 22).

İYOT

İyot; mineral maddeler arasında etkinlik yönünden eşsizdir(10). İyot, tiroid hormonlarının enerji metabolizmasını ve bazal metabolizmayı düzenler. Ayrıca seksüel faaliyetleri ve vitamin A'nın metabolizmasını denetler (21, 22). Vücuttaki iyodun yaklaşık % 80'ni tiroid bezinde, geri kalanı ise kas ve karaciğer gibi yumuşak dokularda depolanır (10). İyot tiroid hormonlarını özellikle T₃ oluşumunda önemli bir yapıya sahiptir. T₃ bütün hücrelerde protein yapımını ve oksidasyonu denetler. Tiroid hormonları fetusun gelişiminde- özellikle beyin, kalp, akciğer ve kıl foliküllerini denetler. Ayrıca kas işlevi, bağışıklık, üremenin mevsimselliğinde ve döngüsünde işlevseldir (10).

Noksanlık

İyot eksikliği insan ve hayvanlarda guatr'a neden olur (10). Hayvanlarda guatr belirtileri varsa iyot noksanlığı tanısı konur. Guatr; tiroid bezinde iyot miktarının azalmasına bağlı olarak bezin hiperplastik duruma gelmesidir. Memeliler için normal iyot miktarı 2-5g/kg (kuru madde) (KM) olarak bildirilmektedir. Eğer bezdeki iyot miktarı bu değerden aşağı düşerse ve özellikle 1g/kg KM' nin altına düştüğü durumlarda tiroid bezinde hiperplastik karakteristik değişiklikler ortaya çıkar. Tiroid bezindeki iyot miktarının yanı sıra serum ve plazmada proteine bağlı iyot (SBI) düzeyi, kandaki tiroit hormonu (T₄) ve sütteki iyot miktarı iyot noksanlığı için ölçüt olarak kullanılır. Hayvan ırkları ve türler arası SBI değeri farklı olmasına karşın (21), sağlıklı ergin koyun ve sığırlar için SBI değeri 30-40µg/L olarak kabul edilir (10). Koyun sütünde iyot miktarı 8µg/L'den aşağı olduğu durumlarda iyot noksanlığı görülür (21). İyot noksanlığı görülen gebe koyunların fötusun beyinin olgunlaşmasında bozulmalar, kuzularda ise kılsız ya da ölü doğumlar olduğu bildirilmektedir. İyot yetersizliği koç ve erkek fil ve aygırlarda cinsel isteksizlik, sperm bozuklukları, testislerin küçük ve spermatozoasız kalınmasına neden olmaktadır. Derideki değişimler-kıl, tüy, yün, ödeme bağlı olarak derinin kalınlaşması- tiroid bozukluğunun en yaygın belirtilerdir. İyot noksanlığı görülen koyunların yünlerinin kalitatif ve kantitatif olarak azaldığı belirtilmektedir. Ayrıca iyot noksanlığı bütün hayvanlarda süt miktarından azalışa neden olmaktadır (8,21,22).

Tedavi ve Korunma

İyot noksanlığından hayvanları korumak veya guatr'ı önlemek için noksanlığının nedenlerini ortadan kaldırmak gerekir. İyot noksanlığı özellikle denizden uzak bölgelerde düşük düzeyde iyot bulunan rasyonlarla beslenen hayvanlarda görülür. Tiroid bozukluklarına neden olur (10, 22). İyot noksanlığı değerlendirilirken; hayvanların kan, serum, sütteki iyot düzeyleri yanı sıra, serum T₄ düzeylerinde değerlendirmeye alınır. Serum T₄ değerleri evcil hayvanlarda için iyot ve tiroit durumlarını yansıtabilir. Ancak hayvanlardaki serum T₄ değerleri insanlara göre daha az güvenilirdir. Çünkü hayvanların serum T₄ değerlerini etkileyen birçok faktör olduğundan dolayı; serum T₄ değerleri, hipotiroidizmi değerlendirmede doğru ölçüt değildir (1, 10). Örneğin koyunların kış dönemi serum T₄

değerleri genellikle ilkbahar başlangıcında ve yaz dönemi değerlerinden daha yüksektir. Ayrıca bağırsak parazitleri tarafında da serum T₄ değerleri baskılanmaktadır (10). Sığırlarda ise laktasyonun başlangıç döneminde serum T₄ değerleri 20-40 µmol/L düşer. Bunun yanı sıra hayvanın yaşı da önemlidir. Örneğin sağlıklı yeni doğan kuzuların tiroksin konsantrasyonlarının yüksek olduğu ve benzer durumun buzağılar için de geçerli olduğu belirtilmektedir. Serum T₄ ve T₃ değerleri koyunlar için 20-30, 1.0-1.7 nmol/L ve sığırlar için ise 25-50 ve 2.0-2.5 nmol/L olarak bildirilmektedir (10). Hayvanları iyot noksanlığından korumak ve tedavi etmek için kuşku bölgedeki hayvanların rasyonlarına iyot tuzları eklenmelidir. Laktasyonda ve gebelik dönemlerinde hayvanlara verilecek rasyonda kg yem 0.8-1.0 mg, buzağı ve diüvelere 0.1-0.3 mg/kg dozda iyot verilmelidir (22). Gebe koyunların gebeliğin 4. ve 5. aylarında 280 mg potasyum iyodür veya 360 potasyum iyodat (KIO₃) verilmesinin yenidoğan yavrularda ölümü ve guatr'ı önlediği bildirilmektedir (10). Haşhaş yağı içinde hazırlanan eritilmiş iyot (yaklaşık % 40 oranında iyot içerecek şekilde) enjeksiyonlarından koyunlara kuzulamadan 7-8 hafta önce 1ml kas içi uygulandığında doğan kuzuların ölüm oranlarını ve guatr'ı önlediği belirtilmektedir (10, 21). Bu enjeksiyonlarda sığırlar için önerilen tek doz 4ml olarak bildirilmektedir (10). Hayvanların vücutlarına haftada bir kez tentürdiyot (sığırlara 4ml) sürüldüğünde ve oğlakların içme suyuna 14 gün süreyle 0.2-0.5 ml tentürdiyot karıştırıldığında guatr'ın kısa sürede iyileşmesi sağlanmaktadır (22). Bununla birlikte iyot preparatları daha uzun süre uygulandığında durumlarda iyot zehirlenmesi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (19,22).

KOBALT

Kobalt (Co), ruminantlar için zorunlu bir iz element olup, vitamin B₁₂' nin rumen sentezi için gereklidir (24). Bu vitamin, diğer evcil hayvanların tersine ruminantlarda ön midelerindeki mikroorganizmaları tarafında sentezlenir. Bu biyosentez için yemle birlikte mutlaka yeterli miktarda kobalt alınmalıdır (22). Ruminantlarda kobalt emilimi çok düşüktür. Alınan kobaltın ancak % 3' ü vitamin B₁₂ dönüşmekte ve sentezlenen vitamin B₁₂' nin % 3'ü emilmektedir (25). Geviş getiren hayvanların rumeninde kobalt miktarı rumen sıvısında yaklaşık olarak 0.5 ng/ml daha düşük olduğunda Vit B₁₂' nin sentezi mikroorganizmalar tarafından engellenir (10). Pek çok ülkede kobalt noksanlığı görülen bölgelerde meralarda otlayan hayvanlarda kobalt noksanlığında görülen klinik belirtiler meraların kobalt eksikliğinin derecesine ve hayvanın ırkına bağlı olarak değişir. Örneğin kobalt noksanlığı bulunan bir bölgede atlar ve geviş getirmeyen hayvanlar sağlıklı ve büyümeleri normal iken, geyik, sığır gibi hayvanlar; koyunlara göre biraz ve koyunlar ise daha fazla duyarlıdır. Ruminantlar arasında koyunlar metilkobalamin noksanlığına- yün sentezi için sulfuramino asitlere olan yüksek gereksinimlerinden dolayı- daha duyarlıdır (10).

Noksanlık

Hayvanlarda kobalt noksanlığı ya yemlerde yeterli miktarda kobalt alınmamasına bağlı olarak ya da volkanik, granitli, erozyonlu, drenajı iyi olmayan, kıraç ve çorak arazilerin toprağının kobalt yönünden fakir olduğundan ve bu alanlarda yetişen bitkiler düşük düzeyde kobalt içerdiğinden dolayı bu alanlarda otlatılmaya bağlı olarak gelişir. Ayrıca ilkbahar aylarında bitkiler hızlı geliştiğinden topraktan kobalt almaları düşük düzeydedir. Bu bitkilerle beslenen hayvanlarda da kobalt noksanlığı gelişir (22). Özetle bitkilerde kobalt miktarı 0.0-0.07 ppm / kg (kuru maddede) ya da daha düşük olduğu durumlarda sığır ve koyunlarda Co noksanlığının belirtileri ortaya çıkar (21). Kobalt noksanlığına bağlı olarak hayvanlarda iştahsızlık, kilo kaybı, zayıflama, kaşeksi, mukozalarda belirgin bir solgunluk, anemi, gençlerde gelişmenin yavaşlaması, süt veriminin azalması gibi belirtiler görülür. Koyunlarda bu semptomlara ek olarak ta yünün kalitesinin bozulması, kolay kırılması ve dökülmesi gibi semptomlarda mevcuttur. Ayrıca koyunlarda Co noksanlığına bağlı olarak karaciğer işlevlerinde bozukluk görülür. Karaciğerin grimsi renge dönüşmesinden dolayı "beyaz karaciğer" hastalığı ortaya çıkar (16, 24, 26). Beyaz karaciğer hastalıklı kuzularda karaciğer kobalt konsantrasyonunun 0.013-0.024µg/g arasında olduğu bildirilmektedir (26).

Vitamin B₁₂'i metilmalonil CoA mutaz ve metionin sintaz adlı iki enzimin kofaktörüdür. Bu tepkimelerin ikisi de kobalamin noksanlığında oluşan lipid metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilidir. Bozulan metilmalonil CoA mutaz tepkimesi kobalt noksanlığı görülen koyun ve ratlarda yağ asidi sentezinde düzensizliklerle sonuçlanır (24, 27). Bozulan metionin sintaz tepkimesi kobalt azlığı görülen koyunlarda ve vitamin B₁₂ noksanlığı olan ratlarda kobalamin'in yağ doku düzeylerini değiştirdiği ve etanolamin fosfoliserit'in metilasyonundaki bir azalmayla sonuçlanır (27, 28). Bunların yanı sıra ruminantlarda kobalt noksanlığına bağlı olarak metilmalonik asidin metabolizmasının bozulması ve bu asidin idrarda görülmesi patognomonik bir semptom olarak kabul edilmektedir (21, 24). Kuzularda ise idrarda forminoglutamik asidin bulunması Co durumu hakkında bilgi verir. Bu iki asit normal koşullarda idrarda bulunmaz Co noksanlıklarında görülür (21).

Tedavi ve korunma

Hasta hayvanlara oral olarak Co (hayvan başına 1-3mg bir hafta süreyle) ya da parenteral olarak B₁₂ vitamini uygulanır. Kuzulara 300 mg Co verildiğinden ölümlerin azaldığı belirtilmektedir (21). Koyunlar için günlük önerilen minimum kobalt miktarı 0.10 ve 0.12 mg Co/kg (kuru madde) olarak belirtilmektedir (29). Toprağı Co bakımından yoksun olan bölgelerde ise meralara hektar başına 400-600 gr kobalt atılması önerilmektedir (21, 22).

KROM

Krom (Cr), glikoz tolerans faktörü olarak bilinmekte olup insulin etkinliğini artırdığından dolayı karbonhidrat metabolizması için yaşamsal öneme sahiptir (30). Krom, düşük kan şekeri (hipoglisemi) ve diyabete ile ilişkili olarak kan şekeri dalgalanmasına yatkın olan durumlarda kan şekerini düzenler (31).

Noksanlık

Krom noksanlığıyla ilgili olarak hem hayvanlarda hemde insanlarda yapılan deneysel çalışmalarda krom noksanlığına bağlı olarak lipid metabolizması ve ischaemic kalp hastalığı, protein sentezi ve üreme fonksiyonlarında bozukluklar oluştuğunu göstermektedir (32, 33, 34).

1-Lipid metabolizması ve ischaemic kalp hastalığı: Kromla ilgili olarak yürütülen çalışmalarda metabolizmadaki bozukluğun diyetteki düşük kromla ilişkili olduğu ve bunun sonucu olarak ta arteriosclerosis geliştiği belirtilmektedir. Örneğin, krom miktarı az olan diyetle beslenen ratlarda glikoz toleransı bozulmasının yanı sıra, serum kolesterol düzeylerinin yükseldiği belirtilmektedir (32). İnsanlardaki çalışmalarda elde edilen benzer bulgular vardır. Geniş bir epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortaliteli bireylerin sağlıklı bireylere göre önemli derecede düşük krom değerine sahip oldukları görülmektedir (35).

2-Üreme bozuklukları: Krom noksanlığı nükleik asit yapımını baskılaya yeteneğine sahip olduğundan, deneyler krom bakımında düşük diyetle beslenen rodentlerin krom destekli rodentlere göre önemli derecede daha düşük miktarda sperme sahip olduğunu ortaya koymaktadır (34). Hayvanlarda yapılan çalışmalar kromun nükleik asit ve proteinlerin yapısını sağlamlığı ve devamlılığı için gerekli olduğunu aynı zamanda sağlıklı fötusun gelişmesi ve büyümesi için hayati olduğunu göstermektedir (1).

3-Protein Yapımındaki Bozukluklar: Kromun nükleik asit metabolizmasının işlev ve yapımındaki görevi, diğer geçiş metallerle ilgili olan nükleik proteinlerde, bu elementin yüksek derişimi ile belirlenmektedir (33). Krom bakımında yetersiz diyetler amino asitlerin özellikle glisin, serin, metionin ve gamma amino isobutrik asidin proteinler katılım kapasitesini bozduğu bildirilmektedir (1).

Tedavi ve korunma

Stresin krom gereksinimini artırmasına karşın, çiftlik hayvanlarının -krom için - rasyon gereksinimleri kesin olarak bilinmemektedir (10). Holstein danalar üzerinde yapılan bir çalışmada, rasyonlarına 8 mg/kg oranında krom picolinat (%0.04 oranında krom içerir) katılarak beslenen danaların 9 hafta sonunda, normal beslenen danalar göre karaciğer trigliserid konsantrasyonunda azalma, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında değişmeler gözlemlendiği bildirilmektedir (30). Koyunlarla ilgili bir çalışmada ise rasyonlarına 1mg/kg (kuru madde) krom (amino asit şelat olarak) katılarak beslenen koyunların ATP-sitrat Lyase etkinliği artırılarak, glikoz için yağ yapımının kullanılması ile potansiyelini % 30 oranında arttığı belirtilmektedir (10). Kromun laktasyon üzerine etkisiyle ilgili diğer bir çalışmada ise, doğal olarak 0.8-1.6 mg/kg (kuru madde) Cr bulunan rasyona 5 mg/kg (kuru madde) Cr eklenerek laktasyon öncesi dönemde beslenen süt ineklerinin süt veriminin % 7- 13 oranında arttığı bildirilmektedir (36).

MANGAN

Mangan (Mn), hayvanlar için zorunlu bir elementtir (37). Aynı zamanda kartilaj bileşiminde, kartilajın oluşumundaki aktivasyonunda rol alan ve kemik oluşumu için önemli olan mukopolisakkarit chondroitin sülfat'ın formülasyonunda rol oynayan glikosil enzim için gerekli olduğu belirtilmektedir (38). Gastrointestinal kanalda emilimi Mn formuna bağlıdır. Emilen Mn ilk önce karaciğere taşınır ve daha sonra safra ile bağırsaklara salgılanır. Bağırsaklara salgılanan Mn enterohepatik döngü ile yeniden emilir. Emilen Mn başlangıçta karaciğerde, böbreklerde ve pankreastaki mitokondriler tarafında tutulur. Vücutta Mn miktarının yaklaşık % 40 kemik iliği tarafından saklanır (38).

Noksanlık

Sığır ve koyunların rasyonlarında Mn eksikliği; infertiliteye, iskeletin (hem doğumsal, hemde doğum sonrası) deformasyonuna yanı sıra, kan biyokimyasını ve pıhtılaşmayı (Vitamin K noksanlığına bağlı olarak) etkileyerek ölüme neden olabilir (10, 39). Ayrıca Mn eksikliğinde kalpteki MnSOD etkinliği düşer ve aşırı doymamış asitlerin neden olduğu peroksidatif zarar artar (13).

Tedavi ve Korunma

Hayvanlardaki Mn gereksinimi hayvan tür ve cinse göre değişir (10). Sığırlarda yüksek kalsiyum ve fosfor alımlarının Mn ihtiyacını artırmaya karşın, sığırlar için ihtiyacı duyulan Mn'e miktarı kesin olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda (1, 10, 40) sığırların büyümesi ve üremeleri için ihtiyacı duyulan Mn'in rasyonda 20 mg/kg (kuru madde), koyunlar için 20 mg/kg (kuru madde), keçiler için 20 mg/kg (kuru madde), olması gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca genç sığırlarda fertilitite bozukluğunu önlemek için günde 2gr Mn sülfat verilmesi gerektiği önerilmektedir (21).

MOLİBDEN

Molibden (Mo), memelilerde aldehit oksidaz, sulfat oksidaz ve ksantin oksidaz gibi bazı metalloflavoproteinlerin bir bileşenidir (41). Mo'nun emilimi kimyasal yapısına (suda çözünen molibden bileşikler hızla emilir) ve hayvanın türüne göre değişiklik gösterdiği ve hayvanlarda emilim düzeyinin % 75-97 arasında değiştiği bildirilmektedir. Emilen Mo'nun böbrekler, karaciğer ve kemiklerde yüksek konsantrasyonda biriktiği belirtilmektedir. Ayrıca Mo tuzlarının bakır ve demirin bağırsaklarda emilimini engellediği ve demirin seruloplazmine ve diğer demir içeren proteinlere katılmasını engellediği bildirilmektedir (41, 42, 43).

Tedavi ve Korunma

Hayvanların molibden gereksinimleri oldukça düşük olduğunda dolayı Mo noksanlığı kolayca görülmez (10). Ancak Mo zehirlenmelerine karşı hayvanları korumak için sülfürlü rasyonlar verilir (44).

NİKEL

Nikel (Ni), ureolitik bakterilerde ureaz, metanojenik bakterilerde faktör F₄₃₀ ve pek çok bakteride hidrojenaz etkinliği için gerekli olduğundan dolayı, ruminantlarda nikel gereksinimleri ruminant sindirimine öncülük eden mikrobiyal fermentasyon tarafından güçleştirilir. Rumendeki mikrobiyal işlev ruminant memeli metabolizmasını ve fizyolojisini etkiler böyle hayvanların gereksinimleri hesaplanırken mikrobiyal nikel gereksinimlerini de hesaplamak gerekir (45). Bundan dolayı ruminantların nikel gereksinimleri diğer hayvanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (46). Bazı çalışmalarda geleneksel olarak ruminant rasyonlarına düşük miktarlarda nikel eklenmesi, ruminantlarda büyüme ve canlı ağırlık kazancı sağladığı ve aynı zamanda nikelde bağımlı olan rumen bakteriyel ureaz enzimde artış sağladığı belirtilmektedir (45, 46). Ayrıca nikel; demir, çinko ve bakır içeren pek çok iz elementle etkileşim içinde olduğu ve rasyonda nikel' in varlığının düşük oranlarındaki değişimlerinde bu iz elementlerin metabolizması da etkilenebilmektedir (45).

Tedavi ve Korunma

Düşük miktarda Ni gereksinimleri olduğu için hayvanlarda Ni noksanlığı asla görülmemektedir (10). Ancak düşük düzeyde Ni içeren rasyonla [Ni < 100 µg/Kg (kuru madde) içeren] beslenen keçilerde büyümede gerileme, üreme bozuklukları, anemi ve pek çok enzim aktivitesinde düşme görüldüğü belirtilmektedir (47).

SELENYUM

Selenyum (Se), memeli biyolojisi için gereklidir; çünkü önemli enzimatik fonksiyonlu selenosistein gibi pek çok selenoproteinlerin bir bileşenidir (13, 48). Selenyum hayvanlara parenteral olarak verildiğinde, selenosistein β lyase gibi enzimin etkinliği ile; selenosistein, proteinlerin sentezi için mevcut olan plazma proteinlerine hızla katılır. Selenyum'un emilmesi ve alkonulmasının yeterli olmasına karşın, selenomethionin'in işlevsel proteinlerin sentezi için gereksinim duyulan selenocisteine dönüşümü yavaş olmaktadır (10). Selenyum içeren peroksidazlar (Glutathion Peroksidaz (GPx)) sınırlandırıldığında (selenyum noksanlığına bağlı olarak) dokularda serbest radikallerin düzeyleri artar ve dokularda hasarlara neden olur. Dokulardaki peroksidasyon reaksiyonlarını sonlandırmak ve dokuları peroksidasyona karşı korumak için vitamin E ve Bakır-Çinko superoksit Dismutaz (Cu-Zn SOD) ve Mangan superoksit Dismutaz (MnSOD), Katalaz, Glutathionsulfur-transferaz gibi enzimler tarafından paylaşılır (10, 48). Ayrıca selenyum selenoenzimeler tip I ve hormon 3,3',5 tri-iyodthironin (T₃) üretim için önemli iyodthironin deiodinaz tip II işlevleri için gereklidir (48).

Noksanlık

Bütün dokular gelişimleri süresince oksidaz strese duyarlıdır. Çiftlik hayvanlarında antioksidan selenyum'un azalışına bağlı olarak çok çeşitli klinik belirtiler görülür. Selenyum noksanlığına bağlı olarak aşağıdaki hastalıklar oluşmaktadır (1, 10, 21, 22).

1. *Muskuler Dejenerasyon:* Nutrisiyel muskuler distrofi ya da beyaz kas hastalığı olarak tanımlanan hastalık hayvan türlerinde gelişen çizgili kasların distrofik bir hastalıktan çok çizgili kaslarda (sinirleri kapsamayan) oluşan bir dejenerasyondur. Hastalık buzağı, kuzu ve oğlaklarda görülür. Hastalığa bağlı gelişen lezyonlar olasılıkla selenyum noksanlığına bağlı olarak artan serbest radikallerden kaynaklanır. Hastalanan buzağılarda kaslarda tutukluluk, aritmi, taşikardi ve abdominal solunum gözlenir. Hastalık kuzularda doğumdan 12 aylık bir sürede görülmesine karşın daha yaygın olarak 2- 3 aylık dönemde gözlenir. Bunun yanında hastalık bazen merada otlatılan genç buzağılarda myoglobuniria karakterize akut miyopatiler şeklinde de gelişebilir. Oğlakların; kuzu ve buzağılara göre beyaz hastalığına daha duyarlı olduğuna inanılmaktadır. Hastalıktan etkilenen kuzuların hareketlerinde azalma, (bu nedenle Stiff Disease diye adlandırılır), solunum rahatsızlığı, kondisyon kaybı, yerde yüzü koyu yatma, halsizlik, bitkinlik görülür ve ilerlemiş vakalarda ölümle sonuçlanır (13).
2. *Kan bozuklukları:* Selenyum noksanlığı görülen buzağı ve kuzularda Heinz-Cisimciği anemisi görülmektedir (49). Bu durumun alyuvarlardaki düşük GPX1 etkinliği ile sonucu oluşan peroksidatif hasardan kaynaklandığına yorumlanmaktadır (21, 22).
3. *Üreme bozuklukları:* Yeni Zelanda' da selenyum noksanlığı görülen alanlarda otlatılan 3-4 haftalık gebe koyunlarda yüksek oranda embriyonik ölümlerin ve doğan kuzularda kayıpların yüksek olduğu; sağlıklı koyunlarda ise % 20-30 arasında kısraklık görüldüğü bildirilmektedir (1, 10). Ancak bu tür kayıpların veya bozuklukların çiftleşme öncesi oral olarak uygulanan selenyumun iyileşme sağlandığı ve oluşan bozuklukların ya da hastalıkların sağaltımında yalnızca selenyumun yalnızca uygulanması yerine kombine selenit ve vitamin E'nin kombinasyonlarının daha etkili olduğu içi her zaman kombine tedavi önerilmektedir (10).
4. *Hastalıklara karşı direnç azlığı:* Selenyum noksanlığı görülen süt ineklerin mastitis ilgili enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale geldiği, kuzularda büyüme geriliği ve yün kazanımında (miktarında) azalmalar görüldüğü bildirilmektedir(42).

Tedavi ve korunma: Selenyum noksanlığına bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların sağaltımında selenyumun vitamin E ile birlikte uygulanmasının daha yararlı olduğu belirtilmektedir (10). Bu amaçla kuzu ve oğlaklar 0.5-1.5 mg ve 300-450 İÜ Vitamin E derialtı, buzağılara (Vücut ağırlığı 50 kg olan) 3 mg selenyum ve 150 İÜ vitamin E kas içi ya da derialtı uygulanması önerilmektedir (22). Koruma amaçlı

olarak gebe koyunlara gebeliğin ortasında bir ya da en fazla iki kez 2.5 mg selenyum ve 750-1000 ünite vitamin E enjekte edilmesi ve enzootik bölgelerde ise 10 günlük kuzulara 1mg selenyum ve 300 ünite E vitaminin kas içi uygulanması önerilmektedir (21).

İZ ELEMENTLERİN SAPTANMASI

Geviş getiren hayvanlarda iz element noksanlıkları ya da fazlalıklarının düzeylerini belirlemek/ ölçmek için doku ve kan örneklerinden yararlanılır (11, 37, 50, 51). Koyun ve sığırlarda selenyum düzeyleri belirlenirken, özellikle yünlenme, gebelik ve laktasyon dönemleri dikkatte alınmalıdır. Çünkü kuzu ve koyunların bu dönemlerdeki serum selenyum düzeyleri diğer dönemlere göre daha düşüktür (52).

1. DOKU

Alınan doku örneklerinden iz elementler ya analiz edilir ya da derin dondurucuya konularak daha sonra iz element tayini yapılır. Bunun için taze ya da dondurulmuş dokudan yaklaşık 1 g alınarak çözüldükten sonra doğru ve kesin ağırlığı belirlenerek sabit /kesin miktar 85 °C' de kurutulur. Kurutulan her örneğe 1- 2 ml aristar derecede nitrik asit eklenerek bir gece çözülmesi için bekletilir. Örneklerdeki organik madde çözümlerini artırmak için örnekleme % 30 hidrojen peroksit den 2 ml eklenir. Bütün bu işlemlerden sonra çözülmüş olan her örneklem damıtık suyla sulandırılarak cam tüplere konularak ayrıştırılmacaya saklanır (50). Serum ve dokulardaki iz element analizleri atomik absorpsiyon spektrofotometrik teknikle gerçekleştirilir (11).

2. PLAZMA ve SERUM

Hayvanların plazmalarındaki iz element düzeylerini saptamak için kan antikoagulanlı tüplere yok eğer serumdaki iz elementlerin düzeylerini belirlenmek istiyorsak, antikoagulantsız tüplere alınmalıdır. Alınan kan tekniğine göre santrifüje edildikten sonra elde edilen plazma ya da serum örneklerindeki supernatantı ayrıştırmak için plazma/serum örnekleri % 10 triklorasetik asit ile muamele edildikten sonra elde edilen plazma veya serum belirli bir miktarı alınarak iz element düzeyleri ölçülür (1, 37, 53, 54).

3.KİL ve YÜN

Alınan tüy ya da kıl örnekleri % 1'lik Triton-X100 solüsyonu ile dört kez yıkandıktan sonra, yeniden bidistile deiyonize su ile yıkanır. Yıkanmış olan örnekler 100 °C'de sterilizatörde 2 saat süreyle kurutulur (52). Kurutulan örneklerden 100 mg tüy ya da kıl alınarak tüplere konular daha sonra üzerlerine 1/5'lik nitroperklorik asit karışımında 1 ml eklenerek 60 °C' de tüylerin çözünmesi için dört saat bekletilir. Çözünmüş olan karışım distile su ile 10ml'ye tamamlanır. 10 ml'lik karışımın analiz yapmak için 1ml alınarak üzerine 2 ml distile su eklenir ve 1/30 oranında sulandırılmış olan örnekler atomik absorpsiyon spektrofotometrik' de mg/l olarak ölçülür (55).

Tablo 2. Bazı İz Elementlerin Doku, Organ ve Serumdaki Normal Değerleri

Hayvan	İz element	Serum	Kas	Kalp	Böbrek	Karaciğer	Kaynaklar	
Koyun	Bakır	106,6-201,66 (µg/dl)	----	3,1 mg/kg	3,6 mg/kg	0.17-2,26mmol/kg	1, 10, 22,56,57	
	Çinko	66,66-1,79	----	---	-----	-----	2, 10	
	Demir	2,6-4,2 mg/L	----	----	-----	-----	53	
	Kobalt	1 ppm	----	----	---	-----	21	
	Mangan	18-20			0,6-0,7 mg/kg	-	50 µg/g (YA) 8,0-9,0 mg/kg	10
	Selenyum	250-500 nmol/L	300-400 (nmol/L)	-----	-----	-----	250-450 nmol/kg	10, 22, 42, 57
Sığır	Bakır	15±0,8 µmol/L	1,65 mg/kg	----	1,65mg/kg 4,04 mg/kg	34,3 mg/kg	37, 54	
	Çinko	2,44 mg/L	47,0 mg/kg(YA)	----	23,0 mg/kg (YA)	38,5 mg/kg (YA)	37	
	Demir	162,4 ±18,1 ug/dl	56,0 mg/kg(YA)	----	105 mg/kg (YA)	96,2 mg/kg (YA)	22, 37	
	Mangan	18-19 µg/dl	-----	----	1,19 mg/kg	3,11 mg/kg	10, 37, 21	
	Selenyum	100-120 nmol/L	250-300 nmol/kg	---	-----	200-300 nmol/kg	42, 57	
Buzağı	Bakır	0,951±0,051 ppm	3,3±0,3 mg/kg	17,9±0,5 mg/kg	16,4±0,5 mg/kg	27,386±3,476 ppm	11, 45	
	Çinko	1,507±0,133 ppm	325±29 mg/kg	94±6 mg/kg	88±2 mg/kg	37,8± 3,235 ppm	11, 45	
	Demir	--	72±3 mg/kg	188±4 mg/kg	222±15 mg/kg	160±16 mg/kg		
	Mangan	0,088±0,017 ppm	0,51±0,02 mg/kg	1,02±0,07 mg/kg	3,87±0,18 mg/kg	5,42±0,106 ppm	11, 31	

K.M: Kuru madde, YA: Yaş Ağırlık,

KAYNAKLAR

- Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition. Academic Press, fourth edition, (1977).
- Erdoğan S, Ergün Y, Erdoğan Z, Konaş T: Hatay bölgesinde merada yetiştirilen koyun ve keçi serumlarında bazı mineral madde düzeyleri. Türk J Vet Anim Sci 26: 177-182, (2002).
- Baran E J, Wagner CC, Torre MH: Synthesis and characterization of EDTA complexes useful for trace elements. J.Braz.Chem.Soc.13: 576-582, (2002).
- Dowell LR: Minerals in animal and human nutrition. Academic Press Limited, london, (1992).
- Picco SJ, Abba M.C, Mattioli G.A, Fazzio L E, Rosa D, De Luca JC, Dulout FN: Association between copper deficiency and DNA damage in cattle. Mutagenesis. 19(6): 453-456, (2004)
- Aba M, De luca JC, Mattioli G, Zaccardi E, Dulout FN: Clastogenic effect of copper deficiency in cattle. Mutation Research 466: 51-55, (2000).
- Spears JW: Trace mineral bioavailability in ruminants. The Journal of Nutrition 133: 1506-9, (2003).
- Leon A, Glenn JS, Farver TB: Copper oxide wire particles for the treatment of copper deficiency in sheep. Small Ruminant Research 35: 7-12, (2000).
- Adogwa A, Mutani A, Ramnanan A, Ezeokoli C: The effect of gastrointestinal parasitism on blood copper and hemoglobin levels in sheep. Can. Vet. J. 46: 1017-1021, (2005).
- Underwood EJ, Suttle NF: The mineral nutrition of livestock. 3 rd ed., New York, (2001).
- Işıkyıldız A, Altınbaş A: Bakarkör Buzağı ve danalarda serum ve karaciğer iz element (Zn, Cu, Mn) düzeyleri. AÜ Vet Fak Derg 41(3-4): 477-488, (1994).
- Sah RN and Brown PH: Boron Determination A Review of Analytical Methods. Microchemical Journal. 56: 285304, (1997).
- <http://www.mainlandminerals.co.nz/traceelements.html>.
- Bolaños L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D: Why boron? Plant Physiology and Biochemistry 42 (2004) 907912
- Pawa S, Ali S: Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stres. Chemico-Biological Interactions. 160: 8998, (2006).
- Diaz-Gomez N, Domenech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jimenez A: The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. Pediatrics 111(5): 1002-1009, (2003).
- Ersoy E, Bayşu N: Biyokimya ders kitabı. Ankara Üni. Vet. Fak. Yayınları No: 408, (1986).
- Yousef MI, El Hendy HA, El-Demerdash FM, Elagamy EI: Dietary Zinc deficiency induced-changes in the activity of enzymes and the levels of free radicals, lipids and protein electrophoretic behavior in growing rats. Toxicology 175: 223-234. (2002).
- Aksoy G, Şahin T, Çimtay, İ, Arseim Kaya NB: Kuzularda çinko oksit uygulamalarının bazı biyokimyasal parametreler ve canlı ağırlık kazancı üzerine etkileri. Türk J Vet Anim Sci 26: 85-90, (2002).

20. Öztürkcan S, Özçelik S: Çinko metabolizması ve eksikliği. *ÇÜ Tıp Fak Derg* 14 (3-4): 49- 51, (1992).
21. İmren HY, Şahal M: *Veteriner İç Hastalıkları Kitabı*, Feryal Yayıncılık, Ankara, (1991).
22. Aksoy G, Kurtdede A, Gül Y, Ağaoglu ZT, Dodurka T, Akgül Y, Kaymaz AA, Kalınbacak A, Or ME, Keleş İ, Bakirel U: *Geviş getiren hayvanların İç hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi) kitabı* (Editör: Gül, Y). Medipress yayıncılık, Malatya, (2002).
23. Miltenburg GAJ, Wensing T, Van Vliet JPM, Schuljt G, Van de Broek J, Breukink HJ.: Blood hemoglobin, plasma iron, and tissue iron in dams in late gestation, at calving, and in veal calves at delivery and later. *J Dairy Sci* 74: 3086-3094 (1991).
24. Stangl GI, Schwarz FJ, Kirchgessner M: Moderate long-term cobalt deficiency affects liver, brain, and erythrocyte lipids and lipoprotein of cattle. *Nutrition Research* 19 (3): 415-427, (1999).
25. NCR: Vitamin tolerance of animals. National Academy Pres, Washington D.C 3-23. (1987).
26. Siversten By T, Plassen C: Hepatic cobalt and copper levels in lambs in Norway. *Acta Vet. Scand.* 45: 69-77, (2004).
27. Akesson B, Fehling C, Jagerstad M: Lipid composition and metabolism in liver and brain of vitamin B12-deficient rat sucklings. *Br J Nutr* 41: 263-274 (1979).
28. Kennedy DG, Kennedy S, Blanchflower WJ, Scott JM., Weir DG, Molloy AM, Young PB: Cobalt- vitamin B12 deficiency causes accumulation of odd-numbered, branched-chain fatty acids in the tissues of sheep. *Br J Nutr* 71: 67-76, (1994).
29. Kadim I T, Johnson E H, Mahgoub O, Srikandakumar A, Al-Ajmi D, Ritchie A, Annamalai K, Al-Halhali AS: Effect of low levels of dietary cobalt on apparent nutrient digestibility in Omani goats. *Animal Feed Science and Technology* 109: 209216, (2003).
30. Besong S, Jackson JA, Trammell DS, Akay V: Influence of Supplemental Chromium on Concentrations of Liver Triglyceride, Blood Metabolites and Rumen VFA Profile in Steers Fed a Moderately High Fat Diet. *J. Dairy Sci.* 84:16791685, (2001).
31. Anderson RA: Chromium as a naturally occurring chemical in humans. *Proceeding of chromate Symposium, Industrial Health Foundation, Inc., Pittsburg*, pp 332-35, (1980).
32. Schroeder HA: Serum cholesterol levels in rats fed thirteen trace elements. *J Nutr* 94: 475-480, (1965).
33. Borels JS, Anderson RA: Chromium in: *Biochemistry of the essential ultra trace elements* (Ed: Frieden, E) Plenum Publishing Co (1984).
34. Anderson RA and Polansky MM: Dietary Chromium deficiency: effect on sperm count and fertility in rats. *Biol. Trace Element Res.* 3: 1-5, (1981).
35. Punsar S, Wolf W, Mertz W, Karvonen MJ: urinary chromium excretion and atherosclerotic manifestations in two Finnish male populations. *Ann. Clin. Res* 9: 79-83, (1997).
36. Yang WZ, Mowat D N, Subiyatno A, Liptrap RM: Effects of chromium supplementation on early lactation performance of Holstein Cows. *Canadian Journal of Animal Science.* 76: 221-230, (1996).
37. Miranda M, Alonso ML, Benedito JL: Copper, Zinc, Iron, and Manganese Accumulation in Cattle from Asturias (Northern Spain). *Biological Trace Element Research.* 109: 135-43, (2006).
38. Committee for veterinary medicinal products manganese compounds. The European Agency for the evaluation of medicinal products. *Veterinary Medicine Evaluation Unit.* December, (1997).
39. Vinson JA, Bose P: Comparison of the bioavailability of trace elements in inorganic salts, amino acid chelates and yeast. *Proceeding on mineral elements.* 615-621, (1981).
40. Hoves A D, Dyer IA: Diet and supplemental mineral effects on manganese metabolism in newborn calves. *Journal of Animal Science.* 32: 141-145, (1971).
41. Vyskoc'il A, Viau C: Assessment of Molybdenum Toxicity in Humans. *J. Appl. Toxicol.* 19: 185192, (1999).
42. Govasmark E, Steen A, Strøm T, Hansen S, Singh B R & Bernhoff A: Status of Selenium and Vitamin E on Norwegian Organic Sheep and Dairy Cattle Farms. *Acta Agriculturae Scand Section A*, 55: 40-/46, (2005).
43. Alexander FV, Clayton BV and Delves HT: Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *Q. J. Med.* 43: 89111, (1974).
44. Dick HT: Molybden in animal nutrition. *Soil Science.* 81: 229-258, (1971).
45. Spears JW, Harvey RW, Samsell LJ: Effects of dietary and protein on growth, nitrogen metabolism and tissue concentrations of nickel, iron, zinc, manganese and copper in calves. *J Nutr.* 116: 1873-1882, (1986).
46. Spears JW: Nickel as a "newer trace element " in the nutrition of domestic animals. *J Anim. Sci* 59: 823-835, (1984).
47. Anke M, Groppe B, Krause U: The essentiality of the toxic elements cadmium, arsenic and nickel in: Momcilovic B (ed) *Proceedings of the Seventh International Symposium on Trace Elements in Man and animals*, Dubrovnik. IMI, Zagreb, 6: 11-8, (1991).
48. Chad SE, Kotsampasi B M, Menegatos, JG, Zervas G P, Kalogiannis DG.: Effect of Selenium Supplementation on Thyroid Hormone Levels and Selenoenzyme Activities in Growing Lambs. *Biological Trace Research.* 109(2):145-54, (2006).
49. Pulsipher G D., Hathaway RL, Mosher W, Pirelli GJ., Delcurto T.: The Effect of fertilizing with sodium selenite on selenium concentration of hay and drain water and serum selenium concentrations in beef heifers and calves. *Proceedings, Western Section, American Society for Animal Science* 55: 257-260, (2004).
50. Lopez Alonso M, Benedito JL, Miranda M, Castilo C, Hernandez J, Shore RF: Toxic and trace elements in liver, kidney and meat from cattle slaughtered in Galicia (NW Spain). *Food additives and contaminants* 17 (6): 447-457, (2000).

51. Kincaid RL.:Assessment of trace mineral status of ruminants: a Review. Proceeding of the American Society of Animal Science. 1-9, (1999).
52. Mussalo-rauhamaa H, Lakomaa EL, Kianto U, Lehto J: element concentrations in serum, erythrocytes, hair and urine of alopecia patients. Acta Derm Venereol (Stockh) 66: 103-109, (1986).
53. Kozat S, Yüksek N, Altuğ N, Ağaoglu TZ, Erçin F: Studies on the effect iron (Fe) preparation in addition to babesiosis treatment on the hematological and some mineral levels in sheep naturally infected with Babesia ovis. YYÜ Vet Fak Derg 14(2): 1821, (2003)
54. Cerone SI, Sansinanea AS, Streitenberger SA, Garcia MC, Auza NJ: The effect of copper deficiency on the peripheral blood cells of cattle. Veterinary Research Communication. 22: 47-57, (1998).
55. Yüksek N: Van kedilerinde bazı iz element (Zn, Cu) düzeyleri ile tüy dökülmesi arasında ilişkiler. Doktora tezi, YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, (2000).
56. Trengove CL, Judson G : Trace element supplementation of sheep: evaluation of various copper supplements and a soluble glass bullet containing copper, cobalt and selenium. Aust. Vet. J. 62: 321-324, (1985).
57. Millar KR, Alby AT, Meads WJ, Sheppard AD: Changes in blood levels of zinc, copper, selenium, glutathione peroxidase, vitamin B12 and total and free thyroxine in sheep removed from pasture and held without food for 50 hours. New Zealand Veterinary Journal. 34: 1-3, (1986).

SİGARA İÇEN ERKEKLERDE ARTERİYAL KAN BASINCI, KALP ATIM SAYISI VE EKG DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN BELİRLENMESİ

Bahattin BULDUK^a

Dide KILIÇALP^b

^a Van Adliyesi Muhabere Servisi

^b Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bulduk, B. Sigara İçen Erkeklerde Arteriyal Kan Basıncı, Kalp Atım Sayısı ve EKG Değerlerindeki Değişikliklerin Belirlenmesi, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2006. Bu araştırma; sigara içen genç erkeklerde arterial kan basıncı, kalp atım sayısı ve elektrokardiyografi değerlerindeki değişiklikleri incelemek amacı ile yapıldı. Araştırmada deneme grubu için en az iki yıldan beri sigara içen 18-25 yaş arası 20 erkek, kontrol grubu için de sigara kullanmayan 10 sağlıklı birey seçildi. QT aralığının süresi kontrol grubunda 0.36 ± 0.02 sn, deneme grubunda 0.32 ± 0.01 sn değerleri arasında değişmektedir ($p < 0.05$). Kalp atım sayısı kontrol grubunda 62.7 ± 10 Atım/dk, deneme grubunda ise 90.3 ± 15 Atım/dk ($p < 0.05$) olarak hesaplandı. Kalbin ortalama elektriksel eksenini kontrol grubunda $+70^\circ \pm 10.33$, deneme grubunda $+68^\circ \pm 15.10$ arasındadır. Sistolik kan basıncı; kontrol grubunda 110.4 ± 5 mmHg, deney grubunda 128.1 ± 10 mmHg ($p < 0.05$), diyastolik kan basıncı kontrol grubunda 70.3 ± 6 mmHg, deneme grubunda 80.3 ± 10 mmHg ($p < 0.05$) olarak ölçüldü.

Anahtar Kelimeler: Arteriyal Kan Basıncı, EKG, Kalp Atım Sayısı, Sigara, Yaş.

SUMMARY

Bulduk, B. The Investigation of Changes on the Blood Pressure, Heart Rate and ECG Values of Smoker Men, University of Yuzuncu Yil Health Sciences Institute, Master Thesis in Phisyology, Van, 2006. This study was carried out to investigate the differences of blood pressure, heart rate and ECG values of smoker men. The study population included 20 chronic smoker men (1825 years). They were compared with 10 non-smoker men in the same age group (control group). The duration of QT interval 0.36 ± 0.02 sec., 0.32 ± 0.01 sec ($p < 0.05$). The mean electrical axis was $+70^\circ \pm 10.33$ in control group, $+68^\circ \pm 15.10$ in experimental group. No significant differences were seen among groups. The heart rate in the first group was determined 62.7 ± 10 beat/min. in second group was 90.3 ± 15 beat/min. respectively ($p < 0.05$). Systolic blood pressure in control group was determined 110.4 ± 5 mmHg in experimental group was 128.1 ± 10 mmHg ($p < 0.05$), diastolic blood pressure in control group was determined 70.3 ± 6 mmHg in experimental group was 80.3 ± 10 mmHg ($p < 0.05$).

Key words: Age, Blood Pressure, ECG, Heart Rate, Smoke.

1. GİRİŞ

Her gün sağlığa zararlı farklı bir yönü ortaya çıkan, her dozunun zararlı olduğu, yüksek bağımlılık etkisine sahip, yılda yaklaşık 4 milyon kişinin ölümüne sebep olan, kişinin yaşam kalitesini bozan, güç kapasitesini azaltan, günlük ihtiyaçlarını karşılayamayacak hale getirerek, başkalarının destek ve bakımına muhtaç eden sigarada, aktif olarak 4000'den fazla, sitotoksik (hücre öldürücü), mutajenik (hücrenin yapısını bozucu) ve karsinojenik (kanser yapıcı) maddenin varlığı saptanmıştır. (1-3).

Sigaranın değişik tür kanser ve hastalıklara neden olduğu yapılan çok sayıda çalışmalar ile kanıtlanmıştır. İnme, kronik akciğer hastalığı, pankreas, böbrek, üriner sistem

kanserleri, ateroskleroz, iskemik kalp hastalıkları ve periferik vasküler lezyonlar için de büyük risk faktörüdür. Aterosklerotik kalp hastalıklarının en önde gelen nedeni olan sigara, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon ile birlikte koroner arter hastalıklarının önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (4, 5). Sigarada bulunan karbonmonoksitin kandaki oksijeni yok etmesiyle damarlarda özellikle koroner arterlerde kolesterol depolanır ve bu da aterosklerotik koroner kalp hastalıklarına neden olur (6). Sigara içmenin vasküler endotele zarar verdiği endotelial hasarın da arterosklerozun gelişiminde birinci sebep olduğu bilinmektedir (7).

Dolaşım sisteminin merkezi olan kalbimizin, karşılaştığı hastalıklarda taniya yardımcı olması açısından en

sık kullanılan test elektrokardiyografidir (8, 9). EKG kalbin çalışması sırasında meydana gelen ve vücut yüzeyine dağılan aksiyon akımlarını kaydederek özellikle acil servislerde hızlı bir şekilde aritmilerin, miyokard iskemisi, infarktüsü ve kalp hipertrofilerinin tanısında oldukça önemli bir teşhis metodudur (10).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Bu çalışma Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji ABD Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi öğrencilerinden en az iki yıldan beri sigara içen 18-25 yaş arası 20 erkek üzerinde yapıldı. Kontrol grubunu da sigara içmeyen 10 birey oluşturdu. EKG parametreleri için kayıt işlemlerinde Cardiofax 6851 (Nihon Kohden, Tokyo, Japonya) marka elektrokardiyograf, Konix marka EKG jeli, ve arteriyel kan basıncının ölçümünde Erkamater 3000 marka tansiyon aleti kullanıldı.

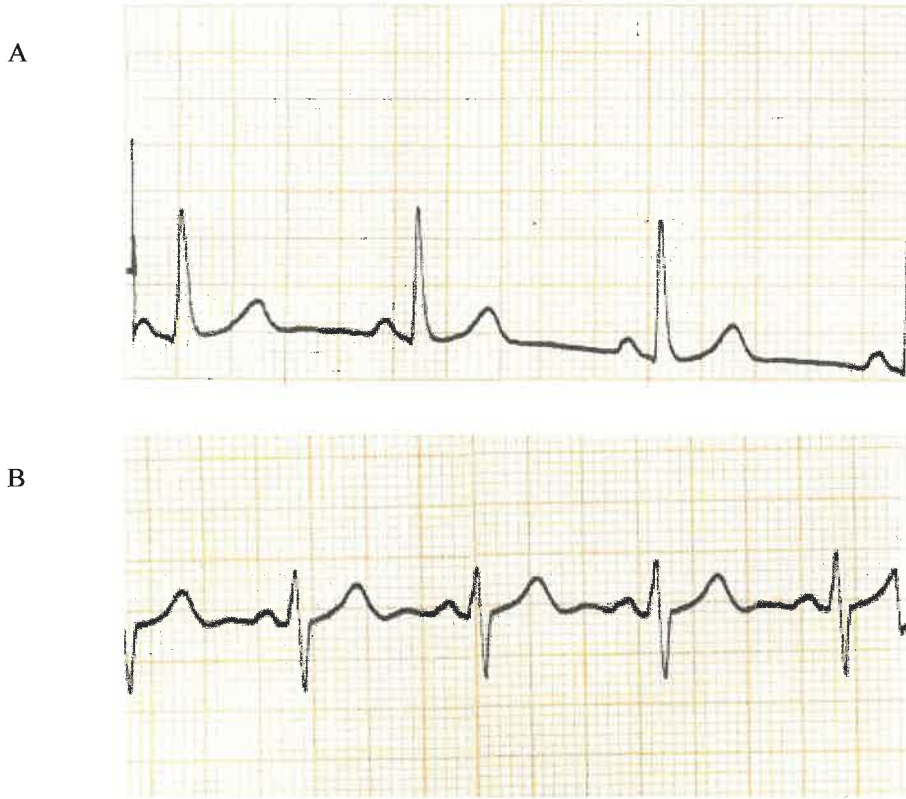
2.2. Metot

Kalp atım sayıları ve arteriyel kan basınçları bilinen yöntemlerle ölçüldü (61). Elektrokardiyografin hızı 25 mm/sn ve duyarlılığı 1 mv = 10 mm olacak şekilde ayarlandı. Göğüs derivasyonları; sağ tarafta 4. kaburgalar arası boşluğun sternumla birleştiği yer (V1), sol tarafta V1'in simetresi olan nokta (V2), V2 ile V4 derivasyonlarının kaydedildiği noktaların ortası (V3), klavikulanın ortasından indirilen dikmenin 5. Kaburgalararası boşluğu kestiği yer (V4), V4'den geçen yatay doğrunun ön koltuk çizgisini kestiği nokta (V5), ve aynı doğrunun arka koltuk çizgisini kestiği yer (V6) olarak yerleştirildi. Dalgaların süre ve amplitüdlерinin belirlenmesi II. derivasyonda, kalbin elektriksел ekseni ise I. ve III. derivasyonda hesaplandı (11).

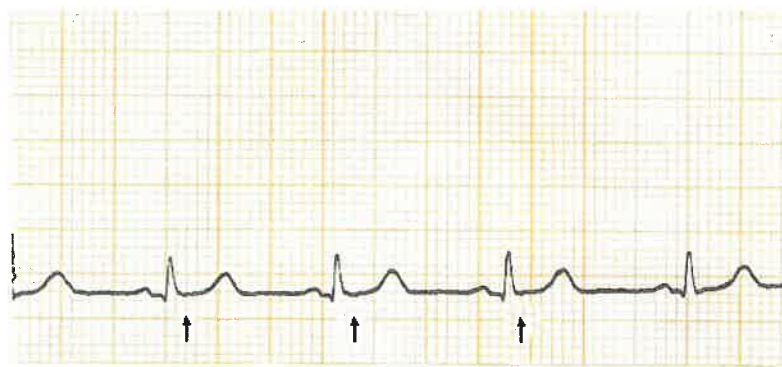
Tablo 1. Sağlıklı ve sigara içen bireylerde II. derivasyondaki dalgaların süre ve amplitüdleri, kalp atım sayısı ve arterial kan basıncı değerleri ($\bar{x} \pm SD$).

Ölçülen Parametreler	Kontrol (Sigara içmeyen) grubu (n=10)	Deneme (Sigara içen) grubu (n=20)
P (sn)	0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.00
P (mV)	0.20 ± 0.02	0.18 ± 0.01
P-R (sn)	0.16 ± 0.01	0.15 ± 0.00
QRS (sn)	0.08 ± 0.00	0.09 ± 0.01
QRS (mV)	0.90 ± 0.02	0.90 ± 0.00
T (sn)	0.21 ± 0.01	0.20 ± 0.02
T (mv)	0.40 ± 0.01	0.39 ± 0.01
Q-T (sn)	0.36 ± 0.02	0.32 ± 0.01*
Kalp Atım Sayısı (Atım/dk)	62.7 ± 10	90.3 ± 15*
Elektiriksel Eksen (°)	+70 ± 10.33	+68 ± 15.10
Arteriyel Kan Basıncı (mm/Hg)		
Sistolik	110.4 ± 5	128.1 ± 10*
Diyastolik	70.3 ± 6	80.3 ± 10*

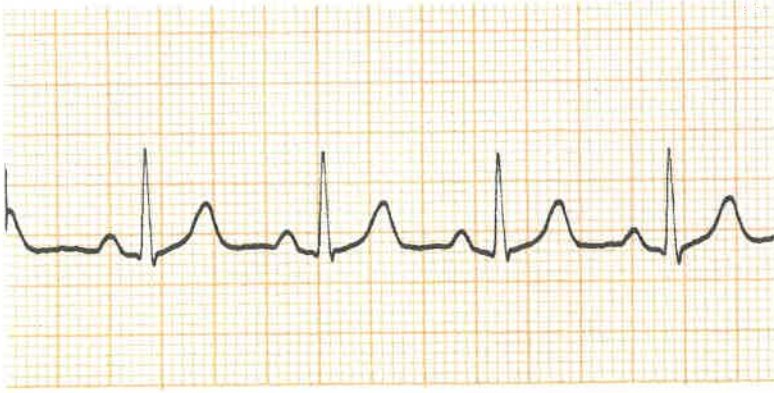
* Kontrol gurubuna göre farkın önemi $P < 0.05$



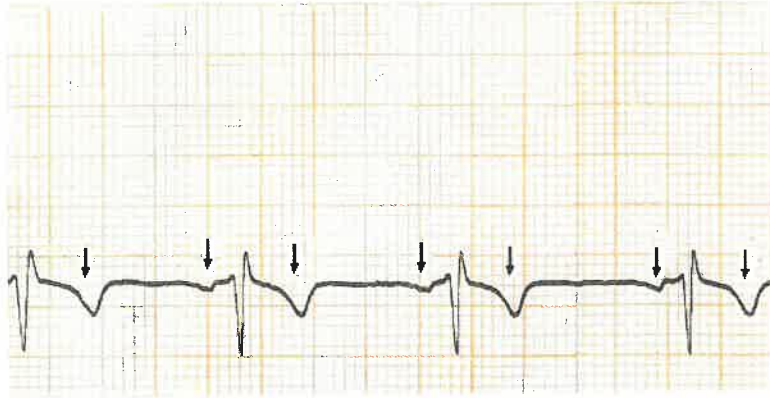
Şekil 1. Sigara içmeyen bir bireyde (A) ve sigara içen bireyde kalp atım sayısında artışın (94 atım/dk.) tespit edildiği (B) II. derivasyona ait elektrokardiyogramlar (25 mm/sn, 1 mV=10 mm).



Şekil 2. Sigara içen bireye ait elektrokardiyogramın I. derivasyonunda S-T segmenti yükselmesi ile beliren erken repolarizasyon (25 mm/sn, 1 mV=10mm).



Şekil 3. Kalp atım sayısındaki artışa bağlı olarak Q-T aralığında kısalmanın (0.32 sn) tespit edildiği sigara içen kişiye ait elektrokardiyogram (25 mm/sn, 1 mV= 10 mm).



Şekil 4. Sigara içen bir kişiye ait elektrokardiyogramın I. derivasyonunda ters (negatif) P ve T dalgası (25 mm/sn, 1 mV= 10 mm).



Şekil 5. Sigara içen bir kişiye ait elektrokardiyogramın II. derivasyonunda tespit edilen atriyal erken vuru (atriyal ekstrasistol) (25 mm/sn, 1 mV= 10 mm).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sigara içiciliği, koroner kalp hastalığı, ani ölüm, periferik arter hastalığı, aortik aneurizma, felç gibi bozuklukları içeren kardiyovasküler hastalıkların en güçlü risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıklardaki bu risk sigaranın bırakılmasından hemen sonra önemli derecede düşüş göstermektedir. Sigaranın bırakılmasından sonra kardiyovasküler hastalık riskindeki bu hızlı düşüşün; en azından kan basıncı, kalp atım sayısı ve otonom sinir fonksiyonlarındaki değişikliklerle gerçekleştirilebileceği düşünülebilir. Nikotin ve karbon monoksit, vazokonstriksiyon, hipertansiyon, taşikardi, miyokardiyal performans değişikliklerini içeren akut kardiyovasküler sonuçlara neden olur. Sigara, lipitlerin ve diğer kan bileşenlerinin geçirgenliğini artırarak endotelial hücrelerin yıkımlanmasıyla kan damarlarının duvarında hasara neden olur (7, 13). Bununla birlikte bu faktörlerin sigaranın bırakılmasıyla ilgili olarak bireysel farklılıklar göstereceği de açıktır.

Bu araştırmada sigara içmeyen ve içen bireylere ait elektrokardiyogramlarda P dalgasının süresi Yılmaz (11) ile Badır ve Türkmen (14)'in bildirimleri ile uygunluk göstermektedir. P dalgasının amplitüdü sigara içmeyen grupta Yılmaz (11)'in bildirdiği 0.20.25 mV değerine uygunluk gösterirken, sigara içen grubun bu değeri bildirilen değerlerden düşüktür ($p < 0.05$).

P dalgasının izoelektrik çizgiye göre yönü, her iki grupta da Badır ve Türkmen'in (14) bildirimlerine uygunken, sigara içen bir bireyde I. derivasyonda negatif olmasının nedeni atriyum iskemisine bağlanabilir. Bazı nadir durumlarda ektopik vurular (ekstrasistol) sol atriyum kaynaklı ise P dalgası I, II, III, aVF, $V_{4,6}$ derivasyonlarında negatif; aVR ve V_1 'de ise dik görülebilir (15).

P-R aralığının süresi çalışmadaki iki grupta da yetişkinlerde bildirilen (14) 0.120.20 sn. değerlerine uygundur. Chung (15) ventriküler ekstrasistolü hemen takip eden sentüs ritminin, ektopik ventriküler impulsun ventriküloatriyal iletimi gizleyerek P-R aralığının uzamasına neden olduğunu bildirmiştir.

QRS kompleksinin ortalama süre ve amplitüdü sigara içmeyen ve içen bireylerde, sağlıklı kişilerde bildirilen (14) 0.06-0.10 sn. ve 0.5-2.0 mV değerlerine uygundur. Ancak sigara içen bazı kişilerde QRS kompleksi düşük voltajlı olarak şekillenmiştir. Bu durum atriyoventriküler iletideki bozukluktan meydana gelmiş olabilir.

Çalışmada elde edilen elektrokardiyogramlara göre sigara içmeyen ve içen gruptaki T dalgasının süre ve yüksekliği literatüre uygundur (14). T dalgasının yönünün ise sigara içmeyen gruptaki kişilerden birine ait EKG'de V_2 derivasyonunda negatif olması, Badır ve Türkmen'in bildirdiğine göre 30 yaş altı bireylerde mümkündür. T dalgası sigara içen gruptan bir bireyde normalin aksine I, II. ve aVR'de negatif olarak saptandı. Bu durumun nedeni, yaygın miyokard iskemisinin ve koroner arterde daralmanın göstergesi olabilir. Miyokard iskemisinde, o bölgeyi gören

derivasyonlarda T dalgası değişiklikleri (ters, derin ve sivri) görülür. Bunun nedeni, repolarizasyonun gecikmesidir. Normal koşullarda miyokard repolarizasyonu epikarddan endokarda doğru gerçekleşir. İskemik süreçte enerji kullanarak çalışan Na-K pompasının etkinliği azaldığı için potasyumun hücre içine dönüşü azalır ve repolarizasyon uzar (14).

Çalışmadaki Q-T aralığı süresinin sigara içen grupta kontrol grubuna oranla azaldığı saptandı. Bu azalmanın kalp atım sayısındaki artışla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (11). Güven ve ark. (16) Güney Doğu Anadolu bölgesinde "Maras otu" adı verilen tütün yerine yaygın olarak kullanılan bitkinin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini araştırmışlardır. Maras otunun nikotine benzer şekilde koroner arterlerin vazokonstriksiyonuna yol açan endotel disfonksiyonuna neden olarak, QT değerlerinde önemsiz bir yükselmeye neden olduğu bulmuşlardır. Singh (17) 25 kronik sigara içicisi üzerinde yaptığı çalışmada QT aralığı değerlerinde önemli bir artış kaydetmiş ve bunu, akut olarak plazma kateşolaminlerinin ve kardiyak norepinefrin salınımının artmasına bağlamıştır. Dilaveris ve ark. (18) sigara içmenin genç sağlıklı erkeklerde ventriküler repolarizasyonun çeşitliliği üzerine yaptıkları çalışmada, kalp atım sayısının sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde önemli derecede yüksek ($p < 0.001$) olduğunu rapor etmişlerdir. Mevcut çalışmadaki bulgulara paralel olarak Q-T aralığını da önemli derecede düşük ($p < 0.001$) olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda ventriküler repolarizasyonun sigara içen genç erkeklerde değiştiğini, sigara içen ve içmeyenler arasındaki bu farklılığın, iki grup arasındaki kalp atım sayısı farklılığı ile ilişkilendirilebileceğine bağlamışlardır.

Mevcut araştırmada sigara içen bireylerde sıklıkla görülen S-T segmentinin izoelektrik çizginin üzerine kayması ile karakterize "erken repolarizasyon" Chung (15)'a göre akut perikarditis, koroner arter spazmı ve akut miyokardial enfarktüsün (MI) erken EKG bulgusu olabilir.

Kalp atım sayısı sigara içen grupta içmeyen gruba göre 27.6 ± 5 düzeyinde önemli derecede bir artış ($p < 0.005$) gösterirken; kan basıncı da sistolde 17.7 ± 5 mmHg ve diastolde 10.0 ± 4 mmHg yükselmiştir ($p < 0.05$). Minami ve ark. (13) sigara içmeye ara veren sigara tiryakilerinde kan basıncı ve kalp atım sayısı ilişkisine baktıklarında 24 saatlik sürede sigara içilmeyen periyotta kan basıncının sistolde 3.5 ± 1.1 mmHg ve diastolde 1.9 ± 0.7 mmHg düzeyinde önemli derecede düştüğünü belirtmişlerdir. Yine aynı sürede kalp atım sayısı, sigara içilmeyen periyotta $7.3 \pm$ atım / dk. düzeyinde dikkate değer şekilde azalmıştır (11).

Singh (17), 25 kronik sigara içicisinde sigaranın, kalp atım sayısı ve sistolik kan basıncı sonuçlarına olan etkilerini araştırmıştır. Sigara içenler ile içmeyenler karşılaştırıldığında; sigara içenlerde kalp atım sayısı ve kan basıncında önemli bir artışın olduğunu kaydetmiştir.

Freestone ve ark. (19) tedavi edilmemiş ve diüretik bir ilaçla tedavi edilmiş hipertansiyonlu hastalarda kahve ve

sigaranın kan basıncı üzerine etkisini araştırmışlardır. Sigara alışkanlığı ve kafein tüketimi olan ılımlı hipertansiyonlu hastalarda, geceleri sigara ve kafeinden kaçınmalarını takiben ortalama kan basıncı değerlerinin (147/89 mmHg), klinikte kaydedilenden (164/102mmHg) oldukça düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu kişilerin sigaradan kaçınmaya devam etmelerini takiben kan basıncı değerlerinin 2 saat boyunca 149/94 mmHg'da kaldığını tespit etmişlerdir.

Çalışmada elektriksel eksen +68° ile +70° değerleri ile bildirilen (14) 0° ile +90°'ye uygundur. Normal QRS eksenini 0° ile +90° arasındadır. Kalbin aktivitesi sırasında oluşan elektromotor gücün belirtisi olan kalbin elektriksel eksenini, kalbin anatomik durumu değiştiğinde değişmektedir. Ayrıca kalbin anatomik durumu değişmeksizin, depolarizasyonun yayılmasındaki değişiklikler de eksenini değiştirir. Frontal düzlemde sol eksen sapması 0° ile -90°, sağ eksen sapması +90° ile +270° arasındadır (14). Yaptığımız literatür taramalarında sigara kullanımının eksen sapmasına neden olup olmadığı konusunda herhangi bir bilgiye rastlanmadı. Ancak bu çalışmada sigara içen grubun elektrokardiyogramlarından birinde sağ eksen sapması (+105°), diğer bir kişide ise sol eksen sapmasının (-30°) varlığı tespit edildi. Bu durum kişinin yaşı ve beden yapısı ile ilişkili olabileceği gibi; sigara içmenin de eksen sapmalarına neden olabilecek bir etkiye sahip olabileceği düşünülebilir.

Wang ve arkadaşları (20) hayvan deneylerinde, nikotinin kalbin A tipi kanallarını bloke etmek suretiyle ventriküler repolarizasyonunu geciktirdiğini ve bu şekilde çok sayıda aritmi oluşturduğunu göstermişlerdir. Aşırı kahve, sigara ve çay içilmesi emosyonel durumlar, epinefrin, isuprel, teofilin gibi sempotomimetik ilaçlar, romatizmal kalp hastalığı, mitral kapak prolapsusu, mitral stenoz, triotoksikoz, kardiyomiyopatiler, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, dijital intoksikasyon ve kronik akciğer hastalıkları gibi nedenlerle ortaya çıkan atrial erken vuruda (atriyal ekstrasistol) erken ektopik P dalgası genellikle II. derivasyonda dik, aVR' de ters (negatif) olarak şekillenir (11). Mevcut araştırmada sıklıkla rastladığımız atriyal ekstrasistol, sigara içen gruba ait elektrokardiyogramlarda I. derivasyonda ve aVR' de negatif P dalgalarının görülmesi ile literatüre uygunluk göstermektedir. Ayrıca sistemik veya kardiyak bir hastalık olmaksızın normal bireylerde de oldukça sık olup her yaş grubunda görülebilir (14).

Bu araştırmanın sonucunda sigara içen kişilerde:

- P dalgasının izoelektrik çizgiye göre yönünün, I. derivasyonda negatif olduğu;
- QRS kompleksinin düşük voltajlı olarak şekillendiği,
- T dalgasının yönünün normalin aksine I.ve II. Derivasyonda negatif olduğu,
- S-T segmentinin izoelektrik çizginin üzerine kayması ile karakterize erken repolarizasyonun meydana geldiği,
- Q-T aralığında kalp atım sayısındaki artışla ilişkili bir kısalmanın meydana geldiği,
- Kalp atım sayısı sigara içen grupta içmeyen gruba göre 27.6 ± 5 düzeyinde önemli derecede bir artış ($p < 0.005$) gösterirken; kan basıncının sistolde 17.7 ± 5 mmHg ve

- diyastolde 10.0 ± 4 mmHg yükseldiği ($p < 0.05$),
- Sağ (+105°) ve sol (-30°) eksen sapmasına rastlandığı,
- Atriyal erken vuruların (atriyal ekstrasistol) oluştuğu bulunmuştur.

Bu çalışmada sigara içen kişilerde görülen elektrokardiyografik değişiklikler ve kan basıncının yükseldiğine dair elde edilen veriler sigaranın kardiyovasküler sistem üzerinde ne denli bir risk faktörü olduğunu ve bir takım bozukluklar açısından tetikleyici unsur olduğunu göstermektedir. Tüketiminin her geçen gün arttığı bilinen sigaranın zararları konusunda yapılan çalışmaların yetersiz olduğu ve daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğini düşünmekte, yaptığımız bu çalışmanın yeni araştırmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Anonim (2005)
<http://www.goguscerrahisi.com/Sigara1.html>
- 2- American Diabetes Association (2001). Smoking and diabetes. Diabetes Care 24. 564-566.
- 3- Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborn ML (1999). Association of smoking with Hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airwaydisease. Chest 3, 691-696.
- 4- Anonim (2004).
[Http://www.sigara.gen.tr/istatistikler/turkiyede_olmler.html](http://www.sigara.gen.tr/istatistikler/turkiyede_olmler.html).
- 5- Anonim(2004).
http://www.kardiyo.net/kitap/sigarayi_birakma_yontemleri.html.
- 6- Ritz E, Benck U, Orth SR (2000). Acute effect of smoking on renal hemodynamics. Contrib Nephrol 130, 31-38.
- 7- Krupski WC (1991). The peripheral vascular consequences of smoking. Ann surg 5, 291-304.
- 8- Yakar K (2000). Fizyoloji. Ankara
- 9- Dubin D (2003). Hızlı EKG yorumu, Türkiye Klinikleri, 6. Baskı, Ankara
- 10- Çobanoğlu N (1979). Klinik elektrokardiyografi. Ayyıldız matbaası A.Ş., Ankara
- 11- Yılmaz B (2000). Fizyoloji, Feryal Matbaacılık, Ankara.
- 12- Düzgüneş O, Kesici T, Kavuncu O, Gürbüz F (1987). Araştırma ve Deneme Metotları (İstatistik Metotları 1) A.Ü.Zir. Fak. Yay., No :1021, Ankara

- 13-Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H (1999). Effects of Smoking Cessation on Blood Pressure and Heart Rate Variability in Habitual Smokers, *Hypertension*, 33, 1, 2, 586-590.
- 14-Badır A, Türkmen E (2002). Elektrokardiyografi. EKG analizi Aritmilerin tanı ve tedavisi. Özlem Grafik Matbaacılık. İstanbul.
- 15-Chung Edward K (1996). Pocket Guide to ECG Diagnosis. Braun- Brumfield, Inc, USA.
- 16-Güven A, Köksal N and Büyütkbeşe M (2003). Effects of Using a Different Kind of Smokeless Tobacco on Cardiac Parameters, *Maraş Powder, Anadolu Kardiyol Derg*, 3, 230-235.
- 17-Singh K (2004). Effect of Smoking on QT Interval, QT Dispersion and Rate Pressure Product. *56*, 140-142.
- 18-Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E, Triposkiadis F and Gialafos J (2001). The effects of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization. *Am Heart J*, 142, 5, 833-837.
- 19-Freestone S, Ramsay LE (1982). Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of untreated and diuretic-treated hypertensive patients. *Am J Med*, 73, 348-353.
- 20-Wang H, Shi H, Zhang L, (2000). Nicotine is a potent blocker of the cardiac A-Type K⁺ channels, effects and native transient outward current. *Circulation*, 102, 1165-1171.