



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381



Cilt (Volume): 15 - Sayı (Issue): 3 - 2024
<https://dergipark.org.tr/vetfarmatoksbulten>



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

Baş Editör / Editor-in-Chief

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



Editörler Kurulu / Editorial Board

Prof.Dr. Levent ALTINTAŞ (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
Prof.Dr. Füsün TEMAMOĞULLARI (Harran Üniversitesi, Türkiye)
Prof.Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
Prof.Dr. Hüsamettin EKİCİ (Kırıkkale Üniversitesi, Türkiye)
Prof.Dr. Mustafa YİPEL (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Türkiye)
Dr. Sedat SEVİN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)

Danışma Kurulu / Advisory Board

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





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



İmtiyaz Sahibi : Prof.Dr. Ender YARSAN

Yazı İşleri Müdürü : Prof.Dr. Levent ALTINTAŞ

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

Kapak Tasarım : Makromedya Halkla İlişkiler Ltd. Şti.

Dizgi : Prof.Dr. Hüsamettin EKİCİ

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

Bültenimiz 2019 yılı Cilt 10, Sayı 1'den itibaren ResearchBib (Academic Research Index), ESJI (Eurasian Scientific Journal Index), ROOTINDEXING, Google Scholar, Sindex (Scientific Indexing Services), 2020 yılı Cilt 11, Sayı 1'den itibaren de ASOS İndeks, Türkiye Atıf Dizini, Index Copernicus, TR Dizin ve ve 2023 yılından itibaren ise SOBİAD indeksleri tarafından taranmaktadır. Bültenimizde yayınlanacak makalelere Cilt: 11, Sayı: 1'den itibaren DOI numarası verilmektedir.

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

İletişim: vftdbulten@vetfarmatoks.org.tr





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

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt: 15 - Sayı: 3- 2024

31.12.2024

-
1. TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE DEİYODİNAZ ENZİMLERİNİN ROLÜ
EFFECTS OF THYROID HORMONES ON METABOLISM AND THE ROLE OF DEIODINASE ENZYMES
Burak Can AYAN, Dünya YAVUZOĞLU.....113
 2. SMART DRUGS AND CANCER TREATMENT
AKILLI İLAÇ VE KANSER TEDAVİSİ
Çağlar OKULMUŞ, Alparslan Kadir DEVRİM, Tuba DEVRİM.....120
 3. KÖPEK VE KEDİLERDE KULAK VE GÖZ HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR
DRUGS USED FOR EAR AND EYE DISEASES IN DOGS AND CATS
Mehmet Serkan TUĞAN, Emine BAYDAN.....127
 4. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA GGT
GGT IN CARDIOVASCULAR DISEASES
Avni CAMGÖZ, Beyza SUVARIKLI ALAN, Elif YILMAZ ŞAHİN, Vahdettin ALTUNOK.....143
 5. EMBRİYO ÜRETİMİNDE YAPAY ZEKÂ KULLANIMI
THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE AT EMBRYO PRODUCTION
Pelin KUTLU, Mustafa KAYMAZ.....150



Burak Can AYAN^{a,*}
Dünya YAVUZOĞLU^b

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

ORCID^a: 0000-0003-4397-4027
ORCID^b: 0009-0004-0709-2734

***Sorumlu Yazar:** Burak Can AYAN
E-Posta: bcan.ayan@gmail.com

Geliş Tarihi: 08.08.2024
Kabul Tarihi: 13.10.2024

15 (3): 113-119, 2024
DOI: 10.38137/vftd.1529416

Makale atfı

Ayan, B.C. ve Yavuzoğlu, D. (2024).
Tiroid hormonlarının metabolizma
üzerindeki etkileri ve deiyodinaz
enzimlerinin rolü, *Veteriner Farmakoloji
ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 15 (3),
113-119. DOI: 10.38137/vftd.1529416.

TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE DEİYODİNAZ ENZİMLERİNİN ROLÜ

ÖZET. Tiroit hormonlarının karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri yıllar boyunca kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve bu hormonların metabolizma üzerindeki etkileri ve özellikle de lipid metabolizmasında önemli bir yer tutar. Bu etkilerin düzenlenmesinde öncü olan dokularda farklı deiyodinaz (DIO) enzimleri görev alır. Bu deiyodinaz enzimleri; DIO1, DIO2 ve DIO3 şeklinde dokularda var olmasıyla beraber tiroit hormonlarını hedef dokularda aktif veya inaktif hale getirerek bulunduğu dokulardaki seyrinin, seviyesinin ve metabolizmanın düzenlenmesine katkı sağlar. Bu derlemede ise, metabolizma ile ilişkili olan tiroit hormonlarının karaciğerde, pankreasta, kahverengi yağ dokusunda, beyaz yağ dokusunda, hipotalamusta ve iskelet kasında var olan hangi deiyodinaz enzimi tarafından aktive veya inaktive edildiği ve bu süreçlerin metabolizmayı nasıl etkilediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Deiyodinaz, enzim, metabolizma, tiroit.

EFFECTS OF THYROID HORMONES ON METABOLISM AND THE ROLE OF DEIODINASE ENZYMES

ABSTRACT. The effects of thyroid hormones on carbohydrate, protein and lipid metabolism have been extensively investigated over the years and their effects on metabolism are particularly significant in lipid metabolism. Tissue-specific deiodinase (DIO) enzymes are involved in the regulation of these effects. These deiodinase enzymes can be found in tissues in the form of DIO1, DIO2 and DIO3 and contribute to the regulation of the progress, level and metabolism of thyroid hormones in the target tissues by making them active or inactive. In this review, we aimed to investigate which deiodinase enzyme activates or inactivates thyroid hormones in liver, pancreas, brown adipose tissue, white adipose tissue, hypothalamus and skeletal muscle and how these processes affect metabolism.

Keywords: Deiodinase, enzyme, metabolism, thyroid.

GİRİŞ

Tiroit hormonları (TH), kardiyovasküler sistemi, solunum ve üreme sistemi ile enerji metabolizmasını, nöral fonksiyonları, büyüme ve gelişmeyi düzenleyen en önemli hormonlardandır (Barrett ve ark., 2010; Melmed ve ark., 2020; Borsò ve ark., 2022). Protein, lipid ve karbonhidrat gibi makromoleküllerin anabolizması veya katabolizması yoluyla organizmada enerji dengesini düzenlerler (Sinha ve ark., 2018). Tiroit bezi tarafından sentezlenen ana hormon T4 iken, nükleer reseptörlere afinitesi daha yüksek olan ve dokularda metabolik olarak daha aktif olan hormon T3'tür (Severo ve ark., 2019). Tiroit hormonlarının biyolojik etkileri, T3'ün nükleer tiroit hormon reseptörleri ile etkileşimi ve bu reseptörlerin kromatine bağlanması gerçekleşir (Luongo ve ark., 2019).

Tiroit hormonu, dokuya özgü metabolik düzenleme sağlar ve bunun yanında büyüme ve gelişme üzerine de önemli fonksiyonlara sahiptir. TH etki mekanizması, tiroit hormon taşıyıcı sistemindeki değişiklikler, lokal ligandın aktivasyonu ve inaktivasyonu, tiroit hormonu reseptörü (TR) izoformlarının nispi seviyeleri, korepresörler ve koaktivatörlerin reseptör aktivitesini içerir (Brent, 2012). Tiroit disfonksiyonunun, neredeyse tüm doku ve organları etkileyebilmesinin nedeni, doku ve organların büyük bir kısmında tiroit hormon reseptörlerinin varlığını göstermesi ve optimal hücre fonksiyon için bu reseptörlerin aktivitesine olan ihtiyacından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, hedef dokularda normal fonksiyonun sağlanabilmesi için yeterli hücre içi tiroit hormonu konsantrasyonlarının bulunması gereklidir (Severo ve ark., 2019). Hipertiroidizm, tiroit hormonunun aşırı üretimi ile karakterize edilen bir durumdur ve bu fazla hormon üretimi artan enerji sarfiyatı, kilo kaybı, düşük kolesterol seviyeleri, yüksek lipoliz ve yüksek glukoneogenez ile belirginleşen hipermetabolik bir tabloya yol açar. Bunun aksine, tiroit hormonunun yetersiz üretimi ile karakterize hipotiroidizmde ise, azalmış enerji sarfiyatı, kilo alımı, yüksek kolesterol seviyeleri, azalmış lipoliz ve glukoneogenez ile belirginleşen hipometabolik bir tabloya neden olur (Melmed ve ark., 2020).

Tiroit hormonlarının adipoz doku üzerindeki etkileri hem lipogenez hem de lipoliz süreçlerini kapsar; ancak, TH seviyeleri arttığında genel net etki lipid kaybı yönündedir. Ayrıca, tiroit hormonu, önemli metabolik yolların enerji dengesini kontrol eder ve enerji depolama ile tüketiminde kritik bir rol oynar (Liu ve Brent, 2010).

Dolaşım sisteminde, T4 ve T3 hormonlarının büyük bir kısmı, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ve albümin gibi serum taşıyıcı proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır (Liu ve Brent, 2010). T4 ve T3 hormonları daha sonra, monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8), organik-anyon taşıyıcı polipeptit 1 (OATP1) ve L-tipi amino asit taşıyıcı (LAT) gibi plazma membran taşıyıcıları aracılığıyla hücrelere girer. Hücre içine girdikten sonra tiroit hormonları, hücre

içindeki T3 konsantrasyonunu kontrol eden deiyodinazlar (DIO1, DIO2 ve DIO3) olarak bilinen bir enzim ailesi tarafından aktive edilir veya inaktive edilir (Visser ve ark., 2013; Mullur ve ark., 2014). DIO1, T3 konsantrasyonunun intratiroidal düzenleyicisi olarak işlev görür ve dolaşımdaki T3'ün ana tiroit dışı kaynağı olarak görev yapmak üzere serum T4'ü T3'e dönüştürür. DIO2, T3'ü oluşturmak için T4'ü deiyodine ederken, DIO3 hem T4'ü hem de T3'ü inaktive ederek bu hormonların etkilerini azaltır (Pucci ve ark., 2000; Visser ve ark., 2013).

Metabolizmanın düzenlenmesinde tiroit hormonunun etkisi, öncelikle karaciğer, pankreas, kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusu, hipotalamus ve iskelet kası olmak üzere, birçok önemli organ ve doku aracılığıyla gerçekleşir (Mullur ve ark., 2014). TH'nun lipid metabolizması üzerindeki etkileri, giderek ayrıntılı bir şekilde incelenmekte olup, bu hormonların lipid homeostazı üzerindeki düzenleyici rolü, enerji metabolizması ve organizma üzerindeki etkilerinin kritik bir öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır (Rocha ve Libby, 2008). Bu derlemede, tiroit hormonlarının dokulardaki enzimleri olan deiyodinazların metabolizmayı nasıl etkilediğini ayrıntılı bir şekilde ele alınacaktır.

Karaciğer

Karaciğer genellikle hormondan bağımsız bir organ olarak kabul edilmektedir, ancak sağlık ve hastalık durumlarında tiroit bezi ile karaciğer arasında son derece karmaşık bir ilişki mevcut olup her iki organın homeostatik dengesinin korunması açısından kritik bir öneme sahiptir. Tiroit hormonları vücudun tüm hücre metabolizmasında rol oynadığından, karaciğerin de tiroitten etkilenmesi beklenir. Bununla birlikte, karaciğer ve tiroit arasındaki ilişki sıklıkla göz ardı edilmekte ancak karaciğer hastalıklarında tiroit fonksiyonu yeterince araştırılmamaktadır (Piantanida ve ark., 2020).

Önceden de belirtildiği üzere T3 ve T4 hemen hemen her organ sistemini etkileyen iki ana tiroit hormonudur. Fizyolojik koşullar altında T4, tiroit bezi tarafından kan dolaşımına salgılanan birincil tiroit hormon olmasına karşın T4'ün tiroit hormon reseptörüne (THR) bağlanma afinitesi T3'e göre belirgin derecede düşük olduğu belirtilmektedir (Kowalik ve ark 2018; Chi ve ark., 2019). T4'ün T3'e dönüşümü, ekstratiroidal dokudaki iyodotironin deiyodinazları (DIO1, DIO2 ve DIO3) içeren iyodotironin seleno-deiyodinaz enzim sistemi tarafından düzenlenir (Chi ve ark., 2019; Piantanida ve ark., 2020). DIO1 ve DIO2, prohormon T4'ün biyolojik olarak daha aktif formu olan T3'e dönüşümünü aktive eder. DIO1 enzimi, esas olarak karaciğer ve böbreklerde bulunur ve bu organlarda T4'ü T3'e dönüştürerek tiroit hormonlarının periferik aktivitesini düzenler. DIO3 ise farklı bir mekanizma ile işlev görür; T3'ü inaktive ederek veya T4'ü inaktif metabolit olan reverse T3'e (rT3) ve T2'ye dönüştürerek hücre içi T4'ün biyolojik aktivasyonunu engeller. DIO3 enzimi, karaciğer, merkezi sinir sistemi, pankreas ve deri gibi çeşitli dokularda bulunur ve bu dokularda T3 ve T4 hormonlarının etkisini inaktive ederek hücre metabolizmanın hassas bir şekilde

düzenlenmesini sağlar (Bartalena ve Piantanida, 2019; Tanase ve ark., 2020). Son yapılan çalışmalarda, T2'nin tiromimetik aktiviteye sahip olduğunu ve T3'ün karaciğer metabolizması üzerindeki bazı etkilerini taklit edebileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, başlangıçta sadece inert metabolitler olarak kabul edilen T2 veya rT3'ün aslında biyolojik olarak aktif olabileceğini ve tiroit hormonlarının metabolik etkilerini modüle edebileceğine değinilmiştir (Chi ve ark., 2019).

DIO1, DIO2 ve DIO3 enzimlerinin ekspresyon seviyeleri ve aktiviteleri, farklı dokular arasında değişiklik gösterir. Karaciğer, tiroit hormonu taşınma ve metabolizmasındaki ilk sistem olması nedeniyle özel bir öneme sahiptir. Karaciğer, plazma T4'ünün yaklaşık %5-10'unu tek bir geçiş sırasında alarak, bu hormonun dolaşımdaki plazma seviyelerini doğrudan etkiler (Chi ve ark., 2019; Luongo ve ark., 2019); bunun yanı sıra, karaciğer başlıca tiroit hormonu taşıyıcı proteinlerini sentezler: tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albümin (A) olup bunlar dolaşımdaki tiroit hormonunun hızla değiştirilebilir bir havuz sağlar ve dolaşımdaki TH seviyelerinde veya THR bağlanması için aktif hormonların mevcudiyetinde dokuya özgü bir artış veya azalmaya neden olur (Bartalena ve Piantanida, 2019; Chi ve ark., 2019; Piantanida ve ark., 2020). Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu, tiroit hormonlarının biyoyararlanımında önemli bir varyasyona neden olabilir. Karaciğerin tiroit hormonlarının metabolizmasındaki rolü, tiroit hormonlarının biyolojik etkilerini modüle eden çeşitli faktörlerin hassas bir şekilde düzenlenmesini içerir ve bu nedenle karaciğer sağlığı, genel tiroit hormon dengesini doğrudan etkilediği gözlemlenmiştir (Piantanida ve ark., 2020).

Sağlıklı bir karaciğerde, hepatositler yüksek düzeyde DIO1 enzimini eksprese ederken, stromal hücreler düşük düzeyde DIO3 enzimini eksprese ederler. Ancak, karaciğer hasarı oluştuğunda hepatositlerde DIO1 ekspresyonunda belirgin bir azalma tespit edilirken, stromal hücrelerde, özellikle fibrojenik miyofibroblastlarda DIO3 ekspresyonu artar (Gionfra ve ark., 2019). Bu değişiklikler, karaciğerin tiroit hormonları üzerindeki düzenleyici rolünde önemli etkiler yaratır ve karaciğerin hasarı sonrası iyileşme süreçlerinde tiroit hormon metabolizmasının nasıl modüle edildiğine dair önemli bilgiler sunar.

Hipotiroidizmle ilişkili olan artmış hepatosteatoz genellikle düşük serum tiroit hormon seviyeleriyle bağlantılı olmasına rağmen son araştırmalar serumdaki tiroit stimüle edici hormonunu (TSH) seviyelerinin yüksekliği, TSH'nun karaciğerdeki TSH reseptörlerine bağlanarak lipid metabolizmasını modüle edebileceğini öne sürmektedir. Bu süreçte, deiyodinaz enzimleri kritik bir öneme sahiptir. Karaciğerde yer alan DIO1 enzimi, T4'ün T3'e dönüşümünü katalizler ve bu şekilde lokal tiroit hormon seviyelerini regüle eder. DIO1 aktivitesindeki değişiklikler, karaciğerdeki lipid metabolizmasını ve TSH'nin etkilerini modüle ederek

hepatik lipid homeostazının bozulmasına yol açabilir (Sinha ve ark., 2018).

Pankreas

Pankreas, organizmanın homeostatik süreçlerini kapsayan ve bununla birlikte yaşam kalitesi ve refahı için gerekli olan hem endokrin hem de ekzokrin işlevlerini yürüten bir organdır (Goulart-Silva ve ark., 2020). Mevcut verilere göre, pankreasın işlevinin bir dizi hormonun etkisi altında olduğunu ve tiroit hormonlarının bu hormonlar arasında önemli ve düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Pankreas vücuttaki birçok biyolojik reaksiyonun oldukça aktif ve güçlü bir düzenleyicisidir, bu nedenle herhangi bir patolojik ve hatta fonksiyonel değişiklik durumlarında değişen derecelerde metabolik bozukluklara yol açar (Ratsa ve ark., 2023). Üç deiyodinazın koordineli aktivitesi hem T4 hem de T3'ün serum ve doku seviyelerini etkiler (Luongo ve ark., 2019). Yetişkinlerde, DIO3 ekspresyonu büyük oranda pankreatik beta hücrelerinde, beyin, plasenta, gebe uterusu ve deride bulunur (Russo ve ark., 2021). Ayrıca, pankreatik beta hücrelerinin, aktif tiroit hormonlarını düzenlemenin yanı sıra lokal serbest iyot konsantrasyonları oluşturan DIO3 enzimi sürekli bir ifadesini sergilediği iyi bilinmektedir. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar tiroit durumu ile pankreas fonksiyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Rodríguez-Castelán ve ark., 2023).

TH'larının diğer hormonların ve diğer endokrin bezler üzerinde de etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle, otoimmün tiroit hastalıkları, hipotiroidizm ve hipertiroitizm ve anormal TH sinyal yolu dahil olmak üzere tiroit disfonksiyonu pankreas disfonksiyonlarına neden olabilir (Chen ve ark., 2018).

Hedef hücrelerde lokal T4'ten T3'e dönüşümden sorumlu enzim olan DIO2'nin pankreatit indüksiyonuna yanıt oluşturarak pankreasta yukarı yönde regülasyonuna etki etmektedir. Daha da önemlisi, hipertiroiti durumunda ekspresyonu artan DIO3 de pankreasta yukarı regüle olmuştur. DIO3 artışı sadece pankreastaki lokal hipertiroitizmin bir göstergesi olmamakla birlikte, aynı zamanda hem T4 hem de T3 hormonlarının etkisini sonlandıran ana inaktive edici enzim olduğu için muhtemelen hormon artışını da sınırlar. Son olarak, DIO1 ifadesi geçici olarak aşağı regüle edilmiştir. Bu aşağı regülasyonun mekanizmaları tam olarak açıklanmamıştır, ancak pankreatit sırasında salınan inflamatuvar sitokinlerin DIO1 ekspresyonunu azaltmaya katkıda bulunması olasıdır (Malagola ve ark., 2019).

Yağ Dokusu

Tiroit hormonlarının önemli hedeflerinde biri olan yağ dokusu, lipid taşınması, sentezi ve mobilizasyonundaki işleviyle birlikte lipid depolanması için ana bölgedir. Yağ dokusu enerjili yağ formunda depolar, böylece metabolik enerji açlık veya hastalık durumlarında kullanılmasının yanında enerji rezervlerini düzenleyen ve organizmanın homeostazını koruyan birçok madde salgılayan bir mekanizma olarak işlev görür (Obregon, 2014).

Kahverengi Yağ Dokusu (KYD)

Tiroit hormonları KYD aktivitesine etkisi kritik olmasının yanında hücre içi seviyeleri, T4'ün aktif formu olan T3'e dönüşümünü katalize eden DIO1 ve DIO2 tarafından kontrol edilir (Shu ve ark., 2017; Yau ve ark., 2019). Adipositler içinde bulunan T4'ün T3'e hücre içi dönüşümünü katalize eden DIO2 enzimini eksprese eden kahverengi yağ dokusudur (Yau ve Yen, 2020). KYD gelişimi ve kahverengi adipogenezin erken aşamalarında etkin olan DIO3 ekspresyonu, ayrıca gelişmekte olan kahverengi adipositlerde tiroit hormonu sinyalizasyonunun azalmasına yol açar (Bianco ve McAninch, 2013). T3, KYD'nda bulunan mitokondriyal ayrılma proteini UCP1'in indüksiyonunu tetikleyerek metabolik verimsizliği aktive eder ve bu yolla termojenezi uyardığı belirtilmiştir (Yau ve ark., 2019; Yau ve Yen, 2020). T3 azalması veya olmaması durumunda ise KYD'nun termojenik kapasitesi büyük oranda azaldığından tam tersi bir durum ortaya çıkar (Zekri ve ark., 2022). Klinik olarak bu süreçler, şiddetli hipertiroitizm ve hipotiroitizm hastalarında sırasıyla gözlenen hipertermi ve hipotermi olarak kendini gösterir (Yau ve ark., 2019).

Organizmayı uzun süreli soğuğa maruz kalma durumundan, kilo alımından ve hipotermiden korumak için; KYD'da yağ asitlerinin oksidasyonunu, elektron taşıma aktivitesini ve ısı üretmek için UCP1 ekspresyonunu en üst düzeye getirir ve metabolik değişiklikler meydana gelir (Cicatiello ve ark., 2018; Yau ve Yen, 2020; Zekri ve ark., 2022). Daha da önemlisi, soğuğa maruz kalma durumunda, T4'ün T3'e hücre içi dönüşümüyle sonuçlanan DIO2 aktivitesinde bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Zekri ve ark., 2022). DIO2'nin en belirgin metabolik rolü, insan yenidoğanları da dahil olmak üzere küçük memelilerin KYD'unda enerji harcamasını düzenlemesidir ve metabolik olarak aktif kalmasına rağmen yaşla birlikte geriler Soğuğa maruz kalma esnasında, DIO2'nin noradrenerjik indüksiyonuyla UCP1 ekspresyonunun hücre içi T3 uyarımında bir artışa, ATP üretimi ile artan mitokondriyal solunuma ve ısı üretimine yol açar. KYD'da DIO2 indüksiyonunun sistemik olarak bazı T3 aracılı etkilere sahip olabileceğini düşünülür. KYD soğuk tarafından DIO2'nin bu şekilde indüklenmesi, adaptif termojenez sırasında adipositler içindeki TH eylemleri üzerinde T4'ün T3'e dönüşümünün önemini vurgulamaktadır (Yau ve Yen, 2020). DIO2'nin inaktivitesi durumunda, normalde TH tarafından RNA seviyesinde yukarı regüle edilen UCP-1 seviyesini azaltır. DIO2 bu nedenle KYD aktivitesinin bir belirteci olarak kabul edilir (Cicatiello ve ark., 2018).

Beyaz Yağ Dokusu (BYD)

BYD'nun lipid depolama bölgesi olduğu uzun yıllardır bilinir ayrıca deri altında ve iç organlarda depolanır ve burada karaciğer, pankreas ve bağırsaklar gibi karın içi organları çevreler (Yau ve Yen, 2020; Stan, 2022). İnsanlarda en büyük dokulardan biri olan BYD; sağlıklı

bireylerde toplam vücut ağırlığının yaklaşık %10-15'ini, obez bireylerde ise %50'sini oluşturur. Çeşitli anatomik lokasyonlarda dağılmış şekilde bulunan BYD genel olarak subkutan, visseral ve intraabdominal yağ olarak sınıflandırılır (Stan, 2022). BYD'nun temel işlevleri endokrin aktivitesi, insülin sinyali ve enerji homeostazi, iki karşıt eylem olmasına rağmen birbirleriyle olan ilişkilerin gerçekleştirilmesini sağlar: aşırı kalori alımında enerjinin trigliserit olarak depolanması, sentezi ve kalori açığı durumunda diğer dokular tarafından kullanılmak üzere enerjinin serbest bırakılması gibi işlevlerine rağmen açlık gibi enerji açığı durumlarında, beyaz adipositler trigliseritleri yağ asitlerine ve gliserole parçalar, bunlar dolaşıma salınır ve diğer dokular tarafından kullanılır. Bu nedenle, BYD'nin işlevi enerji dengesinin ve lipid homeostazının düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığına değinilmiştir (Phillips, 2019; Desoye, 2021).

DIO1 ve DIO2, inguinal BYD'nun aksine, epidermal BYD'da neredeyse hiç ifade edilmez, bundan dolayı epidermal BYD'nda bu enzimlerin aktiviteleri gerçekleştirmediği belirtilmiştir. Tüm TR izoformları ve MCT8 deri altı yağ dokusunda bulunur (Ortega ve ark., 2012). Epidermal BYD'taki DIO1 ekspresyonu, karaciğerde bulunan DIO1'in yalnızca %1'i kadardır ve buna benzer olarak, DIO2 mRNA seviyesi BYD'daki DIO2'nin %7'si olduğu gösterilmiştir (Calvo ve ark., 2011). Öte yandan, beyaz adipositlerde DIO2 enziminin ekspresyonu artar ve bu artış enerji harcamasıyla ilişkilidir. Yüksek yağ içeren diyetlerde DIO1 ve leptin ekspresyonunu uyarılırken, kalori kısıtlamasında DIO1 aktivitesinin yanı sıra leptin seviyeleri azalır ve leptin aracı SCD-1 seviyeleri artar. Leptin'in aşırı ekspresyonunda DIO1 aktivitesini artar ve SCD-1 ekspresyonunu aşağı doğru regüle ettiği belirtilmiştir. Kahverengi adipositlerde olduğu gibi, beyaz adipositlerde de DIO2, lipogenezde ve adiposit farklılaşmasında ilgili genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik ve önemli bir rol oynarken, DIO3 beyaz adipositlerin proliferasyonunu sağladığı bulunmuştur (Cicatiello ve ark., 2018).

Hipotalamus

Tiroit hormonu, hipotalamus üzerindeki etkileriyle metabolizmanın regülasyonuna sağlamaktadır. Böylelikle, TH üretimi HPT eksenince düzenlenerek T4, hipotalamusa ve hipofize negatif geri bildirim sağlar. Lokal olarak bulunan DIO2 enzimi, T4'ü T3'e dönüştürerek ve TRβ2'ye bağlandıktan sonra hipotalamustaki tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) ve hipofizdeki TSH baskıladığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2020; Köhrle ve Frädrieh, 2022). Hipotalamusta T3 artışı aynı zamanda TRH mRNA baskılanmasına da neden olurken gıda yoksunluğunda, periferik TH seviyelerinde ki düşüşe rağmen, hipotalamus içinde T3'te lokalize bir artış görülür ve bu da oreksijenik sinyalleri artırır ve TRH üretimini azaltır. Hipotalamus muhtemel hipertiroiti durumunda dağılımı sağlanacak olan enerji depolarını korumak için azalmış TH seviyelerini koruduğu belirtilmiştir (Cicatiello ve ark., 2018). DIO2, T4'e yüksek afinitesi sayesinde, T4'ü T3'e dönüştürür ve hücre içinde T3'ün lokal olarak üretiminden başlıca sorumlu

olduğu kabul edilir ayrıca hipofiz bezi ve hipotalamus gibi çeşitli yerlerde varlığı tespit edilmiştir (SaKYDino ve ark., 2021; Köhrle ve Frädrieh, 2022). T4 seviyeleri düşük olduğu ve geri bildirim azaldığı durumlarda, hipotalamusta TRH artar ve hipofizi TSH salgılaması için stimüle eder; TSH daha sonra tiroit bezini iyot konsantrasyonu sağlaması için ve TH sentezlemesi için stimüle eder (Liu ve ark., 2020).

Medial bazal hipotalamustaki DIO2 ve DIO3'ün varlığı, bu iki enzimi de stratejik yönden metabolizmanın nöral düzenlemesinin merkezi bir noktasına yerleştirir buna istinaden farelerde gerçekleştirilen araştırmalarda, açlık durumunda hipotalamik DIO2 mRNA seviyelerini ve DIO2 aktivitesini artırdığını göstermektedir (Fontes ve ark., 2017). Bu nedenle, aç bırakılan farelerde gözlemlenen TRH mRNA'sındaki azalma, TH sinyalindeki bu lokalize artışla açıklanabilir (Russo ve ark., 2021).

Açlık durumunda hipotalamusta artan T3 düzeylerinin varlığı, merkezi T3 seviyelerindeki değişimler çeşitli metabolik durumlarda ortaya çıktığını gösterir. Bu değişimlerde hipofizde bulunan DIO2 azalmaya, artmış hipotalamik DIO2 aktivitesi varlığında ise düşük periferik T3 seviyeleri ile korelasyon ortaya çıkar. Hipotalamustaki artan DIO2 aktivitesi, lokal T3 konsantrasyonlarının yükselmesine yol açar; bu durum, oreksijenik NPY/AgRP nöronlarını aktive ederken, anoreksijenik POMC nöronlarını inhibe ederek hiperfajiye yol açtığı belirtilmiştir (Cicatiello ve ark., 2018).

İskelet Kası

İskelet kası, insanlarda toplam vücut ağırlığının %40-50'sini temsil eder ve metabolizma, ısı üretimi, duruşun korunması ve tüm vücut enerji harcamasında kritik bir öneme sahiptir (Cicatiello ve ark., 2018; Miro ve ark., 2023). Tiroit hormonları ise iskelet kası mimarisi, rejenerasyonu, metabolizması ve işlevi üzerinde önemli ve çeşitli etkileri bulunmaktadır (Cicatiello ve ark., 2018; Zhou ve ark., 2019). İskelet kası gelişimi sürecinde, doğum sonrası ilk günlerde DIO2 yüksek seviyelerde düzenlenmesinin yanında kas kök hücrelerinin farklılaşmasında DIO2 aktivitesi yüksek seviyelere ulaşmasına rağmen 30. gün itibarıyla azaldığı görülür (Dentice ve ark., 2014). Çeşitli araştırmalar sonucunda, DIO2 ve DIO3 deiyodinazlar ve TR'lerin aracılık ettiği TH'lerin etkisinin hücre içi modülasyonu, iskelet kasının miyojenik gelişimi, rejenerasyonu ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını gösteriyor (Nappi ve ark., 2022). TH sinyal sürecinin tüm bileşenleri, yani tiroit hormon TR ve TH taşıyıcıları (MCT8 ve MCT10), ve DIO2 ve DIO3 enzimlerine kadar hem kemirgenlerin hem de insanların iskelet kasında ifade edilir (Cicatiello ve ark., 2018).

Sıçan modelinde yapılan çalışmalarda, ciddi miktarlarda kilo kaybından sonra iskelet kasındaki protein döngüsünde azalmaya ve yağ birikimine yol açan termojenezin baskılanmasından sorumlu olabileceğini gösterilmiştir. Buna ek olarak, kalori

açığında ve yeniden beslenme sürecinde iskelet kasındaki T3'ün seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir. Yeniden beslenme döneminde DIO2 enziminin gastrocnemius kasında çok daha düşük seviyelerde olduğu ancak soleus veya tibialis anteriorda değişiklik göstermediği görülmüştür. Kalori açığında ve sonrasında süreçte iskelet kasında önemli oranda artan DIO3 enzimine rastlanmıştır (Calonne, 2019). Sıçan modellerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, kalori kısıtlanmasında sonra iskelet kasındaki DIO3'ün rolünü ve aktivitesini daha da ortaya çıkarmış ve DIO3'ün tiroit hormonlarının inaktivasyonu yoluyla adaptif termojenezin baskılanmasıyla yağ birikimine yol açmıştır. Kalori kısıtlaması sürecinde DIO3 aktivitesinin azaldığı ve yağ birikimi esnasında daha düşük bir seviyede kaldığı ortaya konulmuştur. İskelet kasında lokal hipotiroitizm olduğu ve bunun da adaptif termojenezde bir azalmaya yol açmasına rağmen tiroit hormonlarının kanda normal seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Di Munno ve ark., 2021). Bu potansiyel olarak klinik bir sorun olabileceği ve plazma tiroit hormonlarının düzeylerinin dokuya özgü tiroit hormon seviyelerinin bir göstergesi olmadığından yeni biyobelirteçler gerekebileceği bildirilmiştir (Sawicka-Gutaj ve ark., 2022).

SONUÇ

Organizmanın genel olarak kardiyovasküler, solunum ve üreme sistemi ile nöral fonksiyonları, büyüme ve gelişmeyi düzenlenmesine yardımcı olan tiroit hormonlarının dokulardaki etkisiyle metabolizmanın regülasyonuna katkı sağlar. Metabolizmayı düzenlerken karaciğer, pankreas, kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusu, hipotalamus ve iskelet kasında bulunan DIO1, DIO2 ve DIO3 enzimleri ile birlikte tiroit hormonlarının hücre içindeki aktivasyonunu veya inaktivasyonunu gerçekleştirir. Bu düzenleme, metabolik hızın kontrolünden termojenik yanıtların yönetimine kadar birçok önemli işlevin optimal şekilde yürütülmesini sağlamakla kalmayıp tiroit hormonlarının metabolizma üzerindeki geniş kapsamlı etkileri, organizmanın genel homeostazisini ve sağlığını koruma açısından vazgeçilmezdir. Bu metabolik süreçlerin bahsedilen ve diğer dokulardaki etkilerinin, ilerleyişinin ve sonuçlarının aydınlatılması için daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Barrett, K. E., Boitano, S., Barman, S. M., Brooks, H. L. (2010). The Thyroid Gland In: *Ganong's Review of Medical Physiology*. Ed; Ganong WF., 23rd Ed., Section IV Endocrine & Reproductive Physiology, Chapter 20, The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 2010; pp. 290-315.
- Bartelena, L. & Piantanida, E. (2019). Serum thyroid hormone-binding proteins. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (Vol. 4, pp. 442-447). Elsevier.
- Bianco, A. C. & McAninch, E. A. (2013). The role of thyroid hormone and brown adipose tissue in energy homeostasis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1(3), 250-258.

- Borsò M., Agretti, P., Zucchi, R. & Saba, A. (2022). Mass spectrometry in the diagnosis of thyroid disease and in the study of thyroid hormone metabolism. *Mass Spectrometry Reviews*, 41(3), 443-468.
- Brent, G. A. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(9), 3035-3043.
- Calonne, J., Isacco, L., Miles-Chan, J., Arsenijevic, D., Montani, J. P., Guillet, C. & Dulloo, A. G. (2019). Reduced skeletal muscle protein turnover and thyroid hormone metabolism in adaptive thermogenesis that facilitates body fat recovery during weight regain. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 119.
- Calvo, R. M. & Obregon, M. J. (2011). Presence and regulation of D1 and D2 deiodinases in rat white adipose tissue. *Metabolism*, 60(9), 1207-1210.
- Chen C., Xie, Z., Shen, Y. & Xia, S. F. (2018). The roles of thyroid and thyroid hormone in pancreas: physiology and pathology. *International Journal of Endocrinology*, 2018.
- Chi H. C., Tsai, C. Y., Tsai, M. M., Yeh, C. T. & Lin, K. H. (2019). Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 1-15.
- Cicatiello A. G., Di Girolamo, D. & Dentice, M. (2018). Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 474.
- Dentice, M., Ambrosio, R., Damiano, V., Sibilio, A., Luongo, C., Guardiola, O. & Salvatore, D. (2014). Intracellular inactivation of thyroid hormone is a survival mechanism for muscle stem cell proliferation and lineage progression. *Cell Metabolism*, 20(6), 1038-1048.
- Desoye, G. & Herrera, E. (2021). Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Progress in Lipid Research*, 81, 101082.
- Di Munno, C., Busiello, R. A., Calonne, J., Salzano, A. M., Miles-Chan, J., Scaloni, A. & Silvestri, E. (2021). Adaptive thermogenesis driving catch-up fat is associated with increased muscle type 3 and decreased hepatic type 1 iodothyronine deiodinase activities: a functional and proteomic study. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 631176.
- Fontes, K. N., Cabanelas, A., Bloise, F. F., Andrade, C. B. V. D., Souza, L. L., Wilieman, M. & Ortega-Carvalho, T. M. (2017). Differential regulation of thyroid hormone metabolism target genes during non-thyroidal illness syndrome triggered by fasting or sepsis in adult mice. *Frontiers in Physiology*, 8, 828.
- Gionfra F., De Vito, P., Pallottini, V., Lin, H. Y., Davis, P. J., Pedersen, J. Z. & Incerpi, S. (2019). The role of thyroid hormones in hepatocyte proliferation and liver cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 532.
- Goulart-Silva, F., Pessoa, A. F. M., Costa, R. G. F., Bargi-Souza, P., Santos, M. F. & Nunes, M. T. (2020). Effect of thyroid hormones on rat exocrine pancreas morphology and function. *Life sciences*, 245, 117385.
- Kowalik, M. A., Columbano, A. & Perra, A. (2018). Thyroid hormones, thymimetics and their metabolites in the treatment of liver disease. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 382.
- Köhrle, J. & Frädrieh, C. (2022). Deiodinases control local cellular and systemic thyroid hormone availability. *Free Radical Biology and Medicine*.
- Liu, Y. Y. & Brent, G. A. (2010). Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(3), 166-173.
- Liu, Y. Y., Milanese, A. & Brent, G. A. (2020). Thyroid hormones. In: *Hormonal Signaling in Biology and Medicine* (pp. 487-506). Academic Press.
- Luongo C., Dentice, M. & Salvatore, D. (2019). Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(8), 479-488.
- Malagola, E., Chen, R., Bombardo, M., Saponara, E., Dentice, M., Salvatore, D. & Sonda, S. (2019). Local hyperthyroidism promotes pancreatic acinar cell proliferation during acute pancreatitis. *The Journal of Pathology*, 248(2), 217-229.
- Melmed, S., Koenig, R., Rosen, C., Auchus, R. & Goldfine, A. (2020). *Williams Textbook of Endocrinology 14th Edition*. Philadelphia: Elsevier. p. 1792.
- Miro C., Nappi, A., Sagliocchi, S., Di Cicco, E., Murolo, M., Torabinejad, S. & Cicatiello, A. G. (2023). Thyroid Hormone Regulates the Lipid Content of Muscle Fibers, Thus Affecting Physical Exercise Performance. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12074.
- Mullur R., Liu, Y. Y. & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*.
- Nappi, A., Murolo, M., Cicatiello, A. G., Sagliocchi, S., Di Cicco, E., Raia, M. & Miro, C. (2022). Thyroid Hormone Receptor Isoforms Alpha and Beta Play Convergent Roles in Muscle Physiology and Metabolic Regulation. *Metabolites*, 12(5), 405.
- Obregon, M. J. (2014). Adipose tissues and thyroid hormones. *Frontiers in Physiology*, 5, 479.
- Ortega, F. J., Jilkova, Z. M., Moreno-Navarrete, J. M., Pavelka, S., Rodriguez-Hermosa, J. I., Kopecký, J. & Fernandez-Real, J. M. (2012). Type I iodothyronine 5'-deiodinase mRNA and activity is increased in adipose tissue of obese subjects. *International Journal of Obesity*, 36(2), 320-324.
- Phillips, K. J. (2019). Beige fat, adaptive thermogenesis, and its regulation by exercise and thyroid hormone. *Biology*, 8(3), 57.

- Piantanida E., Ippolito, S., Gallo, D., Masiello, E., Premoli, P., Cusini, C. & Tanda, M. L. (2020). The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43, 885-899.
- Pucci, E., Chiovato, L. & Pinchera, A. (2000). Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity*, 24(2), S109-S112.
- Ratsa, V., Vasyliuk, A., Dorofeieva, A. A. & Hodoroh, A. Evaluation of Lipid Metabolism Indicators In: Patients with Chronic Pancreatitis Combined with Hypothyroidism. *Biological Sciences*, 60, 2023
- Rocha, V. Z. & Libby, P. (2008). The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid*, 18(2), 175-183.
- Rodríguez-Castelán, J., Delgado-González, E., Rodríguez-Benítez, E., Castelán, F., Cuevas-Romero, E., Anguiano, B. & Aceves, C. (2023). Preventive Effect of Molecular Iodine in Pancreatic Disorders from Hypothyroid Rabbits. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14903.
- Russo S. C., Salas-Lucia, F. & Bianco, A. C. (2021). Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action. *Endocrinology*, 162(8).
- SaKYDino, L., Vassalle, C., Del Seppia, C. & Iervasi, G. (2021). Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. *Endocrinology and Metabolism*, 36(5), 952-964.
- Sawicka-Gutaj, N., Erampamoorthy, A., Zybek-Kocik, A., Kyriacou, A., Zgorzalewicz-Stachowiak, M., Czarnywojtek, A. & Ruchała, M. (2022). The role of thyroid hormones on skeletal muscle thermogenesis. *Metabolites*, 12(4), 336.
- Severo, J. S., Morais, J. B. S., de Freitas, T. E. C., Andrade, A. L. P., Feitosa, M. M., Fontenelle, L. C. & do Nascimento Marreiro, D. (2019). The role of zinc in thyroid hormones metabolism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*.
- Shu, L., Hoo, R. L., Wu, X., Pan, Y., Lee, I. P., Cheong, L. Y. & Xu, A. (2017). A-FABP mediates adaptive thermogenesis by promoting intracellular activation of thyroid hormones in brown adipocytes. *Nature Communications*, 8(1), 14147.
- Sinha R. A., Singh, B. K. & Yen, P. M. (2018). Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 259-269.
- Stan L. (2022). Thyroid Hormones and Adipose Tissues.
- Tanase D. M., Gosav, E. M., Neculae, E., Costea, C. F., Ciocoiu, M., Hurjui, L. L. & Floria, M. (2020). Hypothyroidism-induced nonalcoholic fatty liver disease (HIN): mechanisms and emerging therapeutic options. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5927.
- Visser, W. E., van Mullem, A. A., Visser, T. J. & Peeters, R. P. (2013). Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol*, 59, 595-605.
- Yau, W. W. & Yen, P. M. (2020). Thermogenesis in adipose tissue activated by thyroid hormone. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2020.
- Yau, W. W., Singh, B. K., Lesmana, R., Zhou, J., Sinha, R. A., Wong, K. A. & Yen, P. M. (2019). Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and MTOR-mediated mitophagy. *Autophagy*, 15(1), 131-150.
- Zekri Y., Guyot, R., Suñer, I. G., Canaple, L., Stein, A. G., Petit, J. V. & Gauthier, K. (2022). Brown adipocytes local response to thyroid hormone is required for adaptive thermogenesis in adult male mice. *Elife*, 11, e81996.
- Zhou, J., Parker, D. C., White, J. P., Lim, A., Huffman, K. M., Ho, J. P. & Kraus, W. E. (2019). Thyroid hormone status regulates skeletal muscle response to chronic motor nerve stimulation. *Frontiers in Physiology*, 10, 1363.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Çağlar OKULMUŞ^{1,a,*}
Alparslan Kadir DEVRİM^{2,b}
Tuba DEVRİM^{3,c}

¹Izmir/Bornova Veterinary Control Institute, Department of Biochemistry, Izmir, Turkey

²Izmir Bakırçay University Menemen Vocational School Laboratory and Veterinary Health Program, Izmir, Turkey

³Department of Pathology, Bakırçay University, Izmir, Turkey

ORCID^a: 0000-0003-3563-3716

ORCID^b: 0000-0002-3293-7290

ORCID^c: 0000-0002-5321-0002

*Sorumlu Yazar: Çağlar OKULMUŞ
E-Posta: okulmuscağlar@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.07.2024

Kabul Tarihi: 24.10.2024

15 (3): 120-126, 2024

DOI: 10.38137/vftd.1515882

Makale atf

Okumuş, Ç. et al. (2024). Smart drugs and cancer treatment, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 15 (3), 120-126. DOI: 10.38137/vftd.1515882.

AKILLI İLAÇ VE KANSER TEDAVİSİ

ÖZET. Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrol edilemeyen bir şekilde büyümesi ve gelişmesidir ve küresel ölçekte ölümlerin en büyük nedenlerinden biridir. Kanser mekanizmalarının anlaşılmasında kaydedilen ilerlemeye rağmen, araştırmaya dayalı stratejiler hala başlangıç aşamasındadır ve başta kemoterapi olmak üzere geleneksel tedaviler kanser tedavisinin en yaygın şekli olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, bu geleneksel tedavilerin hedef dışı etkiler, ilaç direnci, toksisite, ilaçların tümör dokusuna biyoyararlanımının zayıf olması gibi çeşitli dezavantajları vardır. Kanser tedavisinin bu tür sınırlamalarını çözmek için tıp ve teknolojiye gelişmeler nedeniyle akıllı ilaçlar ve nanoyapılı ilaç dağıtım araçları genellikle kanser tedavisi için uygulanmaktadır. Bu nedenle, akıllı ilaçlar geleneksel tedavilere kıyasla kanser için daha etkili ve daha az yan etkili bir tedavi sunmaktadır. Bu derlemede, son yıllarda kanser tedavisinde kullanımı giderek artan akıllı ilaçları incelemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Akıllı ilaç, kanser, nanoteknoloji.

SMART DRUGS AND CANCER TREATMENT

ABSTRACT. Cancer is an uncontrollable growth and development of cells in the body and one of the biggest reasons for death on a global scale. Despite the progress made in the understanding of cancer mechanisms, the strategies based on research are still at an incipient stage and the conventional treatments, mainly chemotherapy, remain the most widespread form of cancer treatment. However, these conventional therapies have several drawbacks, such as off-target effects, drug resistance, toxicity, and poor bio-availability of drugs to tumor tissue. Smart drugs and nanostructured drug delivery vehicles have been generally applied for cancer therapy due to improvements in medicine and technology to solve these such limitations of cancer treatment. Therefore, smart drugs offer more effective and less side-effect treatment for cancer compared to conventional therapies. In this review, we aimed to examine smart drugs, which have been increasingly used in cancer treatment in recent years.

Keywords: Cancer, nanotechnology, smart drug.

INTRODUCTION

Cancer is a health crisis globally and stands as the second leading cause of death worldwide (Navya et al., 2019; Mahfuz et al., 2023). Technological and medical advancements have created diversified treatment alternatives for cancer patients (Kumar, 2018). Chemotherapy, radiation therapy and surgery are the primary treatment modalities for cancers (Shawer et al., 2002; Sudradhar and Amin, 2014; Karacivi, 2019). Yet these treatments come with many side effects and complications. For example, chemotherapy, which is one of the most commonly used methods among traditional cancer treatment methods, affects healthy cells because it cannot separate cancerous cells from normal cells, and this often leads to off-target side effects (Misra et al., 2010; Jin et al., 2020; Mahfuz et al., 2023). Furthermore, the metabolism of some chemotherapy drugs can be impeded because of their low solubility leading to multimodal drug resistance in many cases (Tran et al., 2019; Amjad et al., 2021). All those drawbacks in conventional cancer treatment methods drove researchers to find new ways of treating cancer. In this regard, the development of nanotechnology-based smart drugs in recent years is a greater step forward than conventional treatment strategies that have major drawbacks. These nanoparticles are designed to "zero-in" on cancer cells while avoiding healthy ones (Navya et al., 2019, Senapati et al., 2019). Hence, research in nanostructured smart drugs for precision drug delivery has now attracted significant attention as a solution for this barrier to cancer care. Additional advancements in this area offer significant potential for decreasing the toxicity of therapy on normal tissues and increasing its potency in cancer therapy.

Cancer and Traditional Treatment Methods

Cancer is a heterogeneous and multifactorial disease that causes an abnormal and uncontrolled increase in cells in the body due to genetic or carcinogenic factors (De Smet et al., 2013; Senapati et al., 2018). Cancer cells grow by utilizing the body's oxygen and other resources, depriving other cells of regular supplies and growth factors (Yipel et al., 2016; Riu-Viladoms et al., 2019). The concept of cancer as a disease was first proposed by Hippocrates around 400 BC. This term was later replaced with the Latin word "cancer" by Celsus. Many medical works have described various types of malignancies in humans, and multiple treatment approaches have been used in different parts of the world (Arruebo et al., 2011; Yıldızhan et al., 2019). However, the development of strategies for treating the disease remained stagnant until the early twentieth century. Until the last quarter of the century, cancer was traditionally treated using surgery, radiation therapy, and chemotherapy. Although these treatments aim to eliminate cancerous cells in various ways, they often come with high levels of side effects on the patient's overall health due to the application challenges (Yipel et al., 2016; Nagini, 2017). Surgery

involves the physical removal of tumors and surrounding tissues, but it may not always be feasible, especially in cases where cancer has spread to multiple sites or vital organs (Arruebo et al., 2011). Radiation therapy utilizes high-energy radiation to kill cancer cells or prevent their growth, but it can also damage healthy tissues in the process (Rajamanickam et al., 2012; Abbas and Rehman, 2018; Karaçivi et al., 2019). Chemotherapy, the most commonly used treatment modality, involves administering drugs that target rapidly dividing cells, including cancer cells (MacDonald, 2009; Wang et al., 2022). While chemotherapy serves as a cornerstone of cancer treatment, it lacks specificity and is the treatment modality most associated with serious side effects due to the nonspecific uptake of drugs by normal cells (Baskar et al., 1999).

Smart Drug

Smart drug is a drug delivery system that has been developed by using nanotechnology and other recent techniques to deliver the therapeutic effect of traditional cancer treatments, like chemotherapeutics and radiotherapeutics (Li et al., 2010; Wicki et al., 2015; Mahfuz et al., 2023). These smart drugs utilize nanotechnology to allow the specific release of the active agent to the targeted site, thereby acting on specific sites or tissues and protecting healthy tissues (Cuenca et al., 2006; Park, 2007; Saini et al., 2010). Furthermore, by increasing the solubility and circulating retention time of active ingredients in cancer therapy, minimizing drug clearance and facilitating their accumulation in tumor tissues, they improve the pharmacokinetics of these drugs and reduce the side effects of conventional chemotherapy (Senapati et al., 2018; Hossen et al., 2019; Tran et al., 2019; Wang et al., 2022). These features of smart drugs make them superior to other cancer therapy drugs. By using these systems in cancer therapy, medical practitioners greatly increase the efficacy of treatment and reduce potential side effects (Shi et al., 2011; Navya et al., 2019). At the same time, the critical functions of smart drugs, such as improving drug targeting and reducing systemic toxicity, have greatly contributed to improving the therapeutic efficacy of conventional cancer treatments (chemotherapy, radiotherapy, etc.) (Qin et al., 2017; Kalaydina et al., 2018; Hossen et al., 2019). Therefore, in recent years, smart drug delivery systems have taken a very important place in cancer therapy and researchers are increasingly interested in developing these systems for anticancer control.

Smart Drugs: Mechanism of Action

Smart drugs use nanomaterial-structured systems that can enhance the selectivity of therapeutic drugs to deliver the active ingredient of the agent specifically to the tumor site and thus reduce their systemic toxicity. They achieve this target-specific drug delivery function using different carrier systems, such as aerosol, liposome, polymer, or micelle-based systems (Wilczewska et al., 2012; Dawidczyk et al., 2014; Prasad and Shrivastav, 2014; Liu et al., 2016). Nanoparticles have some special properties and mode of

action for targeted/controlled drug delivery. These nanostructures are designed to precisely sense, select and bind to patient cells to deliver drugs to the target site of malignancy. These properties make nano-based smart drugs superior to other cancer treatment methods. This is because they bypass healthy cells and specifically destroy cancer cells, thereby minimizing off-target side effects (Jain and Stylianopoulos, 2010; Singh et al., 2018; Acar and Altuntaş, 2019; Wang et al., 2022).

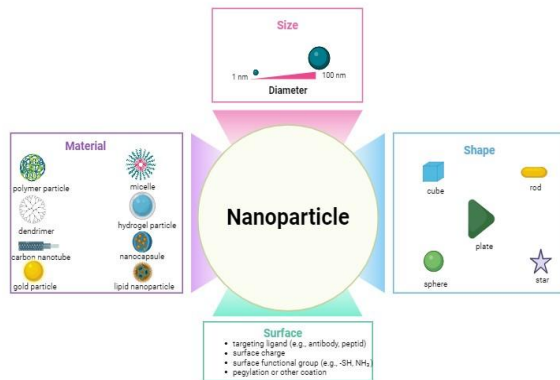


Figure 1. A summary of nanoparticles, their types and biophysicochemical properties (Figure adapted from Sun et al., 2021).

Nanoparticles minimize the exposure of healthy tissues through different strategies for drug delivery to tumor sites, including stimuli-responsive materials, targeting ligands, and nanocarriers. Besides this targeted delivery to the site of action, i.e., the tumor, nanoparticles modulate the stability, solubility, and release profiles of anticancer drugs for controlled and sustained release of such agents (Bharali et al., 2009; Liu et al., 2010; Gao et al., 2014; Mahfuz et al., 2023). Smart drug systems overcome the disadvantages of conventional chemotherapy by taking advantage of the powerful properties brought by nanomaterials, such as poor aqueous solubility and drug resistance issues (Malam et al., 2009; Din et al., 2017; Senapati et al., 2018; Hossen et al., 2019). These systems can be endowed with additional functionalities triggered by external stimuli such as pH, temperature, and light to enhance their therapeutic efficacy against cancer (Lohcharoenkal et al., 2014; Yan et al., 2020). Smart drugs can therefore provide critical information on response to treatment and disease progression by allowing simultaneous visualization of tumor volume and drug distribution maps. At the same time, multifunctional smart drug systems allow real-time monitoring of the distribution pattern and efficacy of anticancer drugs, enabling physicians to select an appropriate treatment plan and

administer effective therapy (Park et al., 2009; Feng et al., 2013; Xin et al., 2017; Negut and Bitu, 2023).

Cancer Treatment Using Smart Drugs

Nanomedicine has revolutionized the field of oncology, enabling the design and engineering of nanoparticles with unique properties specifically designed for cancer treatment (Conde et al., 2012, Sun et al., 2014). The small size of nanoparticles provides the advantage of preventing uptake by normal cells and increasing permeability and the retention effect in tumor tissue, thus increasing intratumoral exposure and improving therapeutic indices by reducing systemic exposure and toxicity of anticancer drugs compared to conventional therapies. At the same time, the nanostructures of smart cancer drugs can be functionalized with targeting ligands to recognize specific receptors overexpressed on cancer cells and allow for selective binding (Mok and Zhang, 2012; Onoue et al., 2014).

Smart drugs, with their potential to enhance drug delivery to the brain, have been particularly advantageous in the treatment of brain cancer. The treatment of brain cancer is highly limited, due to the impenetrability of the blood-brain barrier, which prevents most agents from reaching the brain (Hossen et al., 2019). Smart drugs, and in particular liposomal formulations, have made significant progress in delivering drugs to the brain. These liposomal formulations improve the efficacy and reduce the side effects of anticancer therapy by regulating drug release, pharmacokinetics, and biodistribution profiles (Alotaibi et al., 2021). They are also tumor-specific to kill off the cancerous cells in the brain while leaving the rest of the healthy brain cells intact and avoiding the toxicity of chemotherapy. Moreover, smart drugs can be used to overcome drug resistance, which is one of the major challenges in cancer treatment (Kalaydina et al., 2018; Negut and Bitu, 2023). Designing smart drugs to achieve higher permeability of the blood-brain barrier enables higher dose infusion of therapeutic agents into brain tissue. These advancements in drug delivery systems present a significant opportunity to improve treatment outcomes in difficult-to-treat cases such as brain cancer (Khaitan et al., 2018; Karaçivi et al., 2019). In summary, smart drugs significantly improve cancer treatment outcomes by enhancing drug delivery and overcoming barriers such as poor solubility and drug resistance. Physicians have achieved significant results in cancer prognosis using nanostructured smart drug delivery systems (Navya et al., 2019).

Smart drug delivery systems have shown significant

interest as they can reduce the off-target effects in cancer treatment (Liu et al., 2016). Biocompatible nanoparticles with desirable properties have shown promising results in drug delivery systems. Different varieties of nanoparticles are applied in smart drug delivery for cancer treatment, including liposomes, micelles, polymeric nanoparticles, gold nanoparticles, and bio-nanocapsules (Wang, 2008; Wicki et al., 2015; Navya et al., 2019; Cheng et al., 2021). These nanoparticles are designed to carry drugs to the tumor site so that the drug agents affect the tumor more than healthy tissues (Dawidczyk et al., 2014; Mahfuz et al., 2023).

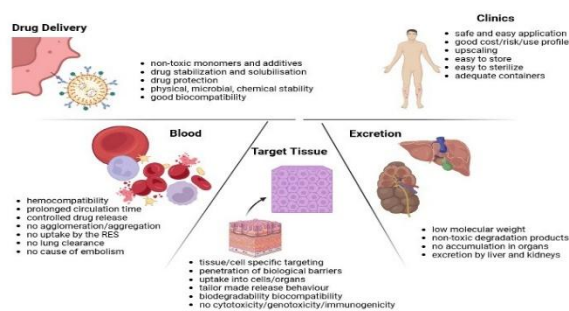


Figure 2. Characteristics of smart nanostructured drug-delivery systems at drug delivery stages (Figure adapted from Grund et al., 2011).

Advantages

The use of smart drugs in cancer treatment offers many advantages over other treatment methods. These include:

- **Enhanced drug delivery:** Enhances drug efficacy and reduces toxicity in healthy tissues by increasing the specific delivery of drugs to tumor sites (Yingchoncharoen et al., 2016; Mahfuz et al., 2023).
- **Reduced side effects:** Significantly reduces side effects on healthy cells as it acts specifically on the target tumor focus (Bharali et al., 2009).
- **Improved drug solubility:** Some chemotherapy drugs have low aqueous solubility, which reduces their efficacy. Liposomal formulations and nanoparticle-based platforms used in smart drugs help improve the solubility and therapeutic efficacy of these drugs (Senepati et al., 2018; Mahfuz et al., 2023).
- **Overcoming drug resistance:** Smart drug systems encapsulate therapeutic agents in nanoparticles, bypassing mechanisms of drug resistance and providing

an improved treatment option. This helps to overcome drug resistance, a major challenge in cancer treatment (Qin et al., 2017; Yi et al., 2023).

- **Targeted therapy:** The main point of smart drug delivery systems is to increase the amount of therapeutic agent reaching its target while reducing side effects. This target-specific therapeutic action increases therapeutic efficacy at the cancer cell level while reducing the likelihood of systemic toxicity (Jeswani and Paul, 2017; Senepati et al., 2015).

- **Long-term and controlled drug release:** Systems such as lipid-based nanoparticles offer the opportunity to deliver drugs better and in a more controlled manner through sustained release of therapeutic agents. The sustained therapeutic effect of this controlled release reduces the need for frequent drug administration (Liu et al., 2016; Wang et al., 2022).

Smart drug delivery systems have demonstrated their bright future in cancer treatment by guiding cancer therapy more effectively and showing superiority over conventional chemotherapy in achieving better treatment outcomes. Advances in the nanomedicine-enabled pharmaceutical industry have greatly contributed to cancer treatment with the invention of targeted drug delivery systems that overcome disadvantages in cancer therapies (Liu et al., 2016; Mahfuz et al., 2023; Neğu and Bit, 2023).

Disadvantages

Although there have been significant progress in the field of smart drug delivery systems, they are still not the answer to all the problems for an improved cancer treatment (Jong, 2008). Development and manufacturing are complex, which makes them quite costly. Another drawback is that some smart drug delivery systems may cause an immune system response or their components could be toxic (Dawidczyk et al., 2014; Neğu and Bița, 2023). Another disadvantage is that the efficacy of smart drug delivery systems can be altered depending on certain characteristics of the tumor and patient-related factors (Rana et al., 2023; Yi et al., 2023). These all point to the fact that further research and scrutiny are needed regarding the long-term effects and safety profiles of smart drug delivery systems in clinical practice, particularly in cancer therapy.

Clinical Applications and Ongoing Research

Clinical applications for smart drug delivery systems in cancer therapy are rapidly increasing (Li et al., 2019). In this

context, new strategies and techniques are constantly being explored to further enhance the clinical utility of smart drug delivery systems. Research focuses on the further development of a wide range of nanostructured systems, including lipid-based, polymer-based, and inorganic nanoparticles (Navya et al., 2019). Furthermore, research authorities aim to improve the synthesis and functionality of such nanostructured systems at the biochemical and biological levels. In fact, the most significant success story of the smart pharma field is the development of nanoparticle-based drug delivery systems (Gao et al., 2014; Liu et al., 2016; Patra et al., 2018). Such novel systems not only enable drug targeting but also facilitate early diagnosis and enable personalized cancer treatment. For example, nanoparticle-based drug delivery systems overcome some of the drawbacks of conventional cancer therapy by increasing the solubility of drugs, overcoming chemoresistance, reducing systemic toxicity, expanding therapeutic indices, or increasing bioavailability upon oral administration. Another notable development is the integration of smart drug delivery with extended release systems. This has improved the efficiency of nanoparticles and thus drug delivery, bioavailability and safety profiles (Xin et al., 2017; Tran et al., 2017; Fan et al., 2023; Mahfuz et al., 2023). Many new ideas and continuous improvements in the field of clinical applications of smart drugs are promising for the therapeutic elimination of cancer.

Future Directions and Challenges

Considered one of the most powerful cancer therapies today, smart drug therapy still has several limitations and areas for improvement for the future (Qin et al., 2017). The first aspect involves further refinement in design and functionality of nanostructured systems to better enhance their capability for selective targeting of cancer cells and reduce off-target effects (Dawidczyk et al., 2014; Rana et al., 2023). Another area is that much better understanding of nanoparticles' complicated interactions with the tumor microenvironment is required. This would be useful in effectively overcoming of tumor barriers to enhance therapeutic efficacy based on alterations to the drug delivery systems (Li et al., 2010; Sudradhar and Amin, 2014; Shi et al., 2016; Kalaydina et al., 2018). Other research areas in the future pertain to the development of increasingly individualized and personalized smart drug delivery systems. Further personalization of the drug delivery process by

individual patient parameters, such as type of cancer or genetic predisposition, can allow this approach to realize better outcomes. For this reason, further studies are needed in the optimization of these systems, addressing remaining challenges, and proving their safety and efficacy in clinical settings (Wicki et al., 2015). Notwithstanding, smart drug delivery systems together with nanostructured systems have high potential to help overcome different challenges already existing in this domain and improve treatment outcomes.

CONCLUSION

In conclusion, the ability of smart and extended-release drug delivery systems to overcome the limitations associated with conventional cancer treatment methods by enabling precise delivery of anticancer drugs to the tumor site without harming healthy cells has made the cancer treatment process more effective and safer. Moreover, personalized treatment approaches that can be tailored to individual patient profiles further emphasize their importance in optimizing treatment outcomes. In summary, impressive strides have been made in the field of smart medicine in the recent past, and these systems have proven to be the safest methods, especially in cancer treatment. As long as research and development in the field of smart medicine continue, it will be inevitable that future cancer treatments will be more effective, have fewer side effects, and be equipped with more advanced technologies.

REFERENCES

- Abbas, Z. & Rehman, S. (2018). An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasia*, 1, 139-157.
- Acar, C. & Altuntaş, T. G. (2019). Hedefe yönelik kanser tedavisinde kullanılan akıllı ilaçlar: EGFR inhibitörleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(1), 47-63.
- Alotaibi, B. S., Buabeid, M., Ibrahim, N. A., Kharaba, Z. J., Ijaz, M., Noreen, S. & Murtaza, G. (2021). Potential of nanocarrier-based drug delivery systems for brain targeting: A current review of literature. *International Journal of Nanomedicine*, 7517-7533.
- Amjad, M. T., Chidharla, A. & Kasi, A. (2021). Cancer chemotherapy. *StatPearls*.
- Arruebo, M., Vilaboa, N., Sáez-Gutierrez, B., Lambea, J., Tres, A., Valladares, M. & González-Fernández, Á. (2011). Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers*, 3(3), 3279-3330.
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R. & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193.
- Bharali, D. J., Khalil, M., Gurbuz, M., Simone, T. M. & Mousa, S. A. (2009). Nanoparticles and cancer therapy: a concise review with emphasis on dendrimers. *International Journal of Nanomedicine*, 1-7.

- Conde, J., Doria, G. & Baptista, P. (2012). Noble metal nanoparticles applications in cancer. *Journal of Drug Delivery*, 2012.
- Cuenca, A. G., Jiang, H., Hochwald, S. N., Delano, M., Cance, W. G. & Grobmyer, S. R. (2006). Emerging implications of nanotechnology on cancer diagnostics and therapeutics. *Cancer*, 107(3), 459-466.
- Dawidczyk, C. M., Russell, L. M. & Searson, P. C. (2014). Nanomedicines for cancer therapy: state-of-the-art and limitations to pre-clinical studies that hinder future developments. *Frontiers in Chemistry*, 2, 69.
- De Jong, W. H. & Borm, P. J. (2008). Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 133-149.
- De Smet, L., Ceelen, W., Remon, J. P. & Vervaet, C. (2013). Optimization of drug delivery systems for intraperitoneal therapy to extend the residence time of the chemotherapeutic agent. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Din, F. U., Aman, W., Ullah, I., Qureshi, O. S., Mustapha, O., Shafique, S. & Zeb, A. (2017). Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *International Journal of Nanomedicine*, 7291-7309.
- Fan, D., Cao, Y., Cao, M., Wang, Y., Cao, Y. & Gong, T. (2023). Nanomedicine in cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 293.
- Gao, Y., Xie, J., Chen, H., Gu, S., Zhao, R., Shao, J. & Jia, L. (2014). Nanotechnology-based intelligent drug design for cancer metastasis treatment. *Biotechnology Advances*, 32(4), 761-777.
- Grund, S., Bauer, M. & Fischer, D. (2011). Polymers in drug delivery—state of the art and future trends. *Advanced Engineering Materials*, 13(3), B61-B87.
- Hossen, S., Hossain, M. K., Basher, M. K., Mia, M. N. H., Rahman, M. T. & Uddin, M. J. (2019). Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *Journal of Advanced Research*, 15, 1-18.
- Jain, R. K. & Stylianopoulos, T. (2010). Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nature reviews Clinical Oncology*, 7(11), 653-664.
- Jeswani, G. & Paul, S. D. (2017). Recent advances in the delivery of chemotherapeutic agents. *Nano-and Microscale Drug Delivery Systems*, 281-298.
- Jia, F., Liu, X., Li, L., Mallapragada, S., Narasimhan, B. & Wang, Q. (2013). Multifunctional nanoparticles for targeted delivery of immune activating and cancer therapeutic agents. *Journal of Controlled Release*, 172(3), 1020-1034.
- Jin, C., Wang, K., Oppong-Gyebi, A. & Hu, J. (2020). Application of nanotechnology in cancer diagnosis and therapy—a mini-review. *International Journal of Medical Sciences*, 17(18), 2964.
- Kalaydina, R. V., Bajwa, K., Qorri, B., Decarlo, A. & Szewczuk, M. R. (2018). Recent advances in “smart” delivery systems for extended drug release in cancer therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 4727-4745.
- Karaçivi, M. (2019). Smart polymeric carriers:| targeted delivery of therapeutic agents.
- Khaitan, D., Reddy, P. L. & Ningaraj, N. (2018). Targeting brain tumors with nanomedicines: overcoming blood brain barrier challenges. *Current Clinical Pharmacology*, 13(2), 110-119.
- Kumar, P. (2018). Recent advancement in cancer treatment. In: *Design of nanostructures for theranostics applications* (pp. 621-651). William Andrew Publishing.
- Li, C., Wang, J., Wang, Y., Gao, H., Wei, G., Huang, Y. & Jin, Y. (2019). Recent progress in drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(6), 1145-1162.
- Li, X., Wicki, C., Le Guyader, L. & Chen, C. (2010). “Smart” nanomaterials for cancer therapy. *Science China Chemistry*, 53, 2241-2249.
- Liu, D., Yang, F., Xiong, F. & Gu, N. (2016). The smart drug delivery system and its clinical potential. *Theranostics*, 6(9), 1306.
- Lohcharoenkal, W., Wang, L., Chen, Y. C. & Rojanasakul, Y. (2014). Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy. *Biomed Research International*, 2014.
- MacDonald, V. (2009). Chemotherapy: managing side effects and safe handling. *The Canadian Veterinary Journal*, 50(6), 665.
- Mahfuz, A. M. U. B., Hossain, M. K., Khan, M. I., Hossain, I. & Anik, M. I. (2023). Smart drug delivery nanostructured systems for cancer therapy. In: *New Trends in Smart Nanostructured Biomaterials in Health Sciences* (pp. 3-39). Elsevier.
- Malam, Y., Loizidou, M. & Seifalian, A. M. (2009). Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(11), 592-599.
- Misra, R., Acharya, S. & Sahoo, S. K. (2010). Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 15(19-20), 842-850.
- Mok, H. & Zhang, M. (2013). Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-based delivery systems for biotherapeutics. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(1), 73-87.
- Nagini, S. (2017). Breast cancer: Current molecular therapeutic targets and new players. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 17(2), 152-163.
- Navya, P. N., Kaphle, A., Srinivas, S. P., Bhargava, S. K., Rotello, V. M. & Daima, H. K. (2019). Current trends and challenges in cancer management and therapy using designer nanomaterials. *Nano Convergence*, 6(1), 23.
- Negut, I. & Bitá, B. (2023). Polymeric micellar systems—

- A special emphasis on “smart” drug delivery. *Pharmaceutics*, 15(3), 976.
- Onoue, S., Yamada, S. & Chan, H. K. (2014). Nanodrugs: pharmacokinetics and safety. *International Journal of Nanomedicine*, 1025-1037.
- Park, K. (2007). Nanotechnology: What it can do for drug delivery. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 120(1-2), 1.
- Park, K., Lee, S., Kang, E., Kim, K., Choi, K. & Kwon, I. C. (2009). New generation of multifunctional nanoparticles for cancer imaging and therapy. *Advanced Functional Materials*, 19(10), 1553-1566.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S. & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*, 16, 1-33.
- Prasad, P. V. & Shrivastav, T. G. (2014). Nanotechnological contribution to drug delivery system: A reappraisal. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 2014.
- Qin, S. Y., Wicki, A. Q., Cheng, S. X., Rong, L. & Wicki, X. Z. (2017). Drug self-delivery systems for cancer therapy. *Biomaterials*, 112, 234-247.
- Rana, A., Adhikary, M., Singh, P. K., Das, B. C. & Bhatnagar, S. (2023). “Smart” drug delivery: A window to future of translational medicine. *Frontiers in Chemistry*, 10, 1095598.
- Riu-Viladoms, G., Carcelero San Martín, E., Martín-Conde, M. T. & Creus, N. (2019). Drug interactions with oral antineoplastic drugs: The role of the pharmacist. *European Journal of Cancer Care*, 28(1), e12944.
- Saini, R., Saini, S. & Sharma, S. (2010). Nanotechnology: the future medicine. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 3(1), 32-33.
- Senapati, S., Mahanta, A. K., Kumar, S. & Maiti, P. (2018). Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 3(1), 7.
- Shawver, L. K., Slamon, D. & Ullrich, A. (2002). Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell*, 1(2), 117-123.
- Shi, D., Bedford, N. M. & Cho, H. S. (2011). Engineered multifunctional nanocarriers for cancer diagnosis and therapeutics. *Small*, 7(18), 2549-2567.
- Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R. & Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 17(1), 20-37.
- Singh, P., Pandit, S., Mokkalapati, V. R. S. S., Garg, A., Ravikumar, V. & Mijakovic, I. (2018). Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1979.
- Sun, T., Zhang, Y. S., Pang, B., Hyun, D. C., Yang, M. & Xia, Y. (2021). Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. *Nanomaterials and Neoplasms*, 31-142.
- Sutradhar, K. B. & Amin, M. L. (2014). Nanotechnology in cancer drug delivery and selective targeting. *International Scholarly Research Notices*, 2014.
- Tran, S., DeGiovanni, P. J., Piel, B. & Rai, P. (2017). Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and Translational Medicine*, 6, 1-21.
- Wang, X., Li, C., Wang, Y., Chen, H., Wicki, X., Luo, C. & Wang, J. (2022). Smart drug delivery systems for precise cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(11), 4098-4121.
- Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V. & Huwyler, J. (2015). Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release*, 200, 138-157.
- Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H. & Car, H. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports*, 64(5), 1020-1037.
- Xin, Y., Yin, M., Zhao, L., Meng, F. & Luo, L. (2017). Recent progress on nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Cancer Biology & Medicine*, 14(3), 228.
- Yan, L., Shen, J., Wang, J., Yang, X., Dong, S. & Lu, S. (2020). Nanoparticle-based drug delivery system: a patient-friendly chemotherapy for oncology. *Dose-Response*, 18(3), 1559325820936161.
- Yi, W., Yan, D., Wang, D. & Li, Y. (2023). Smart drug delivery systems to overcome drug resistance in cancer immunotherapy. *Cancer Biology & Medicine*, 20(4), 248.
- Yildizhan, H., Barkan, N. P., Turan, S. K., Demiralp, Ö., Demiralp, F. D. Ö., Uslu, B. & Özkan, S. A. (2018). Treatment strategies in cancer from past to present. In: *Drug targeting and stimuli sensitive drug delivery systems* (pp. 1-37). William Andrew Publishing.
- Yingchoncharoen, P., Kalinowski, D. S. & Richardson, D. R. (2016). Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come. *Pharmacological Reviews*, 68(3), 701-787.
- Yipel, M., V Ghica, M., G Albu Kaya, M., Spoiala, A., Radulescu, M., Ficai, D. & Cornelia, N. (2016). Multifunctional materials for cancer therapy: from antitumoral agents to innovative administration. *Current Organic Chemistry*, 20(28), 2934-2948.
- Zhu, C. L., Wang, X. W., Lin, Z. Z., Xie, Z. H. & Wang, X. R. (2014). Cell microenvironment stimuli-responsive controlled-release delivery systems based on mesoporous silica nanoparticles. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(1), 18-28.



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

Mehmet Serkan TUĞAN^{1,a}
Emine BAYDAN^{2,b,*}

¹Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

ORCID^a: 0009-0004-4834-1477
ORCID^b: 0000-0001-5459-8616

*Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Emine BAYDAN
E-Posta: baydan@veterinary.ankara.edu.tr

Geliş Tarihi: 14.04.2024
Kabul Tarihi: 21.10.2024

15 (3): 127-142, 2024
DOI: 10.38137/vftd.1468057

Makale atf

Tuğan, M.S. ve Baydan E. (2024). Köpek ve kedilerde kulak ve göz hastalıklarında kullanılan ilaçlar, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 15 (3), 127-142. DOI: 10.38137/vftd.1468057.

**KÖPEK VE KEDİLERDE KULAK VE GÖZ
HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR**

ÖZET. Sistemik uygulanan ilaçların geçişi bakımından zor organlar olan kulak ve göze ilişkin hastalıklar köpek ve kedilerde sıklıkla problemlere yol açar. Her iki organda da tedavi genellikle topikal ilaç uygulamaları ile yapılır. Fakat bazı durumlarda topikal uygulama sistemik ilaç tedavisi ile desteklenebilir. Bazen de topikal ilaç uygulamanın mümkün/uygun olmadığı hallerde sistemik ilaç uygulaması yapılır. Kulak ve göz hastalıklarının tedavisinde antibakteriyel ilaç uygulamaları başta gelir. Bunu glukokortikoid uygulamaları takip eder. Gözde ise hastalık nedenlerine bağlı olarak oldukça farklı farmakolojik gruplardan ilaç uygulamaları söz konusudur. Bu makalede köpek ve kedilerde kulak ve göz hastalıklarının nedenleri, tanısı ve tedavilerinde kullanılan ilaçlar hakkında bilgiler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Göz, ilaç, kedi, köpek, kulak.

**DRUGS USED FOR EAR AND EYE DISEASES IN DOGS
AND CATS**

ABSTRACT. Diseases related to the ear and eye, which are difficult organs for the passage of systemically administered drugs, often cause problems in dogs and cats. Treatment in both organs is usually done with topical drug applications. However, in some cases, topical application can be supported by systemic drug therapy. Sometimes, when topical drug application is not possible/appropriate, systemic drug application is done alone. Antibacterial drug applications come first in the treatment of ear and eye diseases. This is followed by glucocorticoid applications. In the eye, drug applications from very different pharmacological groups are available, depending on the cause of the disease. This article provides information about the causes, diagnosis and medications used in the treatment of ear and eye diseases in dogs and cats.

Keywords: Cat, dog, drug, ear, eye.

GİRİŞ

Kulak ve göz hastalıkları köpek ve kedilerde önemli sağlık sorunudur (Kasondra ve ark., 2023; Sebbag ve Sanchez, 2023). Kulak problemleri köpeklerde kedilere göre daha sık (sırasıyla yaklaşık %15-20, %4-7) görülür (Paterson ve ark., 2021). Göz problemleri ile ilgili değişkenlikler olmakla birlikte Türkiye’de yapılan bir çalışmada kedilerde köpeklere göre daha sık (sırasıyla %93,59 ve %34,44) rastlandığı kaydedilmiştir (Şirin, 2023). Kulak ve göz yapısal olarak kapsadığı bariyerler ve türlere özgü anatomik ve fizyolojik farklılıklar nedeniyle sistemik ilaçlara cevap verme bakımından zor organlardır (Guardabassi ve ark., 2008).

Kulak anatomik olarak dış (eksterna), orta (media) ve iç (interna) kulak olmak üzere 3 bölümden oluşur ve her bölüm bir diğeriyle ilişki halindedir. Dolayısıyla bir bölümde oluşan olumsuzluk diğer bölümleri de etkiler (Canpolat ve ark., 2022). Otitis eksterna kulak kepçesi de dahil olmak üzere dış kulak kanalının akut ya da kronik seyreden, tekrarlayan veya tekrarlamayan, tek ya da çift taraflı yangısal bir hastalığıdır (Bajwa, 2019; Singh ve ark., 2019; Brame ve Cain, 2021; Leonard ve ark., 2022). Kronik olgular çoğu kez kalıcı veya tekrarlayıcı nitelikte, 3 ay ya da daha uzun süren klinik tablo sergiler. Kronik olgularda kulağı ikincil enfeksiyonlara yatkın hale getiren glandüler hiperplazi, glandüler dilatasyon, epitelyal hiperplazi ve hiperkeratoz gibi değişiklikler gelişir; bu da dış kulak kanalında serumen üretimi, nem ve pH artmasına yol açar (Bajwa, 2019). Orta kulak enfeksiyonu (Otitis media) orta kulak boşluğunun iltihabi hastalığıdır. Bazı köpek ırklarındaki sarkık kulaklar (ventilasyonunun iyi olamaması), Cocker Spaniel’ler de olduğu gibi kulak kanalındaki kıllar veya Basset Hounds’lardaki gibi uzun ve derin kulak kanalı kulağı enfeksiyonlara yatkın hale getirir (Paterson ve Matyskiewicz, 2018; O’Neil ve ark., 2021). Orta kulak enfeksiyonları iç kulağı etkilediğinde daha ileri klinik problemlere yol açar. Öksürme, öğürme, ses kısıklığı, abartılı yutma çabası, vestibüler fonksiyon bozukluğu, Horner sendromu ve laringeal paraliz gelişebilir (Kent ve ark., 2022). Kulak hastalıkları ilerleyici bir özellik gösterdiğinden erken tanı ve tedavi önemlidir. Gecikmiş olguların tedavisi zordur (Canpolat ve ark., 2022).

Göz, yapı ve fonksiyon bakımından oldukça kompleks bir organdır (Kurup ve ark., 2017; Çatalkaya ve ark., 2023). Oküler yüzeyin sağlığı, net görüş ve konfor için hayati öneme sahiptir (Srinivas ve Rao, 2023). Göz doğrudan etki eden faktörler veya sistemik hastalıkların yansması sonucu hastalık gelişebilecek kadar da hassas bir organdır (Şirin ve ark., 2023). Diğer yandan gözün anatomik ve fizyolojik yapısı nedeniyle ihtiva ettiği bariyerler, özellikle de hidrofobik kornea epiteli ilaç penetrasyonu için önemli engeldir. Bu engeller topikal uygulanan ilaçların biyoyararlanımının düşük olmasına neden olur (Agarwal ve Rupenthal, 2023).

Bu derleme makalede köpek ve kedilerde kulak ve göz hastalıklarının nedenleri, tanısı ve topikal ve

sistemik tedavisinde kullanılan ilaçlar hakkında bilgi verilmiştir.

Kulak Hastalıklarının Başlıca Nedenleri

Otitis olgularına neden olan pek çok faktör (Tablo 1) ve etken (Tablo 2) söz konusudur. Bazı ilaçlar da beyindeki nörolojik (koklea siniri) yolları etkileyerek sensörinöral işitme kaybına veya mineral yağ bazlı plastikleştirilmiş hidrokarbon jel otik ilaçlardaki yardımcı maddeler de hafif işitme kaybından sağırlığa kadar varan etkilere yol açarlar (Bajwa, 2019).

Tablo 1. Kedi ve köpeklerde kulak hastalıklarının başlıca nedenleri (Bajwa, 2019; Brame ve Cain, 2021; O’Neill ve ark., 2021; Canpolat ve ark., 2022; Mehmedow ve ark., 2023).

Predispozan faktörler	İrk yatkınlığı ; Labrador Retriever, Golden Retriever, Bulldogs, German Shepherd dog, Cocker Spaniel, Yorkshire terrier ve West Highland White Terrier vb
Tıkayıcı faktörler	Neoplazma, yabancı cisim
Sistemik hastalıklar	Viral üst solunum yolu hastalıkları vb
Bölgeyi irkiltici uygulamalar	Pamuk irkiltisi, irritan merhemler, fazla temizleyici kullanımı vb
İlaçlar	Ototoksik antibiyotikler ve benzeri ilaçlar
Bireysel duyarlılık	
Atopi	
Gıda alerjisi	
Kulağın fazla nemlenmesi	
Fazla serumen üretimi	

Tablo 2. Kedi ve köpeklerde kulak hastalıklarına neden olan başlıca etkenler (Bajwa, 2019; Necula ve ark., 2022).

Bakteriler	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> vb
Virus	Canine Distemper Virusu
Maya	<i>Malassezia pachydermatis</i> (en sık rastlanan)
Mantar	<i>Aspergillus</i>
Parazitler	<i>Otodectes cynotis</i> , Demodex ve Sarcptes

Otitis medianın önemli gelişme nedenleri arasında otitis eksternanın ilerleyici özellik göstererek kulak zarının delinmesine ve enfeksiyonların orta kulağa taşınmasına sebep olmasıdır. Vaktinde müdahale edilmediğinde enfeksiyon iç kulağı da etkileyerek nörolojik belirtilere yol açar (Souza ve ark., 2023). Kedilerde primer otitis media üstaki borusundaki enfeksiyonun kulağa ulaşması neticesinde gelişebilir. Bazen de kronik viral üst solunum yolu hastalıkları enfeksiyona neden olabilir. Kedilerde kulakta sık enfeksiyona sebep olan Streptokok ve

Stafilokokların, zaman zaman da Mycoplasma ve Bordetella gibi etkenlerin görülmesi, olguların solunum yolu bakterilerinden de kaynaklanabileceği düşüncesini güçlendirmektedir (Braim ve Cain, 2021; Vekšins, 2022).

Kulak Hastalıklarının Tanısı

Köpek ve kedilerde periferik vestibüler hastalığın en önemli sebepleri arasında otitis media ve interna sayılmaktadır (Orlandi ve ark., 2020; Mertens ve ark., 2023). Otitis media ve otitis internada görülebilen nistagmus, baş eğme, ataksi gibi klasik periferik vestibüler hastalık belirtileri (Jacobson ve ark., 2023), sitolojik muayene, enfekte bölgeden alınan örnekte bakteri kültürü analizi hastalığın tanısında, tedavi seçeneklerini belirleme ve tedaviye cevapların izlenmesinde yardımcı olur (Choi ve ark., 2018). Bilgisayarlı tomografi (computed tomography-CT) veya manyetik rezonans görüntüleme uygulamaları rutin olmamakla birlikte, özellikle kronik olgularda veya orta kulak rahatsızlıklarının tanısında yardımcı olur (Bajwa, 2019). Köpeklerde dış kulak yolu hastalıklarının belirlenmesi amacıyla video-otoskopik, ultrasonografik ve radyografik metotlar kullanılarak yapılan bir çalışmada video-otoskopik metodun daha iyi olduğu bildirilmiştir (Apaydın ve Hasandayıoğlu, 2018). Zardaki harabiyeti belirlemek amacıyla yapılan timpanometri uygulaması ise köpeklerde kolay değildir (Koch ve ark., 2020).

Kulak Hastalıklarının Tedavisi

Kulak hastalıklarının gelişmesini önlemede tedbirler oldukça önemlidir. Bunun için kliniğe gelen kedi ve köpeklerin kulak da dahil sıkı bir genel muayeneden geçirilmesi erken teşhis ve tedaviye başlama açısından yararlı olur (Jacobson ve ark., 2023).

Kulak enfeksiyonlarında genellikle antibakteriyel, antifungal ve antiinflamatuarlardan oluşan topikal ilaç kombinasyonları uygulanır (Clegg ve ark., 2023). Antiinflamatuvar ilaçlardan glukokortikoidlerin kısa süreli uygulanması kulaktaki ağrı ve şişliği azaltır. Topikal ilaç uygulaması yapmadan önce kulakların temizlenmesi, kulak serumunun azaltılmasına ve topikal uygulanan ilacın etkinliğinin artmasına yardımcı olur. Ayrıca, yıkama işitmede de önemli bir iyileşme sağlar. İlaç uygulama sürecinde tedavide herhangi bir değişiklik gerekip gerekmediği veya iyileşmenin olup olmadığını anlamak için otik sitoloji, palpasyon, otoskopik muayene gibi işlemler yapılmalıdır (Bajwa, 2019).

Kulak hastalıklarında kullanılan temizleyiciler

Kulak temizliği, otoskopik muayeneyi zorlaştıran eksüdat varlığının giderilmesi ve etkili tedavinin gerçekleştirilebilmesi açısından önemlidir. Ayrıca, temizleyicilerle kulak temizliği mikropların, bakteriyel toksinlerin, hücre kalıntılarının, serbest yağ asitlerinin uzaklaştırmasını ve bu şekilde iltihabın azaltılmasını

sağlar. Hatta kimi temizleyiciler antiseptik etkiyle bazen primer tedavi yerini alır (Moog ve ark., 2022). Ancak, sağlıklı kulaklarda kulağın doğal temizleme mekanizmalarını bozma ve mekanik travma yapma gibi olasılıklardan dolayı temizleyiciler pek önerilmez (Brame ve Cain, 2021). Kedilerde de türe özgü hassasiyetten dolayı kulak temizleyicilerinin kullanımında dikkatli olunmalıdır (Nutall, 2020).

Mayalar ve bakteriler üzerinde etkili olan çeşitli temizleyiciler vardır (Moog ve ark., 2022). Bazı klinikçiler temas reaksiyon riskini azaltmak için sadece tuz çözeltilerinin kullanılmasını önerir (Brame ve Cain, 2021). Antiseptik etkili temizleyiciler yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında antibiyotiklerden farklı olarak bunlara karşı direnç gelişme olasılığı daha düşüktür. Ancak, benzalkonyum klorür, klorheksidin, triklosan gibi bazı antiseptiklerin düşük konsantrasyonlarına karşı Gram pozitif ve negatif bakterilerde direnç gelişebildiği bildirilmektedir (Moog ve ark., 2022).

Temizleyici olarak epidermisteki döküntüleri kaldırmaya yarayan seruminolitikler ve serumeni yumuşatan seruminosolvent temizleyiciler kullanılır. Serumeni çözenler kapsamında propilen glikol, lanolin, gliserin, skualen, bütillenmiş hidroksitoluen, kokamidopropil betain ve mineral yağlar bulunur. Bunlar kuru mumsu kalıntıları ve balmumu tıkaçlarını yumuşatarak çıkartılmasında yararlı olur. Dokusat sodyum, kalsiyum sülfosükinat gibi sürfaktan bazlı kulak temizleyicileri ise seboreik kulaklarda ve cerahatli kulaklarda yararlı olur. Çok az seruminolitik veya deterjan aktivitesine sahip olan Tris-EDTA (trometamin- disodyum etilendiamintetraasetik asit dihidrat) (Nutall, 2020; Emery ve ark., 2021) ülserli cerahatli kulaklarda rahatlatıcı etkiye sahiptir. Ayrıca, kulak zarının yırtılmış olduğu durumlarda daha güvenli olarak kabul edilir. Büzücü maddelerden izopropil alkol, borik asit, benzoik asit, salisilik asit, kükürt, alüminyum asetat, asetik asit ve silikon dioksit kanalda epitelyal astarın maserasyonunun önlenmesinde (Nutall, 2020), keza düşük pH'larından dolayı büzüştürücüler ve dimetil sülfoksit (DMSO) potansiyel antiinflamatuvar etkiyle (Núñez ve ark., 2021) p-klorometaksilenol [PCMX], klorheksidin ve ketokonazol gibi antibakteriyel etkinlik göstermekte ve enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesinde yardımcı olmaktadır (Nutall, 2020). Ticari kulak temizleyiciler genellikle %0,15 ketakonazol, Tris EDTA, %0,15 klorheksidin glukonat, %0,2 salisilik asit, dokusat sodyum, PCMX, monosakkarid kompleks (L-ramnoz, D-galaktoz, D-mannoz), %0,02 fitospingozin HCL, polisorb 80, denatüre alkol, propilen glikol, lauret-9, poloksamer 184, biyosakarit Gum-2, imidazolidinil üre, fenoksietanol, potasyum sorbat, sitrik asit veya biyofilmi parçalayıcı olarak N-asetil sistein gibi aktif ve yardımcı maddelerin birkaçını kombine olacak şekilde kapsar (Marignac ve ark., 2019; Emery ve ark., 2021; Mehmedov ve ark., 2023).

Kulak hastalıklarında kullanılan antibakteriyeller

Kulak enfeksiyonlarında farklı antibiyotikler topikal veya sistemik olarak uygulanabilir (Tablo 3). Özellikle otitis eksterna ve *Pseudomonas*'ların neden olduğu otitis

olgularında sistemik etkili antibiyotiklerin kulak kanalı ve lümenine yeterince ulaşamaması nedeniyle (Nutall, 2020) etkene doğrudan ve daha yüksek konsantrasyonda ulaşan topikal ilaç uygulamaları tercih edilir (Clegg ve ark., 2023). Topikal uygulamalarda antibiyotik öncesi kulak yolunun temizlenmesi ilacın etkili şekilde sorunlu bölgeye ulaşmasına yardımcı olur (Núñez ve ark., 2021). Topikal olarak tuz çözeltisi veya Tris-EDTA'da hazırlanan antibiyotikler ve glukokortikoidler

kullanılabilir. Bu şekilde uygulanan gentamisin, florokinolonlar, seftazidim ve deksametazonun ototoksik etki göstermediği belirtilmektedir (Nutall, 2020). Mamafih topikal uygulanan aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkilerine yönelik kayıtlar da vardır (Rosenkrantz, 2015). Bu nedenle aminoglikozid grubu antibiyotikler kullanmadan önce hayvanların böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır (Paterson, 2020).

Tablo 3. Köpek ve kedilerde kulak enfeksiyonlarında kullanılan başlıca sistemik ve lokal etkili antibakteriyeller.

Antibakteriyel Adı	Hazırlanışı/Bulunuş Şekli	Doz, Uygulama Sıklığı	Kaynak
Amoksisilin trihidrat-klavulanat potasyum		22 mg/kg, 12 saatte bir, po	Rosenkrantz, 2015
Amikasin*		15-20 mg/kg, 24 saatte bir, sc	Rosenkrantz, 2015
		50 mg/ml'likten 1ml/kulak, Günde 1 kez, topikal	Nutall, 2020
	50 mg/ml, seyreltmeden veya 1:30 tuzlu suda seyreltilerek	Günde 2 kez, topikal	Jacobson, 2002
Asetik asit %5 (Beyaz sirke)	Suda 1:1-1:3 seyrelt	Günde 1 veya 2 kez, topikal	Jacobson, 2002
Enrofloksasin** (Özellikle Gram negatiflerin neden olduğu otitis media'da topikal uygulama için seçilecek öncelikli antibiyotik ve aminoglikozidlere alternatif)		5-20 mg/kg veya 15-20 mg/kg, 24 saatte bir, po	Rosenkrantz, 2015; Paterson, 2020; Nutall, 2020; Steagall ve ark., 2023
	%2,5'lük enj çözeltisinden tuz çözeltisiyle 1:4 oranında	Topikal	Nutall, 2020
	1ml+9ml tuzlu su+su+enjeksiyonluk deksametazon+Propilen glikol'de	50 mg/ml, Günde 2 kez, Topikal	Jacobson, 2002
	22,7 mg/ml'lik çözeltiden	1 ml/kulak, 24 saatte bir, Topikal	Nutall, 2020
	22,7 mg/ml'lik enjektabl formülasyonundan 1:1-1:4 oranında tuz çözeltisi veya Tris-EDTA ya da enjekte edilebilir deksametazon içinde hazırlanarak	Topikal	Clegg ve ark., 2023
Florfenikol (<i>Staphylococcus</i> için tek ya da antifungal ve kortikosteroidlerle kombine)		Topikal	Steagall ve ark., 2023
Gentamisin (Dirençli <i>Pseudomonas</i> 'lara- <i>P. aeruginosa</i>) ve diğer Gram negatif bakterilere		6-8 mg/kg, sc	Rosenkrantz, 2015
Gümüş sulfadiazin [#]	100 ml suda 0,1 g toz	5-10 mg/kg, Günde 1 kez, sc	Nutall, 2020
		0,5ml/her kulağa, Günde 2 kez, 14 gün	Jacobson, 2002
Karbenisilin*		10-20 mg/kg, 8 saatte bir, iv	Nutall, 2020
Klindamisin		10 mg/kg veya 11 mg/kg, 12 saatte bir, po	Thompson, 2017; Rosenkrantz, 2015
Kloramfenikol	Jenerik ilaç	50 mg/kg, 8 saatte bir	Rosenkrantz, 2015
Klorheksidin %5	Propilen glikolde %1,5'a seyreltilecek,	Günde 2 kez	Jacobson, 2002

Tablo 3. Devamı

Antibakteriyel Adı	Hazırlanışı/Bulunuş Şekli	Doz, Uygulama Sıklığı	Kaynak
Marbofloksasin (Otitis media'da topikal uygulama için seçilecek öncelikli antibiyotik)		2,75-5,5 mg/kg veya 5-10 mg/kg, 24 saatte bir, po	Rosenkrantz, 2015; Thompson, 2017; Nutall, 2020; Steagall ve ark., 2023
	%1 enjek. Çözeltiden tuz çözeltisiyle 1:4 oranında seyrelt	Günde 1 kez, topikal	Nutall, 2020
		20 mg/ml çözeltisinden 1ml/kulak, Günde 1 kez, topikal	Nutall, 2020
Ofloksasin %0,3		0,15-0,3 ml/kulak, Günde 1 kez, topikal	Nutall, 2020
Orbifloksasin		2,75-7,5 mg/kg, 24 saatte bir, po	Rosenkrantz, 2015
Orbifloksasin (Tek veya posakonazol ya da mometazon ile kombine)		Damla	Rosenkrantz, 2015
Ormetoprim-sulfadimetoksin		İlk gün 55 mg/kg, sonra 27 mg/kg 24 saatte bir, po	Rosenkrantz, 2015
Polimiksin B (Gram negatif bakteriler için aminoglikozid ve florokinolonlara alternatif)		Topikal	Steagall ve ark., 2023
Povidon-iyod %10	Suda 1:10-1:50	Yıkama	
Sefaleksim	Jenerik ilaç	22-30 mg/kg, 12 saatte bir	Rosenkrantz, 2015
Seftazidim*		25-50 mg/kg, 8 saatte bir, iv	Rosenkrantz, 2015; Nutall, 2020
Siprofloksasin*		100 mg/ml'likten 1 ml/kulak, 12-24 saatte bir, topikal	Nutall, 2020
	Jenerik ilaç	20 mg/kg, 24 saatte bir %0,2'likten 0,15-0,3 ml/kulak, 24 saatte bir, topikal	Rosenkrantz, 2015 Nutall, 2020
Tikarsilin+Klavulanik asit [‡]		15-25 mg/kg, 8 saatte bir, iv	Paterson, 2020
Tobramisin*	Göz damlasından veya 8 mg/ml'lik enjektabl çözeltiden	0,15-0,3 ml/kulak, Günde 1 kez, topikal	Nutall, 2020
Trimetoprim-sulfametaksazol	Jenerik ilaç	20-30 mg/kg, 12 saatte bir	Rosenkrantz, 2015
Tris-EDTA+Gentamisin	1,2 g EDTA, 6,05 g Tris ve 25 ml beyaz sirke; distile su 1 L; antibiyotikten önce pH'ı 8,0'a ayarlayın, otoklavlayın. Gentamisin 3 mg/ml'ye kadar eklenebilir	2-12 damla, günde 2 kez, 14 gün	Jacobson, 2002

*Hayvanlar için lisanslı değil; **Yüksek dozlar kedilerde retinal hasar ve ardından körlüğe sebep olabilir; # Gümüş sulfadiazin gentamisin ve florokinolonlarla additif etkileşim gösterir; ‡ Çok özel durumlarda kullanımı düşünülebilir.

Orta kulak enfeksiyonlarında, keza kulak kanalının darlığına bağlı uygulama zorlukları, inatçı/kronik otitis veya topikal uygulamaya bağlı istenmeyen reaksiyon riski hallerinde sistemik antibiyotik tedavisi düşünülebilir. Bu amaçla sistemik uygulandığında bölgeye iyi ulaşan (klindamisin ve florokinolonlar vb) ve kültüre göre belirlenen antibiyotiklerin yüksek dozları kullanılır. Ciddi

durumlarda tedavi 6-8 hafta sürdürülür (Nutall, 2020; Nutall, 2023). Çoklu direnç durumlarında tikarsilin disodyum-klavulanat potasyum, imipenem, meropenem veya seftazidim uygulamaları da düşünülebilir. Fakat, bunlar pahalı antibiyotiklerdir (Rosenkrantz, 2015).

Kulak hastalıklarında kullanılan antiparaziter ilaçlar (mantar, maya, uyuz)

Köpek ve kedilerin kulak enfeksiyonlarında mikonazol, klotrimazol ve ekonazol gibi bazı azol (imidazol) türevi antifungaller topikal uygulama için uygundur. Ketokonazol hem oral hem de topikal uygulama için kullanılabilirken, triazollerden flukonazol ve itrakonazol ağızdan kullanılır. İnsanlarda kullanılan posokonazol ise yakın zamanda köpek ve kedilerin kulak enfeksiyonları için formüle edilmiştir (Peano ve ark., 2020; Heuer ve ark., 2024). Klotrimazol (%0,1) *Aspergillus niger*, *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Candida* spp. ve *Malassezia pachydermatis*'e karşı etkilidir. tkisini mantar hücre zarı oluşumuna katılan ergosterol sentezini ve dolayısıyla membran geçirgenliğini bozarak, hücre lizisi yoluyla gösterir (Arisov ve ark., 2020; Peano ve ark., 2020). Ketokonazol (%0,1) kapsayan kulak temizleyicileri *Malassezia* olgularında oldukça etkili bulunmuştur (Gomes ve ark., 2024). Kulak hastalıklarında sistemik antifungal uygulamasının endike olduğu durumlarda ise oral itrakonazol (5 mg/kg/gün) kullanılabilir (Nutall, 2020). Keza, hidrojen peroksit kapsayan temizleyiciler (Gomes ve ark., 2024), antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkili asiklik bir seskiterpen alkol olan farnesol de köpeklerin kulak *Malassezia* olgularında etkili bulunmuştur (Olabode ve ark., 2023).

Otodectes cynotis (kulak uyuzu etkeni) özellikle köpek ve kedilerde dış kulak kanalına yerleşen ve sıklıkla enfeksiyona yatkınlık oluşturan en yaygın paraziter olgulardır. Bunun dışında *Demodex* türleri ve *Otobius megnini* de görülebilir. Tedavide topikal fibronil, selamektin, imidakloprid/moksidektin, keza izoksazolün ilaçlar (afoxolaner, fluralaner, lotilaner ve sarolaner) oldukça etkilidir (Nutall, 2020; Defalque,

2022). İvermektinin %1'lik otik süspansiyonu dört haftalıktan büyük kedilerde kulak akarı (*Otodectes cynotis*) tedavisi için onaylanmıştır (Avcı ve Yıldız, 2023). Otoacariasis (kulak formu) tedavisi için veteriner hekimlikte kullanıma yönelik levofloksasin hemihidrat (%0,3), klotrimazol (%0,1), deksametazon sodyum fosfat (%0,1) ve moksidektin (%0,01) içeren yeni bir ilaç geliştirilmiştir; Otoacariasis'in (veya psoroptik uyuzun kulak formunda) başlangıç aşamasında ilaç 5-7 gün arayla günde 2 kez uygulanmıştır. Otoacariasis (psoroptik uyuz)'in bakteriyel ve / veya fungal komplike durumlarında kulak kanalına günde bir kez, 2-5 damla olacak şekilde 10-14 gün kullanılmış ve olumlu sonuçlar kaydedilmiştir (Arisov ve ark., 2020).

Kulak hastalıklarında kullanılan antiinflamatuvar ilaçlar (Glukokortikoidler ve NSAİİ'lar)

Otitis olgularında glukokortikoidler gibi antiinflamatuvar ilaç uygulamaları ağrı ve şişliğin azaltılması, kulak temizleme ve ilaç uygulamasına uygun ortam sağlama ve biyofilm oluşumunu engelleme açısından yararlıdır (Bajwa, 2019). Bu amaçla glukokortikoidler lokal ya da sistemik olarak kullanılırlar (Tablo 4). Özellikle tekrar eden kronik olgularda tedaviye lokal veya sistemik glukokortikoid uygulaması eklenmelidir (Nuttall, 2023). Ancak, istenmeyen etkilerinden dolayı çok gerekmedikçe glukokortikoid uygulaması uzun süreli yapılmamalıdır (Bajwa, 2019). Prednizolon uzun süreli oral kullanımlarda düşük istenmeyen etkileri nedeniyle kedilerde tercih edilebilecek steroid antiinflamatuvardır (Steagall ve ark., 2023). Çok ciddi olgularda triamsinolon (0,8 mg/kg/gün) veya deksametazon (0,14 mg/kg/gün) kullanılabilir. Ancak, bunların çok güçlü yan etkilerinden dolayı kullanım süresi 14 günü geçmemelidir (Nuttall, 2023).

Tablo 4. Köpek ve kedilerde kulak hastalıklarında kullanılan başlıca glukokortikoidler

Antiinflamatuvar Adı	Kullanım Yolu	Doz, uygulama sıklığı	Kaynak
Betametazon valerat otik merhem (%0,1)	Topikal	İyileşme olduktan sonra uygulama sıklığı en aza indirilir	Sauvé, 2019; Nutall, 2018
Betamezon asetat jel (%0,1)	Topikal	İyileşme olduktan sonra uygulama sıklığı en aza indirilir	Sauvé, 2019; Nutall, 2018
Mometazon furoat (%0,1- %0,22)	Topikal	İyileşme olduktan sonra uygulama sıklığı en aza indirilir	Sauvé, 2019; Nutall, 2018; Heuer ve ark., 2024
Dekzametazon asetat süspansiyon (%0,09)	Topikal	İyileşme olduktan sonra uygulama sıklığı en aza indirilir	Sauvé, 2019; Nutall, 2018
Dekzametazon çözelti (%0,1)	Topikal	İyileşme olduktan sonra uygulama sıklığı en aza indirilir	Sauvé, 2019; Nutall, 2018
Deksametazon	Ağız	0,14 mg/kg/gün, olgu hafifleyene kadar sonra doz azaltılır, en fazla 14 gün kullanılır	Nuttall, 2018; Nutall, 2023

Tablo 4. Devamı.

Antiinflamatuvar Adı	Kullanım Yolu	Doz, uygulama sıklığı	Kaynak
Deksametazon	Damar içi	0,1-0,2 mg/kg, Kulak yıkama sırasında bir kez	Paterson, 2020
Deksametazon depo (3mg/ml)	Enjeksiyon, kulak kanal duvarına vertikal veya horizontal enjeksiyon	0,05 ml, 3 enjeksiyon	Nutall, 2018; Nutall, 2023
Prednizolon asetat süspansiyon (%0,25-%0,5)	Topikal		Sauvé, 2019
Prednizolon	Ağızdan	1-2 mg/kg, 12-24 saatte bir, 1-3 hafta	Paterson, 2020; Nutall, 2018
Metil prednizolon	Ağızdan	0,8-1,8 mg/kg, Günde 1 kez	Paterson, 2020
Triamsinolon asetonid	Ağızdan	0,1-1,8 mg/kg, Günde 1 kez	Paterson, 2020
Triamsinolon	Ağızdan	0,1-0,2 mg/kg/gün veya 0,8 mg/kg/gün dozda, olgu hafifleyene kadar sonra doz azaltılır, en fazla 14 gün kullanılır	Thompson, 2017; Nutall, 2023
Triamsinolon depo (40 mg/ml)	Enjeksiyon, kulak kanal duvarına vertikal veya horizontal enjeksiyon	0,05 ml, 3 enjeksiyon	Nutall, 2018; Nutall, 2023

Kalsinörin inhibitörü ve güçlü bir immun baskılayıcı olan takrolimus (FK506)'un (%0,1) topikal merhem veya çözeltilerinin kulağın hiperplazi ya da iltihaplanma durumlarında kullanımı da yararlı olabilir (Kaya ve ark., 2020; Brame, 2021). Köpeklerin allerjik otitis olgularında antihistaminik olmayan Janus kinaz inhibitörü immunomodülatör oklasitinib de tercih edilen ilaçlar arasındadır (Jasiecka-Mikołajczyk ve ark., 2021; Miller ve ark., 2023; Mwacalimba ve ark., 2023).

Kulak hastalıklarında kullanılan antihistaminikler

Allerjik otitis eksterna, hayvanlardaki allerjinin yaygın, hatta tek belirtisi olarak bildirilmektedir (Miller ve ark., 2023). Allerjik köpeklerde deri ve kulak enfeksiyonları sıklıkla beraber görülür (Mwacalimba ve ark., 2023). Allerjik köpeklerin yarısından fazlasında, kedilerin ise %20'sinde otitis eksterna söz konusu olmaktadır (Miller ve ark., 2023; Mwacalimba ve ark., 2023). Bir ev kedisinde uyuzla birlikte *Otodectes synotis*, bakteri ve *Malassezia* komlikasyonuna bağlı gelişen otitis eksterna olgusunda diğer tedavilere ek olarak semptomatik tedavi amacıyla difenhidramin başlangıçta 1 mg/kg (im), daha sonra ise kaşıntıyı gidermek amacıyla günde 2 kez, 7 gün, 2 mg/kg dozda uygulanmıştır (Permana ve ark., 2023).

Spesifik kulak problemlerinde kullanılan ilaçlar

Beta hemolitik streptokoklar tarafından sentezlenen streptokinaz plazminojenle birleşerek plazmine dönüşmesine neden olur. Kan pıhtısı ve fibrin eritici etkisi vardır. Otitis eksterna ve kulak hematomu tedavisinde uygulama bulur (Özdemir Kütahya ve Traş, 2019).

Kulak hastalıklarında fitoterapötikler

İnsanlar var olduklarından beri hem kendi hem de hayvanlarının tedavisinde doğal kaynakları kullanmışlardır (Yanar, 2022). Özellikle küresel ölçekte antibiyotik direncinin giderek büyüyen bir sorun olması insanları alternatif uygulamalara yönlendirmiştir. Tedavi edici doğal kaynakların, keza alternatif tıbbi uygulamaların başında yer alan bitkiler en yaygın olarak köpek ve kedilerde kullanılmaktadır (Tamminen ve ark., 2018). Kutsal Fesleğen yağı, Karvakrol, Tarçın yağı, Kekik yağı, Sandal ağacı yağı, Çay ağacı yağı, Paçuli yağı, Sitral, Ajowan yağı, Limon otu yağı, Guggul yağı, Hint dikenli dişbudak gibi çeşitli bitisel ürünler kulak enfeksiyonlarında antibakteriyel etkinlikleri yönünden değerlendirilmiş ve bunların içinden Kekik yağı ve Ajowan yağının kulak damlası formülasyonlarında antibiyotiklere alternatif olma potansiyelinin oldukça yüksek olduğu (Singh ve ark., 2019), keza ada çayı (*Salvia officinalis* – sage), mayıs papatyasının (*Matricaria chamomilla* – Chamomile) köpeklerde otitis eksterna tedavisinde için umut verici olduğu bulunmuştur (Tresch ve ark., 2019). Ancak uygun formülasyonlarının geliştirilmesi için ileri çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır (Singh ve ark., 2019).

Kulak hastalıklarında homeopatikler

1796 yılında Almanya'da Hahnemann hayvan, bitki ve mineral kökenli ilaçların hastalıklı organizmalarda minimum dozlarda kullanılmasını "Homeopati" olarak tanımlamıştır (Valle ve ark., 2022). Homeopati konusu ve uygulamaları modern tıpla çatışma halinde olmakla birlikte savunucuları da bulunmaktadır (Grams, 2019). Valle ve ark. (2022) 10 yaşında ve 18 kg ağırlığında melez bir köpekte tekrarlayan kulak hematoma karşı

Arsenicum album D9, 1 ampül 1,1mL, günde bir kez, deri altı, 15 gün; *Arnica montana* D6 + *Rhus tox* D35 aynı ampül içinde, günde bir kez, deri altı, 15 gün; *Belis perenis* alkol %10, 3 damla, ağızdan günde bir kez, 30 gün homeopatik olarak kullanmışlar ve etkili olarak bulmuşlardır. Onüç yaşında 39 kg ağırlığında erkek bir Labrador köpekteki kulak hematomu tedavisinde ise *Arnica montana* 6C ve *Hamamelis virginica* 200C 04 damlalarının her biri önce 8 gün boyunca günde iki kez ve ardından *Arnica montana* 6C'nin 7 gün boyunca günde iki kez, *Hamamelis virginiana* 200C'nin ise 7 gün boyunca günde bir kez uygulanması ile olgunun iyileştiği bildirilmiştir (Makker ve ark., 2021).

Göz hastalıklarının nedenleri

Köpek ve kedilerde göz hastalıkları ya doğuştan ya da enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar gibi etkenlere bağlı olarak sonradan gelişebilir (Uzunlu ve ark., 2020). Kedi ve köpeklerde gözlerde en sık keratokonjunktivitis, bunu takiben azalan oranlarda köpeklerde korneal fibrozis, kontralateral göz, entropion, cherry eyes (kiraz gözler, üçüncü göz kapağı sarkması), Lagofthalmos, monocus olguları görülmektedir (Uzunlu ve ark., 2020; Verdenius ve ark., 2024). Ayrıca, göze göç edebilen *Toxocara cati* (*T. mystax*), *Thelezia californiensis*, *T. callipaeda*, *Dirofilaria immitis*, *Onchocerca lupi*, *T. Cruzi*, *T. Congolense*, *Lesihmania infantum*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Hepatozoon americanum*, riketsiyalar, artropodlardan *Demodex* türleri, *Oestrus ovis*, *Hypoderma* türleri, *Calliphoridae* ve *Sarcophagidae* ailesindeki diğer artropod grubundaki sinekler gibi parazitler de doğrudan veya göçleri esnasında göz tabakalarına önemli ölçüde zarar verebilmektedir. Bu parazitlere bağlı olarak konjonktivit, keratit, üveit, hatta körlüğe kadar giden durumlar gelişebilir (Yaşar ve Dik, 2022). Köpeklerde immun aracılı göz hastalıklarının da sıklıkla görülebildiği, bunların başlıcalarının Uveodermatolojik sendrom / Vogt-Koyanagi-Harada benzeri sendrom, Alerjik/immun-aracılı konjunktivitisler, Kanin niktians plazmasitik konjunktivitis / Plaz-moma, Kronik superfisiyal keratit / pannus / Überreiter sendromu / dejeneratif pannus, Keratokonjunktivitis sikka / Kuru göz sendromu (KCS), Süperfisiyel punktat keratit, Enfeksiyöz kanin hepatitis / blue eye (mavi göz) sendromu, uveitis, episkleritis ve skleritis olduğu bildirilmiştir (Ergin ve Çetin, 2022).

Göz hastalıklarının tanısı

Köpek ve kedilerde tam bir oftalmik muayenede stresi azaltmak için testler arasında 10 dakikalık bir ara verilmesi yararlı olur. Bu şekilde göz içi basıncı (tonometri), göz kırpma hızı, palpebral fissür uzunluğu (PNL), korneal dokunma hissi (CTS), Schirmer gözyaşı testi (nazolakrimal refleksiz; STT-1, NL-STT-1 ve topikal anestezili; STT-2, NL-STT-2), gözyaşı fern testi, şerit meniskometri testi (SMT), gözyaşı filmi kırılma

zamani (TFBUT) ve korneanın noktalı floresan boyaması (PFS) gibi bir seri test uygulanabilir (Stiles ve Kimmitt, 2016; Sebbag ve ark., 2022). Ultrasonografik göz muayenesi hayvanlarda genel anestezi gerektirmemesi, nispeten kolay ve ucuz olması, ek uygulamalara gerek kalmadan başlangıç prognozunu belirlenmesi açısından yararlıdır (Cho, 2021). Son yıllarda enfeksiyöz göz hastalıklarının tespitinde Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) testleri de kullanılmaktadır (Sugita ve ark., 2023).

Göz hastalıklarının tedavisi

Gözlerdeki katarakt, entropion, ektropion gibi hastalıkların tedavisi çoğunlukla cerrahi şekildedir. Yardımcı ilaçlar olarak katarakta olduğu gibi arjinin aminoasiti, Vit D3 gibi uygulamalar yapılabilmektedir. Bunun dışında daha spesifik olgularda sempatomimetikler, parasempatomimetikler gibi diğer sistem ilaçları da kullanılabilir (Alsaad, 2021). Veteriner hekimlikte oftalmik ilaçlar gözdeki inflamasyon, korneal ülser, glakom ve keratokonjunktivitis gibi olguların tedavisi için yaygın şekilde kullanılır (da Silva ve ark., 2021). Göz hastalıklarında ilaçlar çözelti, süspanسیون, merhem, jel veya enjeksiyonlar şeklinde tatbik edilir (Yavuz ve ark., 2020; James-Jenks ve Pinard, 2023). Uygulama kolaylığı, sistemik uygulananlara göre istenmeyen etkilerin daha az görülmesi gibi sebeplerle topikal ilaç uygulamaları daha çok tercih edilir. Ancak, bazen topikal uygulanan ilaçların sistemik yan etkileri görülebilmektedir (James-Jenks ve Pinard, 2023). Diğer yandan hayvan türlerinde göz yapılarındaki anatomik ve fizyolojik farklılıklar, ilaç fiyatlarının pahalılığı, hayvan sahibinin uygulamada zorlanması, tatbik edilen ilacın göz kırpması gibi hareketlerle dışarı atılması gibi faktörler topikal uygulamalarda karşılaşılan sorunlardır. Son zamanlarda geliştirilen modifiye salınımlı ilaç taşıyıcı sistemlerle hazırlanan oftalmik ilaçlar ilacın gözdeki etki ve süresini artırmak, uygulama sayısını azaltmak avantajlar sağlar. Ancak uzun etkili oftalmik hidrojel veya merhemlerin de bulanık görme, gözyaşı bezlerini tahriş etme gibi olumsuz etkileri vardır (da Silva ve ark., 2021). Göze uygulanan topikal çözeltiler uygulama sonrası gözyaşı ile karışır. Ortalama bazal gözyaşı hacmi köpeklerde 65 µL, kedilerde 32 µL'dir. Oftalmik ilaçların bir damlasının hacmi ise ortalama 40 µL'dir. Çalışmalar göze fazla hacimli ve kısa zaman aralıklı damla uygulamalarının nazolakrimal drenajı ve gözden ilaç kaçışını artıracaklarını göstermiştir. Bu nedenle bir damlanın iyi nüfus edebilmesi için uygulamalar arasında 5-10 dk bırakılması önerilir (James-Jenks ve Pinard, 2023).

Göz hastalıklarında kullanılan antibakteriyel ilaçlar

Göz hastalıklarında antibiyotikler genellikle kombine halde kullanılır. Korneal ülselerinin tedavisinde gentamisin (%0,3), tobramisin (%0,3), vankomisin (% 5) veya neomisin, basitrasin ve polimiksin B'nin üçlü kombinasyonları topikal amaç için uygun

bulunmaktadır (Mamachan ve ark., 2023). Komplike olmayan korneal ülser olgularında da ofloksasin veya neomisin, polimiksin ve gramisidin üçlü kombinasyonu klinik tabloya göre günde 2 saatten 6 saate varan sıklıkta kullanılabilirliği bildirilmektedir. Keza derin ülseratif olgularda topikal %0,3'lük siprofloksasin yararlı olur (Yavuz ve ark., 2020). Gentamisin'in göz damlaları köpek ve kedilerde göz ameliyatlarından sonra günde 3 kez ve 1 hafta boyunca kullanılır (Alsaad, 2021). Sistemik etkili antibiyotiklerden doksisisiklin lakrimal bez tarafından aktif olarak salgılandığı ve göz dokusunda istenen konsantrasyona ulaşabildiği için ağızdan kullanılabilir (Kurup ve ark., 2017). Keratomalazi olgularında ağızdan doksisisiklin uygulamasının inflamasyonu azaltma, kollajenaz aktivitesinin inhibe etme ve kornea iyileşmesini artırma gibi yararlı etkileri bildirilmiştir (Mamachan ve ark., 2023). Kloramfenikol aplastik anemi yapması nedeniyle gıda değeri olan hayvanlarda kullanımı yasaklanmış bir antibiyotiktir. Kloramfenikol göze topikal uygulandığında korneayı pek tahriş etmeyen, konjonktiva ve aköz hümöre iyi nüfuz eden, geniş etki spektrumlu, ucuz olan ve eskiden insanlarda damla şeklinde kullanılmış bir antibiyotiktir. Ancak topikal uygulamalarda bile aplastik anemi geliştirebilmesi sebebiyle bu şekilde kullanımları önemli ölçüde sınırlanmıştır. Bazı araştırmacılar ise aplastik anemi riskinde artış olmayacak hastalarda veya yaşlı köpeklerde basit konjonktivit olgularında kloramfenikolün kullanılabilirliğini ileri sürmektedir (Andaluz-Scher ve Medow, 2020). Walter ve ark. (2023) tarafından yapılan bir çalışmada *Staphylococcus* (S.) *pseudintermedius* (n = 20), *Streptococcus* (St.) *canis* (n = 10) ve *Pseudomonas* (P.) *aeruginosa* izolatlarına karşı N-asetil sistein (NAC)'in köpek ve kedilerdeki infeksiyöz keratit olgularında antibakteriyel etkisi belirlenmiştir.

Antibiyotik uygulamalarıyla ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda direnç geliştiğine dair kayıtlar bulunmaktadır; köpek ve kedi kornea stromal ülserasyonlarında yapılan bir çalışmada en yaygın belirlenen bakteriler olan *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Pseudomonas* türlerinin köpeklerde kloramfenikole (% 51,7), ardından polimiksin B (23,3), gentamisin (% 21,0), fusidik asit (% 7,0), ofloksasin (% 4,2), trimetoprim (% 2,8), tetrasiklinler (% 2,8), neomisin (% 1,4) ve oksasilin (%0,7) karşı direnç geliştirdikleri bildirilmiştir (Verdenius ve ark., 2024).

Göz hastalıklarında kullanılan antiviraller

Kedi ve köpeklerde viral enfeksiyonlara bağlı göz enfeksiyonları gelişebilir (Şirin ve ark., 2023). Kedilerde *feline herpesvirus* type-1 (FHV-1), *feline calicivirus* (FCV), *Chlamydia felis*, *Mycoplasma* spp. ve *Bordetella bronchiseptica* olgularına bağlı konjonktivit ve göz yaşı akıntısı bildirilmiştir. Kedilerde infeksiyöz oküler yüzey enfeksiyonlarında famsiklovir (40-90 mg/kg, po, günde 3 kez), sidofovir (%0,5, topikal, günde 2 kez, 10 gün), gansiklovir (%0,15, topikal, günde 3 kez,

1 hafta), interferon (insan rekombinant IFN α 10-100 IU/ml veya feline IFN ω 10.000 IU, 12 saatte bir, po), L-lizin gibi antiviral etkili maddelerin kullanımı bildirilmiştir (Fontenelle ve ark., 2008; Thomasy ve Maggs, 2016; Thomasy ve ark., 2016; Ledbetter ve ark., 2022; Lewin ve ark., 2023).

Göz hastalıklarında kullanılan antiinflamatuvar ilaçlar (Kortikosteroidler, NSAİİ'lar ve Kalsinörin İnhibitörleri)

Oküler yüzeyel inflamasyonlarda kortikosteroidler ve NSAİİ'ler çoğunlukla topikal olarak kullanılır (Robert ve ark., 2021). Güçlü (deksametazon fosfat) ve/veya korneaya iyi nüfuz eden (prednizolon asetat) topikal steroidler, oküler yüzey bozukluklarını ve intraoküler bozuklukları tedavi etmek için tercih edilir (Steagall ve ark., 2023). Metilprednizolon veya triamsinolon retrobulbar enjeksiyon şeklinde travmatik proptozis olgularının tedavisinde (5-7 gün) kullanılabilir (Yavuz ve ark., 2020). Ancak, korneal ülserlerde kortikosteroidlerin, hatta steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) topikal kullanılmasının infeksiyonlara yatkınlık yapma, herpetik olguları alevlendirme, iyileşmeyi geciktirme gibi nedenlerle sakıncalı olacağı bildirilmektedir (Roberts ve ark., 2021; Mamachan ve ark., 2023). Ancak, karprofen (2,2 mg/kg, 12 saatte bir, 7 gün) gibi NSAİİ'lerin ağızdan uygulanmasının konakçı dokusu tarafından üretilen kollajenazlar ve proteazları kontrol edebilmesi nedeniyle hayvanlarda kornea ülserlerinin tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (Kang ve ark., 2020; Mamachan ve ark., 2023). Bununla birlikte NSAİİ'lerin veteriner preparatlarının olmaması veya eksikliği nedeniyle etiket dışı insan ilaçlarının kullanımı söz konusu olacaktır. Bu amaçla %0,1 diklofenak sodyum (1 damla/4 kez/gün/bir göze, 7 gün), %0,5 ketorolak trometamin ve %0,03 flurbiprofen kullanılabilir (Robert ve ark., 2021). Ancak, veteriner oftalmolojide flurbiprofen, diklofenak ve fluniksine megluminin topikal veya sistemik kullanımlarının göziçi basıncını artırabileceği bildirilmektedir.

Topikal uygulanan hem Siklosporin A hem de takrolimus (%0,02), T hücreli proliferasyonunu geri dönüşümlü olarak inhibe eden kalsinörin inhibitörleridir (Kurup ve ark., 2017; Cury ve ark., 2023). Köpek ve kedilerde kuru göz sendromu veya keratokonjonktivitis tedavisinde %0,2-%2 siklosporin veya %0,03 takrolimus kapsayan hidrojeller kullanılır (da Silva ve ark., 2021).

Göz hastalıklarında kullanılan parasempatomimetikler (Kolinerjikler, Kolinesteraz İnhibitörleri)

Aköz humor akışını artırarak göz içi basıncı düşürmek amacıyla glokomda kullanılırlar (Kurup ve ark., 2017; Alsaad, 2021). Kolinerjiklerden karbakol - 0,75%-3%, Pilokarpin - 20, 40 inserts, %4 Pilokarpin HCl Jel; %0,25-%10 Pilokarpin HCl, kolinesteraz

inhibitörlerinden %0,25-%0,5 fizostigmin, %0,25-%0,5 demerkarium bromür, %0,03, %0,06, %0,125, %0,25 ekotiyofat iyodür bu gruba örnektir (Alsaad, 2021).

Göz hastalıklarında kullanılan parasempatolitikler (Midriyatikler ve Sikloplejiler)

Atropin (%1) kedi ve köpeklerin göz muayenelerinde midriyatik etki için kullanılır; uygulamadan 45 dk- 1 saat sonra etki gelişir ve köpeklerde 90-120 saat, kedilerde 60 saat etki sürer (Mood ve ark., 2019). Son zamanlarda diğer bir antimuskarinik etkili ilaç olan, hızlı etkili (20 dk) ve etki süresi kısa (2-4 saat) tropikamid (%1) göz içi muayenelerde tercih edilmektedir (Mood ve ark., 2019; Mironovich ve ark., 2022). Düz kaslardaki kolinerjik reseptörleri bloke eden siklopentolat (%1) köpek ve kedilerde atropin gibi uzun bir etki süresine sahiptir. Gözbebeği boyutu köpeklerde uygulamadan 12 saat, kedilerde ise 2 saat sonra maksimuma ulaşır (Mood ve ark., 2019). Korneal sinir stimülasyonuna bağlı ağrı ve refleks üveitin giderilmesinde günde üç kez %1'lik atropin uygulanmasının yararlı olacağı belirtilmektedir (Mamachan ve ark., 2023). Ancak, atropin üveit tedavisinde yararlı olmakla birlikte üveitle ilişkili glokomda sakıncalıdır (Gayathri ve ark., 2021).

Göz hastalıklarında kullanılan sempatomimetikler (Selektif α 2-adrenerjik agonistler)

Glokomda aköz humor üretimini azaltmak için kullanılır. Dipivefrin HCl (%0,1) (Günde 2 kez) (Yavuz ve ark., 2020; Alsaad, 2021), Epinephrine borate (%0,5, %1, %2), Epinephrine HCl (%0,5, %1, %2) glokom tedavisinde kullanılabilir (Alsaad, 2021).

Göz hastalıklarında kullanılan sempatotitikler (Beta adrenerjik bloke ediciler)

Glokomda aköz humor üretimini azaltmak için kullanılır (Kurup ve ark., 2017). Betaksolol HCL (%0,25, %0,5), Carteolol HCL (%1), Levobunolol HCL (%0,25, %0,5), Metipranolol (%0,3), Timolol hemihidrat (%0,25, %0,5), Timolol maleat (%0,25, %0,5) bu gruba örnektir (Alsaad, 2021). Timolol maleat (%0,25, %0,5) 8-12 saatte bir kullanılır (Zävoi ve Enache, 2021).

Göz hastalıklarında kullanılan ozmotik, hiperozmotik maddeler

Ozmotik diüretiklerden mannitol akut konjestif glakomda %20 çözeltisi 1-1,5 g/kg, iv, 20 dk dan uzun sürede yavaş yavaş olacak şekilde (Zävoi ve Enache, 2021) veya %5-20'likten 0,5-2 g/kg, iv, 30-60dk/6 saat olacak şekilde uygulanır. Keza gliserin % 50, 1-2 ml/kg. p.o., dozda glokom tedavisinde kullanılabilir, gerekirse tekrar edilir (Gayathri ve ark., 2021).

Göz hastalıklarında kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri

Karbonik anhidraz inhibitörleri glokomda aköz humor

üretimini azaltmak için kullanılır (Kurup ve ark., 2017). Brinzolamid %1'lik, dorzolamid %2'lik çözeltisinden 8-12 saatte bir topikal uygulanır (Zävoi ve Enache, 2021; Casson, 2022). Keza profilaktik olarak diklorfenamid 5 mg/kg dozda ağızdan, günde 2 kez (Alsaad, 2021; Gayathri ve ark., 2021), asetazolamid 10 mg/kg dozda ağızdan, günde 2 kez glokom için kullanılabilir (Alsaad, 2021).

Göz hastalıklarında kullanılan prostaglandin analogları

Aköz humor akışını artırarak göz içi basıncı düşürmek amacıyla glokomda kullanılırlar (Kurup ve ark., 2017). Latanoprost %0,005'lik, travoprost %0,004'lük ve bimatoprost %0,03'lük çözeltilerinden 12-24 saatte bir uygulanır (cevap görülene kadar 6-8 saatte bire çıkarılabilir) (Zävoi ve Enache, 2021).

Göz hastalıklarında kullanılan suni göz yaşı

Köpeklerin Keratokonjunktivitis Sicca (KCS) olgusunda kullanılırlar. Lakrimomimetikler ve lakrimostimulantlar şeklinde kullanılırlar. Lakrimomimetikler veya oküler lubrikantlar (yağlayıcılar) buharlaşma yoluyla kaybı azaltmak ve oküler nemin korunmasını sağlayarak gözyaşı filmi stabilitesini artırır. Lakrimomimetikler elektrolitler, sülfektanlar ve viskosite maddeleri içeren hipotonik veya izotonik tampon çözeltilerden oluşurlar. Suni gözyaşında bulunan viskosite maddeleri arasında karboksimetil selüloz, polivinil alkol, polietilen glikol, propilen glikol ve hidroksipropil guar bulunur. Hidroksipropil guar polietilen glikol 400, propilen glikol, sorbitol ve borat ile kombine halde kullanılır. KCS olgularında immun nedenli olguyu tedavi etmek için kolinerjik veya immunomodülatör etkili lakrimostimulantlar kullanılır. Siklosporin (%0,2, %1, %2) immunosüresant bir maddedir ve topikal uygulanır (Cury ve ark., 2023).

Göz hastalıklarında kullanılan cross-linked hyaluronan

Hücre dışı matrisin ana bileşenlerinden biri olan hyaluronik asit (HA) doku onarımı ile ilgili biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. HA pek çok avantajlarından dolayı eklem lubrikasyonu ve oküler tedavilerde kullanılmaktadır. Son zamanlarda doku onarım alanında kullanılmak üzere özellikleri güçlendirilmiş HA türevleri sentezlenmiştir (López-Ruiz ve ark., 2019). Bunlardan biri olan çapraz bağlı hyaluronan (REMEND™) kornea onarım damlası olarak köpek ve kedilerde akut, travmaya bağlı, enfekte olmayan kornea ülserlerini 48 saat gibi kısa bir sürede iyileştirmektedir (Kurup ve ark., 2017).

Göz hastalıklarında kullanılan antiparaziter ilaçlar (Antifungaller, antiprotozoerler, antelmentikler)

Histoplasmosis kedilerde cryptococcosis'dan sonra en

sık görülen mantar enfeksiyonudur. Köpeklere göre kedilerde daha sık göz enfeksiyonlarına neden olur. Köpeklerde nadir olmakla birlikte aspergillosis, aspergillosis, geotrichosis, pseudallescheriasis ve candidiasis olgularına bağlı retinal problemler bildirilmiştir (Beckwith-Cohen ve Petersen-Jones, 2024). Veteriner oftalmolojisinde kullanılan antifungal ilaçların başlıcaları polienler, azoller, alilaminler, lipopeptidler ve pirimidinlerdir (Kurup ve ark., 2017). Ancak, Brezilya'da kedilerde Aspergillus ve Scopulariopsis tarafından oluşturulan sino-orbital fungal olgular için sistemik itrakonazol ve amfoterisin B ile topikal klotrimazol tedavisinden olumlu sonuç alınamamıştır (Costa ve ark., 2019). Köpeklerde yapılan bir çalışmada ise en sık rastlanan Aspergillus spp. ve Candida spp fungal etkenlerin flukonazol, vorikonazol ve mikonazole karşı hassasiyet gösterdiği bildirilmiştir (Das ve ark., 2019).

Thelazia callipaeda gibi göz kurtlarının tedavisinde ivermektin 0,2 mg/kg ca, sc veya, milbemisim oksim 0,5mg/kg dozda ve afoksalaner 2,5 mg/kg dozda kullanılır (Alsaad, 2021).

Muayene/işlem amaçlı göze uygulanan lokal anestezikler

Gözün yapısı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi için göz küresi ve onunla ilişkili yapıların muayenesi önemlidir. Göz travmaları, göz kapağı yırtılmaları, kornea ülserleri, göz yabancı cisimleri gibi akut ağrılı süreçlerde, yabancı cisim çıkarılması, intrakameral ve subkonjonktival enjeksiyonlar ve cerrahi prosedürler gerek hayvanı rahatlatmak, gerekse veteriner hekime yardımcı olmak amacıyla lokal anestezikler kullanılır (Luz ve ark., 2021; Faghihi ve ark., 2022). Tetrakain(%0,5) ve oksibuprokain en yaygın kullanılan topikal anesteziklerdir. Tetrakainin etkisi 15 sn'de başlar ve 50 dk sürer (Faghihi ve ark., 2022). Oksibuprokain, benoksinat (hidroklorür tuzu) olarak da bilinir (Lelescu, 2020). Oksibuprokain Schimer testi için %0,4'lük göz damlası şeklinde kullanılır (Lelescu, 2020; El-Kasapy, 2023). Diğer kullanılan bir anestezik olan bupivakainin etkisi 360-600 dk sürmektedir (Luz ve ark., 2021). Ancak, insanlarda olduğu gibi köpeklerde de tetrakainin konjonktival hiperemi, kemozis ve oküler rahatsızlık gibi istenmeyen etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Faghihi ve ark., 2022). Veteriner oftalmolojide yeterli analjezi ve akinezi sağlamak için lokoregional anesteziye de sıklıkla başvurulur. Günümüzde topikal oftalmik anestezi için en yaygın kullanılan iki lokal anestezik Proksimetakain hidroklorür (proparakain) (%0,5) ve tetrakaindir (%1) ve bunlar arasında da en yaygın kullanılanı proparakaindir (Mironovich ve ark., 2022). Luz ve ark. (2021) köpeklerde bupivakain ve ropivakainin aurikülopalpebral blokta etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada her ikisinde 240 dk göz kapağı akinezisi oluşturduğu, gözyaşı üretimi, göz içi basıncı ve tikanıklık sonrası gözyaşı kırılma süresi gibi oküler fizyolojik parametreleri değiştirmedikleri bildirilmiştir.

Kedilerde %0,5 proparakain, %0,5 proksimetakain, %0,5 tetrakain ve %0,4 oksibuprokain kullanılır; anestezi ilaç normal bir kedinin gözüne damlatıldığında yaklaşık 30 sn'de korneal anestezi oluşturur ve bu 10-20 dk sürer. Konjunktivayı anestezi elde etmek için 30 sn aralıklarla çok sayıda damla gerekebilir. İltihaplı, damarlı korneanın anestezi edilmesi de güç olmaktadır. Anestezi uygulandıktan sonra konjonktival hiperemi görülür ve anesteziklerin sadece test amaçlı kullanılması önerilir. Ağrı kesme gibi amaçlarla tekrarlı kullanımları korneada keratit ve iyileşmesi zor yaralara neden olur (Stiles ve Kimmitt, 2016).

Göz ameliyatlarında kullanılan sedatif ve genel anestezikler

Hayvanlarda tıbbi muayene ve teşhis işlemleri sırasında hayvandaki stresi azaltmak için sedasyon yapılması yaygın bir uygulamadır. Ayrıca, göz cerrahisinde retrobulber ve peribulber anesteziyi kapsayan göz cerrahisi işlemlerinde bölgesel anestezi uygulaması da yaygındır. Genel anestezi standart yöntemlerle yapılır. Kedilerde göz cerrahisi için yapılan bir çalışmada butorfanol (0,2 mg/kg), deksmedetomidin (15 mg/kg) ve midazolamın (0,2 mg/kg) birlikte kas içi kullanılmasıyla sedasyon oluşturulmasını takiben anestezi induksiyonu 2 mg/kg propofolün iv 30-60 sn'de uygulanması ile gerçekleştirilmiştir. Bu süreçlerde göze 30 dk'da bir suni gözyaşı uygulanmıştır. Kedilere glottise püskürtülen 2 mg/kg lidokain uygulanmasından sonra endotrakeal tüp yerleştirilerek anestezi %100 oksijenle birlikte izofluran uygulamasıyla sürdürülmüştür. Peribulber anestezi amacıyla da levobupivakain (1,25 mg/kg, %75'lik) dozda kullanılmıştır. Levobupivakain bupivakaine benzer özelliklere sahip, fakat merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sisteme daha az toksik etkili bir anesteziktir. Nitekim yaşlı insanlarda vitreus ve retinal cerrahide peribulber anestezi için kullanılmıştır (Costa ve ark., 2023). Başka bir çalışmada köpeklerde glokom tedavisi için siklokriyoterapi işleminden önce genel anestezi oluşturmak amacıyla anestezi öncesi 0,05 mg/kg asepromazin ve 0,2 mg/kg metadon, ardından iv propofol ve izofluran uygulaması ve oksijen ile idame yapılmıştır (Ghiggi ve ark., 2023). Köpeklerde kiraz göz olgularının tedavisinde de atropin sülfat (0,04 mg/kg c.a) ile premedikasyonu takiben ksilazin HCL (0,5 mg/kg c.a, im) ve ardından ketamin HCL (5 mg/kg c.a, iv) uygulanarak anestezi oluşturulmuştur (Alsaad, 2021). Ancak, farklı sedatif ve anesteziklerin göz muayenelerinde kullanılmasının göz kapağı refleksinin kaybı ve buna bağlı keratopati, lagoftalmi, gözyaşı filmi stabilitesinin azalması, bazal gözyaşı üretiminin azalması gibi olumsuz yan etkilere sebep olabileceği, Schimer testi için asepromazin ve metadonun köpeklerde birlikte kullanılmasının gözyaşı üretimini azaltabileceği unutulmamalıdır (Giannetto ve ark., 2021).

Gözde hastalıkları tanısında kullanılan boyalar (Floresein, Bengal gülü, Lisamin yeşili)

Klinikte oküler yüzeyin bütünlüğünün değerlendirilmesinde çeşitli testler ve cihazlar kullanılmakla birlikte çoğu göz kliniğinde kolayca bulunabilmesi, basit, ucuz ve hızlı bir şekilde uygulanan bir test aracı olması nedenlerle oküler yüzeyin boyamasında floresein kullanımı hala yaygındır (Srinivas ve Rao, 2023). Suda çözünür bir boya olan floresein (floresein sodyum) boya gözün sadece hidrofilik kısmı olan kornea ve konjonktival stroma tarafından emilir. Uygulamada floresan şeritleri kullanılır. Bu şeritlerin doğrudan korneaya dokundurulması yerine ampuller konjonktivaya dokundurulması ve daha sonra boyanın korneada yayılmasının sağlanması için gözün kırıştırılmasına izin verilmesi önerilir (Stiles ve Kimmitt, 2016). Floreseinin bir türevi olan Rose Bengal (Bengal gülü) de oküler yüzey hasarının tespitinde kullanılır. Ancak, hedeflenmeyen alanları (özellikle zarla ilişkili münislerin bulunmadığı alanları) lekelediği düşünülmektedir. Ayrıca, tahriş, rahatsızlık ve yüzey sitotoksitesisi de bu boyanın kullanımını sınırlandırıcı faktörlerdir. Başka bir boya olan Lisamin yeşili sentetik gıda boyasıdır. Ölü ve dejenere olmuş hücreleri boyamak için yüksek afinite gösterir. Bengal gülüne göre daha iyi tolere edildiği için, ampuller konjonktivanın boyanmasında tercih edilir (Srinivas ve Rao, 2023).

Göz hastalıklarında fitoterapötikler

Aloe vera veteriner hekimlikte çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır. Son zamanlarda oftalmik bozukluklarda konjonktiva, lakrimal kese, kornea ve göz kenarlarının iltihaplarına karşı alternatif bir seçenek olarak kullanılmaktadır (Romero ve ark., 2022). Euphrasia officinalis'in toprak üstü kısmı göz enfeksiyonlarında, Matricaria chamomilla çiçekleri göz enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (Yanar, 2022). Roma döneminde göz hastalıklarının tedavisinde Adamotu (*Mandragora officinarum* L.) göz iltihabı ve göz ağrılarında, Akasya (*Mimosa nilotica* L.) göz hastalıklarında gözün temizliği ve iltihap tedavisinde, Baldıran otu (*Conium maculatum* L.) göz iltihabı ve ağrılarında, Banotu (*Hyoscyamus niger* L.) göz iltihabı, Çuha Çiçeği/Fare Kulağı (*Anagallis arvensis* L.) gözde oluşan zarları dağıtmak ve iltihap tedavisi için, Haşhaş/Afyon (*Papaver somniferum* L.) göz iltihaplarında, Lycium/Teke dikenini 14/Kurt üzümü 15 (*Lycium barbarum* L.) göz ilaçlarına katılarak, Mür ağacı (*Commiphora myrra* L.) göz iltihabı, çıbanı, yarası için göz merhemlerine katılmak üzere, Safran (*Crocus sativus* L.) gözdeki kanlı irinlerde, Sedef Otu (*Ruta graveolens* L.) gözlerdeki film, ağrı, iltihap ve kanı gidermek amacıyla çeşitli bitkilerin kullanıldığı kaydedilmiştir (Yılmaz Kolanç, 2020). *Matricaria chamomilla* çiçekleri kulak ve göz enfeksiyonlarında, keza *Psoroptes cuniculi* akarı tedavisinde (%100 etki),

sarımsak başta *Aspergillus* mantarı olmak üzere genel anlamda kulak hastalıklarında kullanılmaktadır (Yanar, 2022).

SONUÇ

İnsan dostu hayvanlarda hastalıkların tedavisi hayvanın sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için etik bir öneme sahiptir. Ülkeler bazında hayvan refahına yönelik mevzuatlar bulunmakla birlikte, bu mevzuatların işler hale getirilmesi, kulak ve göz hastalıkları yönünden duyarlı ırkların tespit edilerek bunlara gereken hassasiyetin gösterilmesi konularına gereken önem verilmelidir. Bu noktada hayvan sahibinin desteği ve ortak hareket etmesi oldukça önemlidir. Hayvan sahibinin gerekli katkıyı sağlayabilmesi için kulak ve göz hastalıkları konusunda hekime anamnez noktasında yardımcı olabilecek düzeyde bilgi sahibi olması, hayvanını iyi tanması, özellikle kulak hastalıklarında nörolojik belirtilerle seyreden olgularda hayvanının geçmişinde kulak enfeksiyonu olup olmadığı hususlarında yardımcı olması gerekir. Bu uygulamalar hayvan refahının sağlanması yanında hayvanlardaki kulak ve göz enfeksiyonlarıyla geçebilecek zoonotik karakterdeki hastalıklardan hayvanla temas edenleri koruma yönünden de yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Agarwal, P. & Rupenthal, I. D. (2023). Non-aqueous formulations in topical ocular drug delivery – A paradigm shift? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 198, 114867.
- Alsaad, K. M. (2021). A common problems of dog eyes (A Review). *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 14,19-26.
- Andaluz-Scher, L. & Medow, N. B. (2020). Chloramphenicol Eye Drops: An Old Dog in a New House. *American Academy of Ophthalmology*, 127, 1289–1291.
- Apaydın, N. & Hasandayıoğlu, Ö. (2018). Köpeklerde Dış Kulak Yolu Hastalıklarının Video-Otoskopik, Ultrasonografik ve Radyografik Yöntemlerle Belirlenmesi. *Kocatepe Vet J*, 11, 63-69.
- Arisov, M. V., Indyuhova, E. N. & Arisova, G. B. (2020). The use of multicomponent ear drops in the treatment of otitis of various etiologies in animals. *J Adv Vet Anim Res*, 7, 115–126.
- Avcı, B. & Yıldız, K. (2023). Köpek ve Kedide Parazit Hastalıklarının Tedavisinde Makrosiklik Laktonlar. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 14, 88-97.
- Bajwa, J. (2019). Canine otitis externa - Treatment and complications. *CVJ*, 60, 97-99.
- Beckwith-Cohen, B. & Petersen-Jones, S. M. (2024). Manifestations of systemic disease in the retina and fundus of cats and dogs. *Front Vet Sci*, 11, 1337062.
- Brame, B. & Cain, C. (2021). ChroniC otitis in Cats Clinical management of primary, predisposing

- and perpetuating factors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23, 433–446.
- Canpolat, İ., Tanrıseven, M. & Başer, S. (2022). The prevalence of ear diseases in cat and dogs in Kocaeli provinces. *Turkish Journal of Veterinary Research*, 6, 53-60.
- Casson, R. J. (2022). Medical therapy for glaucoma: a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 50, 198-212.
- Cho, J. (2021). Ocular Ultrasound Abnormalities and Optic Nerve Sheath Diameter in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim*, 51, 1295–1314.
- Choi, N., Edginton, H. D., Griffin, C. E. & Angus, J. C. (2018). Comparison of two ear cytological collection techniques in dogs with otitis externa. *Vet Dermatol*, 29, 413–e136.
- Clegg, J., Souza, C. & Brame, B. (2023). Tolerability of Otic Solutions Containing Different Enrofloxacin Concentrations in Dogs with Healthy Ears. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2023, 59, 214–218.
- Costa, F. V. A., Spanemberg, A., Araujo, R., Werner, J. & Ferreiro, L. (2019). Feline Sino-orbital Fungal Infection Caused by *Aspergillus* and *Scopulariopsis*. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47 (Suppl 1), 383.
- Costa, G. L., Leonardi, F., Interlandi, C., Spadola, F., Fisichella, S., Macri, F., Nastasi, B., Macri, D., Ferrantelli, V. & Di Pietro, S. (2023). Levobupivacaine Combined with Cisatracurium in Peribulbar Anaesthesia in Cats Undergoing Corneal and Lens Surgery. *Animals*, 13, 170.
- Cury, L. R. P., de Carvalho, C. M. & Galera, P. D. (2023). Canine keratoconjunctivitis sicca therapeutics: literature review. *R Bras Ci Vet*, 30, 9-18.
- Çatalakaya, E., Ersöz-Kanay, B., Yayla, S., Saylak, N. & Bayat, A. (2023). Evaluation of Eye Diseases Encountered in Cats: A Retrospective Study (2020-2023). *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16, 108-111.
- da Silva, C. F., Almeida, T., de Melo Barbosa, R., Cardoso, J. C., Morsink, M., Souto, E. B. & Severino, P. (2021). New trends in drug delivery systems for veterinary applications. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 9, 15–25.
- Das, S., Mishra, R., Rath, P. K., Mishra, B., Mishra, C. & Behera, S. S. (2019). Antimicrobial Sensitivity Profile of Eye Infection in Dogs. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 8, 505-511.
- Defalque, V. E. (2022). Isoxazolines for treating canine demodicosis, sarcoptic mange (scabies), and lice infestation. *Can Vet J*, 63, 1159–1162.
- El-Kasapy, A. H. (2023). The influence of the different cherry eye surgical intervention on tear production in dogs. *Benha Veterinary Medical Journal*, 45, 51-53.
- Emery, C. B., Outerbridge, C. A., Knych, H. K., Lam, A. T. H., Gomez-Vazquez, J. P. & White, S. D. (2021). Preliminary study of the stability of dexamethasone when added to commercial veterinary ear cleaners over a 90 day period. *Vet Dermatol*, 32, 168–e39.
- Ergin, İ & Çetin, K. G. (2022). Köpeklerde İmmun Aracılı Göz Hastalıkları. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 19, 226-2.
- Faghihi, H., Rajaei, S. M., Ostadhasan, H. & Alagha, H. E. (2022). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24, 185–188.
- Fontenelle, J. P., Powell, C. C., Veir, J. K., Radecki, S. V. & Lappin, M. R. (2008). Effect of topical ophthalmic application of cidofovir on experimentally induced primary ocular feline herpesvirus-1 infection in cats. *Am J Vet Res*, 69, 289-93.
- Gayathri, K., Venugopal, S. K. & Martin, J. (2021). Glaucoma in small animals. In: *Reviews of veterinary research-what next?* Giggin, T., Niyas, E., Sivakumar, A. Editors. United States: Lulu Publication; 2021 pp. 40-58.
- Ghiggi, E., Andrade, M. C. C., Hünning, P. S., Martinez, T., Carneiro, R. K. & Canseco, M. V. D. (2023). Glaucoma in Dogs and Cats - Management with Cyclocryotherapy. *Acta Scientiae Veterinariae*, 51(Suppl 1), 888.
- Giannetto, C., Macri, F., Falcone, A., Giudice, E., Crupi, R., Cicero, L., Cassata, G., Staffieri, F. & Di Pietro, S. (2021). Evaluation of Tear Production as Measured by Schirmer Test I in Dogs after Acepromazine and Acepromazine–Methadone Premedication. *Animals (Basel)*, 11, 3015.
- Grams, N. (2019). Homeopathy-where is the science? *EMBO Reports*, 20, e47761.
- Gomes, R. F., Mace, M. A. M., de Loreto, E. S., Fuentefria, A. M. & Zanette, R. A. (2024). Alternative approaches for treating canine otitis externa caused by *Malassezia pachydermatis*: Review and recommendations. *Pubvet*, 18, e1544.
- Guardabassi L., Houser, G. A., Frank, L. A. & Papich, M. G. (2008). Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats (Chapter 11). In, Guardabassi, L., Jensen L.B., Kruse, H. Editors. *Guide to Antimicrobial use in Animals*. Oxford, Blackwell Publishing; 2008. pp. 182-206.
- Heuer, L., Wilhelm, C., Roy, O., Löhlein, W., Wolf, O. & Zschiesche, E. (2024). Clinical safety and efficacy of a single-dose gentamicin, posaconazole and mometasone furoate otic suspension for treatment of canine otitis externa. *Vet Rec*, 2024, e3955.
- Jacobson, L.S. (2002). Diagnosis and medical treatment of otitis externa in the dog and cat. *Journal of the South African Veterinary Association*, 73, 162-170.
- Jacobson, L. S., Janke, K. J., Kennedy, S. K., Lockwood, G. A., Mackenzie, S. D., Porte, C. D. & Ringwood, P. B. (2023). A Pandora's box in feline medicine: presenting signs and surgical

- outcomes in 58 previously hoarded cats with chronic otitis media-interna. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25,1098612X231197089.
- James-Jenks, E. M. & Pinard, C. L. (2023). Topical Ocular Therapeutics in Small Animals. *Vet Clin Small Anim*, 53, 473–492.
- Jasiecka-Mikołajczyk, A., Jaroszewski, J. J. & Maślanka, T. (2021). Oclacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, Reduces the Frequency of IL-4- and IL-10-, but Not IFN- γ -, Producing Murine CD4+ and CD8+ T Cells and Counteracts the Induction of Type 1 Regulatory T Cells. *Molecules*, 26, 5655.
- Kang, S., Shim, J. & Seo, K. (2020). The association of topical flurbiprofen with the incidence of postoperative glaucoma after phacoemulsification in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 24, 460–468.
- Kasondra, A. K., Joshi, N. H. & Patel, S. S. (2023). Prevention and control of dog and cat diseases in India. *The Pharma Innovation Journal*, 12, 3651-3656.
- Kaya, E., Kayar, A., Dokuzeylül, B. & Or, M. E. (2020). Topikal Takrolimusun Veteriner Dermatolojide Kullanımı. *Cumhuriyet Üniv Sağ Bil Enst Derg*, 5, 28-35.
- Kent, M., Arnold, S. A., Perlini, M., Glass, E. N. & Barber, R. M. (2022). Unilateral Laryngeal Paralysis Secondary to Otitis Media/Interna in Two Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 58, 42–47.
- Koch, S. N., Torres, S. M. F. & Kramek, B. (2020). Patulous Eustachian tube and palatine defect in a Dachshund with chronic unilateral otitis externa and otitis media. *Vet Dermatol*, 31, 240–e53.
- Kurup, K. R., Parikh, P. V., Mahla, J. K. & Ratnu, D. A. (2017). Optimized Ophthalmic: Advances in the Treatment of Ocular Diseases in Animals. *Biomed J Sci & Tech Res*, 1, 1617-1620.
- Ledbetter, E. C., Badanes, Z. I., Chan, R. X., Donohue, L. K., Hayot, N. L., Harman, R. M., Van de Walle, G. R. & Mohammed, H. O. (2022). Comparative Efficacy of Topical Ophthalmic Ganciclovir and Oral Famciclovir in Cats with Experimental Ocular Feline Herpesvirus-1 Epithelial Infection. *J Ocul Pharmacol Ther*, 38, 339-347.
- Lelescu, C. A., Urdă-Cîmpean, A. E., Dumitraș, D. A., Taulescu, M. & Mureșan, C. (2020). Effects of topical application of 0.4% oxybuprocaine hydrochloride ophthalmic solution and 1% ropivacaine hydrochloride on corneal sensitivity in rats. *PLoS ONE*, 15, e0241567.
- Leonard, C., Thiry, D., Taminiau, B., Daube, G. & Fontaine, J. (2022). External Ear Canal Evaluation in Dogs with Chronic Suppurative Otitis Externa: Comparison of Direct Cytology, Bacterial Culture and 16S Amplicon Profiling. *Vet Sci*, 9, 366.
- Lewin, A. C., Hicks, S. K. & Carter, R. T. (2023). A review of evidence-based management of infectious ocular surface disease in shelter-housed domestic cats. *Veterinary Ophthalmology*, 26, 47–58.
- López-Ruiz, E., Jiménez, G., Álvarez de Cienfuegos, L., Antic, C., Sabata, R., Marchal, J. A. & Gálvez-Martín, P. (2019). Advances of hyaluronic acid in stem cell therapy and tissue engineering, including current clinical trials. *Eur Cell Mater*, 37, 186-213.
- Luz, L. da C., Amaral, A. V. C. do, Gummaraes, J. R., Silva, A. C. A., Neves, C. A., Cangussu, L. C. & Reglin, D. (2021). Effects of auriculopalpebral nerve block on ocular parameters in dogs. *Bioscience Journal*, 37, e37073.
- Makker, S. S., Singh, J. & Arora, S. (2021). Homeopathic treatment of aural hematoma in a Labrador dog: A case report. *Indian J Vet Med*, 41, 86-88.
- Mamachanl, M., Manjusha, K. M., Amitha Banu, S., Sharun, K. & Maiti, S. K. (2023). An overview of ulcerative keratitis in Dogs and Cats. *Veterinary Today*, 1, 162 -164.
- Marignac, G., Petit, J. Y., Jamet, J. F., Desquilbet, L., Petit, J. L., Woehrlé, F., Trouchon, T., Fantini, O. & Perrot, S. (2019). Double Blinded, Randomized and Controlled Comparative Study Evaluating the Cleaning Activity of Two Ear Cleaners in Client-Owned Dogs with Spontaneous Otitis Externa. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 9, 67-78.
- Mehmedov, T. N., Vacheva, I. B., & Genova, K. I. (2023). Comparative analysis of different methods of treatment of atopic otitis in dogs. *Zhivotnovadni Nauki*, 60, 58-64 (Bg).
- Mertens, A. M., Schenk, H. C. & Volk, H. A. (2023). Current definition, diagnosis, and treatment of canine and feline idiopathic vestibular syndrome. *Front Vet Sci*, 10,1263976.
- Miller, J., Simpson, A., Bloom, P., Diesel, A., Friedeck, A., Paterson, T., Wisecup, M. & Yu, C-M. (2023). 2023 AAHA Management of Allergic Skin Diseases in Dogs and Cats Guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc*, 59, 255-284.
- Mironovich, M. A., Mitchell, M. S., Liu, C-C., Carter, R. T. & Lewin, A. C. (2022). The effect of topical ophthalmic proparacaine, fluorescein, and tropicamide on subsequent bacterial cultures in healthy dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 25, 44–51.
- Mood, M. A., Rajaei, S. M., Faghihi, H. & Ghiadi, A. (2019). Effect of Topical 1% Cyclopentolate Hydrochloride on Tear Production, Intraocular Pressure, and Pupil Size in Healthy Turkmen Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 75, 25-29.
- Moog, F., Miville, J., Brun, J., Dumitrache, M. O., Amalric, N., Lecru, L.-A., Pressanti, C., Kondratjeva, J., Combarros, D., Fantini, O. &

- Cadiergues, M. C. (2022). Clinical and Microbiological Performances and Effects on Lipid and Cytokine Production of a Ceruminolytic Ear Cleaner in Canine Erythematous Ceruminous Otitis Externa, *Vet Sci*, 9, 185.
- Mwacalimba, K., Hillier, A., Rosenbaum, M., Brennan, C. & Amodie, D. (2023). Diminished antimicrobial drug use in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib. *Front Vet Sci*, 10, 1207582.
- Necula, G. A., Ionita, M. & Mitrea, I. L. (2022). Scientific Works. Series C. Veterinary Medicine, LXVIII, 83-87.
- Núñez, C. R., Ortega, A. F., Cordero, A. M., Waisburd, G. S., Cardenas, R. H. & Márquez, C. L. (2021). Effectiveness of an Otic Cleaner with Detergent and Acidifying Properties in Dogs with External Otitis Effectiveness of an Otic Cleaner with Detergent and Acidifying Properties in Dogs with External Otitis. *World J Vet Sci*, 3, 1014.
- Nuttall, T. (2018). Managing chronic and recurrent otitis externa in dogs. *Veterinary Practice Today*, 6, 23-29.
- Nuttall, T. (2020). Otitis. In: Noli C, Colombo S. Editors. *Feline Dermatology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-29836-4_10
- Nuttall, T. (2023). Managing recurrent otitis externa in dogs: what have we learned and what can we do better? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261, S10-S22.
- Olabode, I. R., Sachivkina, N. P., Kiseleva, E. V. & Shurov, A. I. (2023). Effectiveness of Farnesol for treatment of dog otitis complicated by *Malassezia pachydermatis*. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*, 18, 250-263.
- O'Neill, D. G., Volk, A. V., Soares, T., Church, D. B., Brodbelt, D. C. & Pegram, C. (2021). Frequency and predisposing factors for canine otitis externa in the UK – a primary veterinary care epidemiological view. *Canine Medicine and Genetics*, 8, 1-16.
- Orlandi, R., Gutierrez-Quintana, R., Carletti, B., Cooper, C., Brocal, J., Silva, S. & Gonçalves, R. (2020). Clinical signs, MRI findings and outcome in dogs with peripheral vestibular disease: a retrospective study. *BMC Veterinary Research*, 16, 159.
- Özdemir Kütahya, Z. & Traş, B. (2019). Kedi ve Köpeklerde Antitrombotik İlaçların Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 10, 84-96.
- Paterson, S. & Matyskiewicz, W. (2018). A study to evaluate the primary causes associated with *Pseudomonas* otitis in 60 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 59, 238-242.
- Paterson, S. (2020). Otitis. In: Bruyette, D. Ed. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. USA: Wiley Blackwell; 2020. pp. 1471-1481.
- Paterson, S., Nett, C., Neuber, A., Maddison, J., Ackerman, N., Fitzgerald, R., Noli, C. & Warren, S. (2021). Otitis externa: a roundtable discussion. *Companion Animal*, 26, Sup3, S1-S16.
- Peano, A., Johnson, E., Chiavassa, E., Tizzani, P., Guillot, J. & Pasquetti, M. (2020). Antifungal Resistance Regarding *Malassezia pachydermatis*: Where Are We Now? *J Fungi (Basel)*, 6, 93.
- Permana, I. B. K. I., Soma, I. G. & Batan, I. W. (2023). Otitis externa due to complication of *Otodectes cynotis*, bacteria, and *Malassezia* sp. Accompanied by scabiosis in domestic cat. *Vet Sci Med J*, 5, 232-243.
- Robert, J. K., Meekins, J. M., Roush, J. K. & Rankin, A. J. (2021). Effects of topical instillation of 0.1% diclofenac sodium, 0.5% ketorolac tromethamine, and 0.03% flurbiprofen sodium on corneal sensitivity in ophthalmologically normal cats. *Am J Vet Res*, 82, 81-87.
- Romero, B., Susperregui, J., Sahagún, A. M., Diez, M. J., Fernández, N., García, J. J., López, C., Sierra, M. & Diez, R. (2022). Use of medicinal plants by veterinary practitioners in Spain: A cross-sectional survey. *Front Vet Sci*, 9, 1060738.
- Rosenkrantz, W. (2015). Canine otitis externa – my favorite topical and systemic treatments. NAVC Conference. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20153171178>.
- Sauvé, F. (2019). Use of topical glucocorticoids in veterinary dermatology. *CVJ*, 60, 785-788.
- Sebbag, L. & Sanchez, R. F. (2023). The pandemic of ocular surface disease in brachycephalic dogs: The brachycephalic ocular syndrome. *Veterinary Ophthalmology*, 26, 31-46.
- Sebbag, L., Silva, A. P. S. M., Santos, A. P. B. & Raposo, A. C. S. (2022). An eye on the Shih Tzu dog: Ophthalmic examination findings and ocular surface diagnostics. *Veterinary Ophthalmology*, 26, 59-71.
- Singh, B. R., Pawde, A. M., Singh, S. V., Agri, H., Sinha, D. K., Vinodhkumar, O. R., Zama, M. M. S., Kinjavdekar, P., Amarpal, A. & Saxena, A. C. (2019). Ear Infections in Animals in Bareilly: Common causes and Effective Antimicrobials. *Austin J Vet Sci & Anim Husb*, 3, 1061.
- Souza, C. P., Foss, K. D. & Mascarenhas, M. B. (2023). Otitis media with effusion in two Boston terrier dogs. *Vet Med Sci*, 9, 1069-1073.
- Srinivas, S. P. & Rao, S. K. (2023). Ocular surface staining: Current concepts and techniques. *Indian J Ophthalmol*, 71, 1080-9.
- Steagall, P. V., Pelligand, L., Page, S., Granick, J. L., Allerton, F., Bęczkowski, P. M., Weese, J. S., Hrček, A. K., Queiroga, F. & Guardabassi, L. (2023). The 2023 World Small Animal Veterinary Association (WSAVA): list of essential medicines for cats and dogs. *J Small Anim Pract*, 64, 731-748.
- Stiles, J. & Kimmitt, B. (2016). Eye Examination in the

- cat step-by-step approach and common findings. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, 702–711.
- Sugita, S., Takase, H. & Nakano, S. (2023). Role of Recent PCR Tests for Infectious Ocular Diseases: From Laboratory-Based Studies to the Clinic. *Int J Mol Sci*, 24, 8146.
- Şirin, Ö. Ş., Çetin, M. N. & Neyse, B. (2023). Evaluation of eye diseases in cats and dogs: A retrospective study: 200 cases (2021-2022). *MAE Vet Fak Derg*, 8, 44-49.
- Tamminen, L-M., Emanuelson, U. & Blanco-Penedo, I. (2018). Systematic Review of Phytotherapeutic Treatments for Different Farm Animals Under European Conditions. *Front Vet Sci*, 5, 140.
- Thomasy, S. M. & Maggs, J. A. (2016). Review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1. *Vet Ophthalmol*, 19 Suppl 1(Suppl 1), 119-30.
- Thomasy, S. M., Shull, O., Outerbridge, C. A., Lim, C. C., Freeman, K. S., Strom, A. R., Kass, P. H. & Maggs, D. J. (2016). Oral administration of famciclovir for treatment of spontaneous ocular, respiratory, or dermatologic disease attributed to feline herpesvirus type 1: 59 cases (2006-2013). *J Am Vet Med Assoc*, 1, 249,526-38.
- Thompson, L. (2017). How I Treat Otitis Media/Interna. Today's Veterinary Practice, https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2016/12/TVP-0102_COLUMN_How-I-Treat_AUTHORPDF.pdf.
- Tresch, M., Mevissen, M., Ayrle, H., Melzig, M., Roosje, P. & Walkenhorst, M. (2019). Medicinal plants as therapeutic options for topical treatment in canine dermatology? A systematic review. *BMC Veterinary Research*, 15, 174.
- Uzunlu, E. O., Aras, S., Zamirbekova, N., Akyol, E. T. & Arıcan M. (2020). Kedi ve Köpeklerde Görülen Yaygın Göz Hastalıkları: Retrospektif Çalışma (2018-2019). *Bozok Vet Sci*, 1, 17-22.
- Valle, A. C. V., Valle, M. L. P. V. & Carvalho, A. C. (2022). Recurrent Aural Hematoma In Mixed-Breed Dog Treated With Homeopathy – Case Report. *International Journal of Recent Scientific Research*, 13, 1385-1387.
- Vekšins A (2022). Feline upper respiratory tract disease – Computed tomography and laboratory diagnostic. *Veterinary World*, 15, 1880–1886.
- Verdenius, C. Y., Broens, E. M., Slenter, I. J. M. & Djajadiningrat-Laanen, S. C. (2024). Corneal stromal ulcerations in a referral population of dogs and cats in the Netherlands (2012–2019): Bacterial isolates and antibiotic resistance. *Veterinary Ophthalmology*, 27, 7-16.
- Walter, H., Verspohl, J., Meißner, J. Oltmanns, H. Geks, A. K. & Busse, C. (2023). In Vitro Antimicrobial Activity of N-Acetylcysteine against Pathogens Most Commonly Associated with Infectious Keratitis in Dogs and Cats. *Antibiotics*, 12, 559.
- Yanar, E. (2022). Pet Hayvanlarında Fitoterapi. *Palandöken Journal of Animal Science, Technology and Economics*, 1, 60-67.
- Yaşar, T. Ö. & Dik, B. (2022). Kedi ve Köpeklerde Göze Göç Edebilen Parazitler ve Oküler Belirtileri, Ankara/Turkey Iksad Publications.
- Yavuz, Ü., Yener, K. & Hayat, A. (2020). Eye Cases Requiring Emergency Intervention in Animals. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9, 90-97.
- Yılmaz Kolancı, B. (2020). Roma İmparatorluk Dönemi'nde Göz Hastalıklarının Tedavisinde Kullanılan Bazı Tıbbi Bitkiler. *Gaziantep University Journal of Social Sciences*, 19, 629-64.
- Zăvoi, A. A. & Enache, A. E. (2021). The glaucomas in dogs. *Cluj Vet J*, 26, 3.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Avni CAMGÖZ^{a,*}
Beyza SUVARIKLI ALAN^b
Elif YILMAZ ŞAHİN^c
Vahdettin ALTUNOK^d

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Konya.

ORCID^a: 0000-0003-4284-1476
ORCID^b: 0000-0003-4698-9291
ORCID^c: 0000-0001-7730-393X
ORCID^d: 0000-0002-4076-5492

*Sorumlu Yazar: Arş. Gör. Avni CAMGÖZ
E-Posta: avni.camgoz@selcuk.edu.tr

Geliş Tarihi: 01.06.2024
Kabul Tarihi: 11.10.2024

15 (3): 143-149, 2024
DOI: 10.38137/vftd.1493957

Makale atf

Camgöz, A. ve ark. (2024).
Kardiyovasküler hastalıklarda GGT,
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji
Derneği Bülteni, 15 (3), 143-149. DOI:
10.38137/vftd.1493957.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA GGT

ÖZET. Hem beşeri hekimlikte hem de veteriner hekimlikte hızlı teşhis oldukça önemlidir. Özellikle veteriner hekimlikte hastanın kendini ifade edememesi, hekimleri farklı teşhis metotlarına yönlendirmektedir. Günümüzde hastalıkların teşhisinde ve uygun tedavi protokolünün hazırlanmasında klinik enzimolojiden sıklıkla yararlanılmaktadır. Çeşitli organ hasarları hakkında bilgi sağlayan enzimler konusunda akla ilk gelen karaciğer enzimleridir. Klinikte, Gamma glutamil transferaz (GGT), Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) gibi bazı enzim aktivitelerinden sıklıkla yararlanır. Bu enzimler karaciğer ve safra kanalı hasarlarında oldukça değerlidir. Ek olarak hem AST hem de GGT enzim aktivitelerinin kardiyovasküler hastalıklar gibi hayati önemi bulunan durumlarda da hekimleri teşhise yönlendirebileceği düşüncesi konuyu daha değerli hale getirmektedir. Bu enzim aktivitelerinin karaciğer dışındaki organlarda meydana gelen hasar durumlarında değişmesi araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesinin sadece karaciğer hasarında değil, çeşitli organ hasarlarında ve özellikle kalp hasarlarında kullanılabilirliği fikri giderek artmaktadır. Bu konuda oldukça önem kazanan GGT enzim aktivitesinin kalp hasarındaki konumu hakkında çalışmalar devam etmektedir. Yakın gelecekte GGT enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde rutin olarak kullanılması olasıdır. Bu derlemede, GGT enzim aktivitesi ile diğer karaciğer enzim aktivitelerinin organizmadaki rolü, yaygınlığı, hastalıklarla olan ilişkisi, GGT'nin glutatyon olarak bilinen γ -glutamil-sisteinil-glisin (GSH) metabolizmasına sağladığı katkı, oksidatif stresteki rolü, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ve teşhis aşamasındaki önemi gibi konulara değinilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Göz, ilaç, kedi, köpek, kulak.

GGT IN CARDIOVASCULAR DISEASES

ABSTRACT. Rapid diagnosis is very important both in human medicine and veterinary medicine. Especially in veterinary medicine, the patient's inability to express themselves leads physicians to different diagnostic methods. Today, clinical enzymology is frequently utilized in the diagnosis of diseases and in the preparation of appropriate treatment protocols. When it comes to enzymes that provide information about various organ damage, liver enzymes are the first to come to mind. Some enzyme activities such as Gamma glutamyl transferase (GGT), Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate aminotransferase (AST) are frequently utilized in the clinic. These enzymes are valuable in liver and bile duct damage. In addition, the idea that both AST and GGT enzyme activities can lead physicians to diagnose vital conditions such as cardiovascular diseases makes the subject more valuable. Changes in these enzyme activities in damage conditions occurring in organs other than the liver have attracted the attention of researchers. The idea that GGT enzyme activity can be used not only in liver damage but also in various organ damage and especially in cardiac damage is increasing. Studies on the position of GGT enzyme activity, which has become very important in this regard, in cardiac damage are ongoing. It is likely that in the near future GGT enzyme activity will be routinely used in the diagnosis of cardiovascular diseases. In this review, the role of GGT enzyme activity and other liver enzyme activities in the organism, its prevalence, its relationship with diseases, the contribution of GGT to γ -glutamyl-cysteinyl-glycine (GSH) metabolism known as glutathione, its role in oxidative stress, its relationship with cardiovascular diseases and its importance in the diagnostic stage are discussed.

Keywords: Cat, dog, drug, ear, eye.

GİRİŞ

Basit bir tripeptit olan γ -glutamil-sisteinil-glisin ökaryotik hücrelerin tümünde bulunmaktadır ve hücre metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Serbest radikal kaynaklı oksidan hasara karşı da hücreleri korumaktadır (White ve ark., 1994). γ -glutamil-sisteinil-glisin bulunduğu hücrelerde hem oksidanların hem de elektrofilik bileşiklerin detoksifikasyon reaksiyonlarına katılmaktadır (Lushchak, 2012). Gamma glutamil transferaz ise hücre dışı sıvıdaki GSH'in bileşen amino asitlerine parçalandığı döngüsel reaksiyonların önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Whitfield, 2001).

Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesi karaciğer hastalıklarına duyarlı ancak spesifik olmayan bir gösterge olarak kullanılmakla birlikte (Rosalki, 1975), vücut kitle indeksi, kan glukozu konsantrasyonları, kan basıncı, serum trigliserit ve serum kolesterol arasında olası bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Nyström ve ark., 1988). Elli yıl öncesinde yüksek serum GGT enzim aktivitesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran literatür mevcuttur (Betro ve ark., 1973). İlerleyen yıllarda da GGT enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin değerlendirilmesinde görev aldığı bildirilmiştir (Jiang ve ark., 2013).

KARACİĞER ENZİMLERİ VE GGT

Karaciğer fonksiyon testleri, hepatik inflamasyon, hücre hasar ve obstrüksiyon şiddetini ölçmekte kullanılmaktadır. Alanin aminotransferaz esas olarak karaciğerde bulunmaktadır ve hepatik inflamasyon ve hasar gibi durumlarda yükselmektedir. Aspartat aminotransferaz hem hepatositlerde hem miyokardiyal hücrelerde hem de kas hücrelerinde bulunmaktadır. Miyokardiyal hücre hasarı, hepatik hücre tutulumu ve iskelet kası lifi iltihabı gibi durumlarda serumdaki AST enzim aktivitesi yükselmektedir (Mason ve ark., 2010). Aspartat aminotransferaz ve/veya ALT enzim aktiviteleri yükselmeleri, hepatosellüler hasara işaret etmektedir. Ancak ALT enzim aktivitesi, karaciğer hasarı konusunda AST enzim aktivitesinden daha spesifik bir belirteçtir. Bu nedenle, ALT enzim aktivitesinde bir artış olmadan AST enzim aktivitesindeki bir artış, karaciğer hasarından çok kalp ya da kas hasarını düşündürmektedir (Kwo ve ark., 2017).

İlk zamanlarda gama-glutamil transpeptidaz olarak adlandırılan ve tek bir polipeptit olarak üretilen GGT, 1960'lar ve 1970'lerde bir karaciğer biyokimya testi olarak benimsenmiştir (Whitfield, 2001). Gamma glutamil transferaz'ın molekül ağırlığı 68.000 daltondur ve moleküllerin ağırlıkları 46.000 ve 22.000 dalton olan iki proteinden oluşmaktadır (Mason ve ark., 2010).

Gamma glutamil transferaz tarafından gerçekleştirilen katalitik reaksiyonlar temel olarak üç tiptir. İlk ve işlevsel olarak en önemli transfer reaksiyonu: γ -glutamil amino asit ve sisteinil-glisin

oluşturmak için GSH'den ve diğer γ -glutamil peptidlerden amino asitlere veya küçük peptidlere γ -glutamil kalıntısının transferini içerir. Bu, temel bir transpeptidasyon reaksiyonudur. İkincisi, bir γ -glutamil peptidi oluşturmak için bir substrat molekülünden aynı substratın başka bir molekülüne γ -glutamil kalıntısının aktarılabilirdiği reaksiyonlardır ve buna ototranspeptidasyon adı verilmektedir. Son ve üçüncü olarak γ -glutamil kalıntısının suya transferi reaksiyonudur ve buna hidroliz denilmektedir (Goldberg, 1980).

Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesi, normal dokular arasında ve embriyonik gelişim aşamaları boyunca önemli ölçüde değişmektedir (Whitfield, 2001). Hanigan ve Frierson'un (1996) insan hücrelerinde gerçekleştirdikleri Anti-GGT poliklonal antikorunu ile immünohistokimyasal boyama çalışması sonucunda, GGT'nin belirli hücre tipleriyle sınırlı olduğunu bildirmişlerdir. Biyokimyasal analizde ölçülen yüksek GGT enzim aktivitesi ile uyumlu olarak yapılan bu immünohistokimyasal boyama çalışmasında, GGT-pozitif hücrelerin çoğunluğunun epitel hücreler olduğu; lümen yüzeyine lokalizasyonlu renal proksimal tübül hücreleri ile majör ve minör tükürük bezi epitelininin güçlü immünohistokimyasal boyama gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca karaciğer portal alanlarının yakınındaki hepatositlerde ve pankreasta asiner hücreleri ile beyin-omurilikte, kılcak damarları kaplayan endotelial hücrelerin, erkek üreme sistemindeki birçok hücrenin yüksek aktivitelere GGT immün boyanması gösterdiği ancak dişi üreme sisteminin, erkek üreme sisteminde daha az yoğun GGT-pozitifliğine sahip olduğu bildirilmiştir.

Karaciğer, böbrek ve pankreas serum GGT enzim aktivitesinin olası kaynağı olarak düşünülmektedir (Rosalki, 1975). Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesinin, obezite (Ortega ve ark., 2006), insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (Perry ve ark., 1998) ve bozuk glikoz toleransının bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (Nannipieri ve ark., 2005). Gamma glutamil transferaz, glutamatin gama karboksilik asidi aracılığıyla bağlanan bir glutamil kalıntısını bir akseptöre (amine veya başka bir amino aside), transfer reaksiyonunu katalize etmektedir.



Çok çeşitli bileşikler gama-glutamil donörü veya alıcı olarak katılabilmektedir. Gama-glutamil donörleri arasında en önemli doğal substratın GSH olduğuna inanılmaktadır. İn vivo olarak bulunan diğer bazı bileşikler, antitümör ajanı sisplatin gibi ksenobiyotiklerin GSH konjugatları ve lökotrienler dahil olmak üzere gerekli gama-glutamil yapısına sahiptir ve GGT bunların metabolizmasına katılmaktadır. Alıcılar amino asitler veya peptitlerdir, glisilglisin en aktif ve yaygın olarak kullanılan örnektir

(Whitfield, 2001).

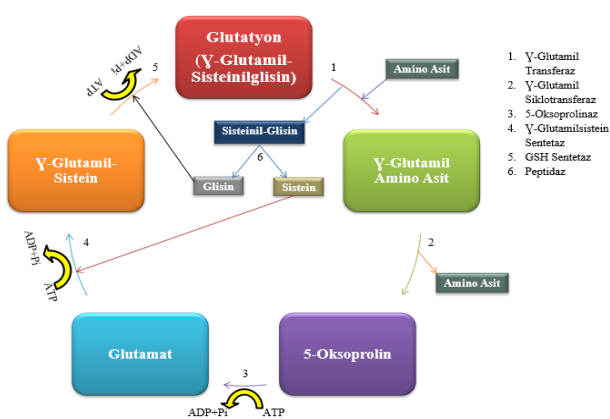
GGT GEN YAPISI

Gamma glutamil transferaz'ın ratlarda tek bir kopya gen tarafından kodlandığı (Pawlak ve ark., 1988), beş farklı promotör tanımlandığı belirtilmektedir (Castellano ve ark., 2013). Uç birleştirme ile bu promotörler potansiyel olarak aynı kodlama bölgesini paylaşan ancak farklı 5' çevrilmemiş bölgeleri olan yedi transkript oluşturur. Bu transkriptlerin dokuya özgü bir şekilde ekspresye edildiği bildirilmektedir (Zhang ve Forman, 2009). Farklı transkriptler aynı kodlama dizisini paylaşmasına rağmen, GGT'nin dokuya özgü ekspresyonunun çoklu promotörler tarafından sağlandığı bildirilmektedir (Castellano ve ark., 2013).

İnsan GGT'ı ise en az yedi GGT geni veya psödogeninden oluşan çok genli bir aile olduğu ifade edilmektedir. İnsan GGT genlerinin genomik organizasyonunun ratlara benzer olarak çoklu promotörler tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir (Zhang ve Forman, 2009).

GSH VE GAMMA-GLUTAMİL DÖNGÜSÜ İÇİNDE GGT

γ -glutamil-sisteinil-glisin, normal metabolizma sürecinde üretilmiş olan oksidanlara yönelik hücrelerin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stresin arttığı bir durumda indirgenmiş GSH gereksinimi de artmaktadır, bu durumda eğer GSH mevcut değilse, oksidatif stres sonucu meydana gelen etkiler daha büyük olmaktadır (Whitfield, 2001). γ -glutamil döngüsü Meister (1973) tarafından öne sürülmüştür. Bu döngünün özeti Şekil 1'de şematize edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 1. γ -Glutamil Döngüsü Özet Şeması

γ -glutamil döngüsünde hücre için sürekli bir sisteyinil-glisin kaynağı olarak GSH kullanılır. γ -glutamil-sisteinil-glisin, daha sonra hücre dışına taşınmak üzere sitozolde sentezlenir. Bu reaksiyon döngüsü GGT

tarafından başlatılır (Castellano ve ark., 2013). γ -glutamil-sisteinil-glisin, γ -glutamilsistein sentetazın ve GSH sentetazın ardışık reaksiyonlarıyla hücre içinde sentezlenir. γ -glutamil-sisteinil-glisin'in parçalanması, γ -glutamil parçasının alıcılara (amino asitler gibi) transferi GGT tarafından katalize edilir. γ -glutamil-sisteinil-glisin esas olarak hücre içinde meydana gelir ve GGT'nin büyük bir kısmı hücre zarlarının dış yüzeyinde bulunur. Hücre zarları boyunca taşınan GSH, GGT ile etkileşime girer. Oluşturulan hücre içi γ -glutamil amino asitler, bu bileşiklere karşılık gelen amino asitlere ve 5-okso-L-proline dönüştüren γ -glutamil siklotransferazın substratlarıdır. 5-okso-L-prolinin ATP'a bağlı olarak L-glutamata dönüşümü, hücre içi enzim 5-okso-prolinaz tarafından katalize edilir. Transpeptidaz reaksiyonunda oluşan sisteyinilglisin, dipeptidaz tarafından bölünür. Tüm bu reaksiyonlar, γ -glutamil döngüsünü oluşturur. Bu şekilde GSH'nin sentezlenmesi ve yıkılmasında reaksiyonlarının gerçekleştirildiği bildirilmektedir (Meister ve Anderson, 1983).

GGT VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

Bazı atomlar ya da moleküller yörüngelerinde eşlenmemiş elektronlar bulundurabilir ve bunlara serbest radikaller denmektedir. Genellikle kararsız ve yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller eşleşmemiş elektronlar içerdiklerinden diğer elektronlarla çiftler oluşturma eğilimindedir. Serbest radikaller, biyolojik membranlar ve dokulardaki çeşitli moleküllerin yapısını bozarak çeşitli hastalıklara neden olabilir. Serbest radikaller aşırı miktarda üretilirse, oluşum ve uzaklaştırma arasındaki denge kaybolarak oksidatif strese yol açar (Yoshikawa ve Naito, 2002).

Gamma glutamil transferaz'ın, amino asitlerin taşınmasında (Viña ve ark., 1990) ve antioksidan savunma sistemlerinde önemli bir rol oynadığı (Kugelman ve ark., 1994), ayrıca GGT'nin, GSH ve sisteyinil homeostazını sürdürmek için önemli bir yere sahip olduğu bildirilmektedir (Lieberman ve ark., 1996; Jean ve ark., 2002). Hayvanlarda ve insanlarda GGT gen ekspresyonunun, redoks mekanizmaları ve oksidatif strese yanıt olarak aktive olan sinyal yolları tarafından kontrol edebileceği ifade edilmektedir (Zhang ve Forman, 2009). Örneğin Azot dioksit (NO_2)'nin GGT gen ekspresyonunu indüklediği belirtilmektedir (Takahashi ve ark., 1997).

Serbest radikaller tarafından tüketilen hücre içi GSH seviyelerini korumak için GGT indüklenir. Hepatositlerin sinüsoidal zarında meydana gelen GGT

artışı, GGT'nin dolaşıma geçişinin artışına neden olur (Whitfield, 2001).

GGT'İN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Wannamethee ve ark. (1995) İngiliz erkeklerinde yaptıkları çalışmada iskemik kalp hastalığının daha yüksek GGT enzim aktivitesi seviyesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)'na sahip hastaların kardiyovasküler hastalığa sahip olup olmadığı kayıt altına alınan çalışmada, OUAS'na sahip bireylerde kardiyovasküler hastalığı bulunanların GGT enzim aktivitesi düzeyinin serumda yüksek olduğu bildirilmiştir (Kanbay ve ark., 2011). Huang ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada genç Çinli hastalarda akut koroner sendrom riski taşıyanların kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek serum GGT enzim aktivitesine sahip olduğunu ifade etmişlerdir.

Koreli bireylerde kalp yetmezliği sonucu hastaneye yatış insidansı ile GGT enzim aktivitesindeki değişkenliğin ilişkili olduğu belirtilmiştir (Hong ve ark., 2020). İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalığına sahip kişiler, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum GGT enzim aktivitesinin anlamlı olarak arttığı ortaya konulmuştur (Lu ve ark., 2020). Martínez-Quintana ve ark. (2022) yaptıkları çalışmada konjenital kalp hastalığı (KKH) bulunan kişilerin kontrol grubundaki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek GGT enzim aktivitesine sahip olduğunu ifade etmişlerdir.

Epidemiyolojik çalışmalarda diyabet, ileri yaş (Lee ve ark., 2003a; Lee ve ark., 2003b), vücut kitle indeksi (Nilssen ve ark., 1990; Lee ve ark., 2003a; Lee ve ark., 2003b), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü) düzeyi yüksekliği, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü) düzeyi düşüklüğü, açlık plazma glikoz düzeyinin yüksekliği, erkek cinsiyet, yüksek kan basıncı (Lee ve ark., 2003b), trigliserit düzeyinin yüksekliği, kadınlarda menoz ve kontraseptif ilaçların kullanımı (Nilssen ve ark., 1990) gibi hemen hemen tüm kardiyovasküler risk faktörleriyle yüksek GGT enzim aktivitesi düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca GGT enzim aktivitesinin yağlı karaciğer ile erken ateroskleroz arasında bir bağlantı rolüne sahip olabileceği ileri sürülmüştür (Kozakova ve ark., 2012). Serumdaki yükselmiş GGT enzim aktivitesinin, kronik böbrek hastalığı (Ryu ve ark., 2007), koroner arter

kalsifikasyonu (Cho ve ark., 2015) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla GGT enzim aktivitesi düzeylerinin yükselmesi koroner arter darlığı ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (Han ve ark., 2019). Hem GGT enzim aktivitesinin hem de AST/ALT enzim aktiviteleri ve nötrofil/lenfosit oranının, organizmadaki kardiyovasküler sorunlardan biri olan pulmoner hipertansiyonda güvenilir prognostik biyobelirteçler olduğu belirtilmiştir (Yogeswaran ve ark., 2022).

Hepatokardiyal sendroma sahip ineklerde yapılan bir çalışmada, serum GGT enzim aktivitesinin klinik açıdan sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel önemde yüksek çıktığı ifade edilmiştir (Vatnikov ve ark., 2022). Raish ve ark. (2019) yaptıkları çalışmaya göre ratlarda izoproterenol (ISP) ile miyokardiyal iskemiye indüklemişlerdir. Çalışmada ISP grubuna ek olarak pancar suyunun uygulama dozuna bağlı etkisinin denendiği iki grup daha bulunmaktadır. ISP grubu ile kontrol grubu ratlarının serum ölçümlerine bakıldığında kalp hasarlarında sıklıkla bakılan kreatin kinaz (CK-MB) ve AST aktivitelerinin istatistiksel olarak önemli artışı kalp hasarının şekillendiği yorumunu yaptırmaktadır. Bu parametrelerle birlikte GGT enzim aktivitesinde istatistiksel önemde artışı dikkat çekmektedir. Çalışmada ayrıca ALT, alkalin fosfat ve laktat dehidrogenaz enzim aktiviteleri gibi parametrelerin istatistiksel önemde artışı da bildirilmiştir. Zhang ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada ratlarda miyokardiyal iskemi oluşturmak amacıyla ISP kullanmışlardır. Çalışmada ayrıca doza bağlı uygulama ile ponisidinin etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada hem serum hem de kalp dokusunda enzim aktivitelerini ölçmüşlerdir. Sonuçta kontrol grubuna göre ISP uygulanan grupta serum AST, CK, GGT ve ALT enzim aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktığını bildirmişlerdir. Kalp dokusundaki sonuçlarda ise AST, CK, GGT ve ALT enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre ISP uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gösterdiğini belirtmişlerdir.

SONUÇ

Organ hasarlarının belirteçleri konusunda klinik enzimoloji önemli bir yer tutmaktadır. Hekimlikte enzim analizleri teşhiste yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalık ya da işlev kaybından şüphe edilen organ veya dokuya özgü enzim seçimi yapılması gerekmektedir. Canlı vücudunda sistemler ve sistemleri oluşturan organlar birbirleriyle iş birliği halindedir. Dolayısıyla

organlardan birinde meydana gelen bozukluk diğer organlarında durumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Doğru teşhis için sadece hasarlı organ değil onunla ilişkili organlarda incelenmelidir. Karaciğer enzimleri karaciğer dışındaki farklı organ veya dokular için de belirteç olarak kullanılabilir. Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki bu duruma örnek olarak verilebilir. Bu ilişkiyi gösteren az sayıdaki literatür verileri yukarıda aktarılmaya çalışılmıştır.

Kalp hasarlarına dayalı hastalık ve ölümler yalnızca beşerî hekimlikte değil veteriner hekimlikte de önde gelen sorunlarından biridir. Kalp canlı vücudundaki en önemli organlardandır ve son yıllarda kalp rahatsızlıklarının görülme sıklığı arttığından, mevcut biyobelirteçlere ilave olarak yeni teşhis yöntemlerinin ortaya konulması kaçınılmazdır. Kalp hastalıklarının hem yaşlı ve hem de genç hastalarda kendini göstermesi göz önüne alındığında GGT enzim aktivitesinin kalp hastalıklarında kullanılabilirliği yönündeki yaklaşımlar için bu alanda daha detaylı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Betro, M. G., Oon, R. C. & Edwards, J. B. (1973). Gamma-glutamyl transpeptidase and other liver function tests in myocardial infarction and heart failure. *American Journal of Clinical Pathology*, 60(5), 679–683.
- Castellano, I., Merlino, A., Castellano, I. & Merlino, A. (2013). Gamma-glutamyl transpeptidases: structure and function (pp. 1-57). Springer Basel.
- Cho, Y. K., Kang, Y. M., Hwang, J. Y., Kim, E. H., Yang, D. H., Kang, J. W., Park, J. Y., Lee, W. J., Kim, H. K. & Jung, C. H. (2015). Association between serum gamma-glutamyltransferase and the progression of coronary artery calcification. *Atherosclerosis*, 243(1), 300–306.
- Goldberg D. M. (1980). Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 12(1), 1-58.
- Han, K., Lu, Q., Zhu, W. J., Wang, T. Z., Du, Y. & Bai, L. (2019). Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid, CRP, Hcy, GGT, SCD36 and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(21), 9582–9589.
- Hanigan, M. H. & Frierson, H. F., Jr (1996). Immunohistochemical detection of gamma-glutamyl transpeptidase in normal human tissue. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 44(10), 1101–1108.
- Hong, S. H., Lee, J. S., Kim, J. A., Lee, Y. B., Roh, E., Yu, J. H., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H. & Choi, K. M. (2020). Gamma-glutamyl transferase variability and the risk of hospitalisation for heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(14), 1080–1086.
- Huang, Y., Luo, J., Liu, X., Wu, Y., Yang, Y., Li, W., Lv, W. & Hu, Y. (2018). Gamma-Glutamyltransferase and Risk of Acute Coronary Syndrome in Young Chinese Patients: A Case-Control Study. *Disease Markers*, 2018, 2429160.
- Jean, J. C., Liu, Y., Brown, L. A., Marc, R. E., Klings, E. & Joyce-Brady, M. (2002). Gamma-glutamyl transferase deficiency results in lung oxidant stress in normoxia. *American journal of physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 283(4), L766–L776.
- Jiang, S., Jiang, D. & Tao, Y. (2013). Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Experimental and Clinical Cardiology*, 18(1), 53–56.
- Kanbay, A., Kaya, E., Buyukoglan, H., Ozdogan, N., Kaya, M. G., Oymak, F. S., Gulmez, I., Demir, R. & Kokturk, O. (2011). Serum gamma-glutamyl transferase activity is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine*, 105(4), 637–642.
- Kozakova, M., Palombo, C., Eng, M. P., Dekker, J., Flyvbjerg, A., Mitrakou, A., Gastaldelli, A., Ferrannini, E. & RISC Investigators (2012). Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(5), 1406–1415.
- Kugelman, A., Choy, H. A., Liu, R., Shi, M. M., Gozal, E. & Forman, H. J. (1994). gamma-Glutamyl transpeptidase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 11(5), 586–592.
- Kwo, P. Y., Cohen, S. M. & Lim, J. K. (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *The American Journal of*

- Gastroenterology*, 112(1), 18-35.
- Lee, D. H., Ha, M. H., Kim, J. H., Christiani, D. C., Gross, M. D., Steffes, M., Blomhoff, R. & Jacobs, D. R., Jr (2003a). Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia*, 46(3), 359-364.
- Lee, D. H., Jacobs, D. R., Jr, Gross, M., Kiefe, C. I., Roseman, J., Lewis, C. E. & Steffes, M. (2003b). Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clinical Chemistry*, 49(8), 1358-1366.
- Lieberman, M. W., Wiseman, A. L., Shi, Z. Z., Carter, B. Z., Barrios, R., Ou, C. N., Chévez-Barríos, P., Wang, Y., Habib, G. M., Goodman, J. C., Huang, S. L., Lebovitz, R. M. & Matzuk, M. M. (1996). Growth retardation and cysteine deficiency in gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(15), 7923-7926.
- Lu, G. H., Gong, S. G., Li, C., Zhao, Q. H., Jiang, R., Luo, C. J., Wang, L. & Zhang, R. (2020). Prognostic Value of Gamma-Glutamyltransferase in Male Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 580908.
- Lushchak V. I. (2012). Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of Amino Acids*, 2012, 736837.
- Martínez-Quintana, E., Pardo-Maiza, J., Déniz-Alvarado, B., Riaño-Ruiz, M., González-Martín, J. M. & Rodríguez-González, F. (2022). Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular events in patients with congenital heart disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 52(4), e13720.
- Mason, J. E., Starke, R. D. & Van Kirk, J. E. (2010). Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. *Preventive Cardiology*, 13(1), 36-41.
- Meister, A. & Anderson, M. E. (1983). Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52, 711-760.
- Meister A. (1973). On the enzymology of amino acid transport. *Science (New York, N.Y.)*, 180(4081), 33-39.
- Nannipieri, M., Gonzales, C., Baldi, S., Posadas, R., Williams, K., Haffner, S. M., Stern, M. P., Ferrannini, E. & Mexico City diabetes study (2005). Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care*, 28(7), 1757-1762.
- Nilssen, O., Førde, O. H. & Brenn, T. (1990). The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *American Journal of Epidemiology*, 132(2), 318-326.
- Nyström, E., Bengtsson, C., Lindstedt, G., Lapidus, L., Lindquist, O. & Waldenström, J. (1988). Serum gamma-glutamyltransferase in a Swedish female population. Age-related reference intervals; morbidity and prognosis in cases with raised catalytic concentration. *Acta Medica Scandinavica*, 224(1), 79-84.
- Ortega, E., Koska, J., Salbe, A. D., Tataranni, P. A. & Bunt, J. C. (2006). Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1419-1422.
- Pawlak, A., Lahuna, O., Bulle, F., Suzuki, A., Ferry, N., Siegrist, S., Chikhi, N., Chobert, M. N., Guellaen, G. & Laperche, Y. (1988). gamma-Glutamyl transpeptidase: a single copy gene in the rat and a multigene family in the human genome. *The Journal of Biological Chemistry*, 263(20), 9913-9916.
- Perry, I. J., Wannamethee, S. G. & Shaper, A. G. (1998). Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care*, 21(5), 732-737.
- Raish, M., Ahmad, A., Ansari, M. A., Alkharfy, K. M., Ahad, A., Khan, A., Ali, N., Ganaie, M. A. & Hamidaddin, M. A. A. (2019). Beetroot juice alleviates isoproterenol-induced myocardial damage by reducing oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *3 Biotech*, 9(4), 147.
- Rosalki S. B. (1975). Gamma-glutamyl transpeptidase. *Advances in Clinical Chemistry*, 17, 53-107.
- Ryu, S., Chang, Y., Kim, D. I., Kim, W. S. & Suh, B. S. (2007). gamma-Glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clinical Chemistry*, 53(1), 71-77.

- Takahashi, Y., Oakes, S. M., Williams, M. C., Takahashi, S., Miura, T. & Joyce-Brady, M. (1997). Nitrogen dioxide exposure activates gamma-glutamyl transferase gene expression in rat lung. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 143(2), 388–396.
- Vatnikov, Y., Rudenko, A., Gnezdilova, L., Sotnikova, E., Byakhova, V., Piven, E., Kulikov, E., Petrov, A., Drukovskiy, S. & Petrukhnina, O. (2022). Clinical and diagnostic characteristics of the development of hepatocardial syndrome in black and white cows in the early lactation period. *Veterinary World*, 15(9), 2259–2268.
- Viña, J. R., Blay, P., Ramirez, A., Castells, A. & Viña, J. (1990). Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase decreases amino acid uptake in human keratinocytes in culture. *FEBS Letters*, 269(1), 86–88.
- Wannamethee, G., Ebrahim, S. & Shaper, A. G. (1995). Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *American Journal of Epidemiology*, 142(7), 699–708.
- White, A. C., Thannickal, V. J. & Fanburg, B. L. (1994). Glutathione deficiency in human disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 5(5), 218–226.
- Whitfield J. B. (2001). Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 38(4), 263–355.
- Yogeswaran, A., Tello, K., Lund, J., Klose, H., Harbaum, L., Sommer, N., Oqueka, T., Hennigs, J. K., Grimminger, F., Seeger, W., Ghofrani, H. A., Richter, M. J. & Gall, H. (2022). Risk assessment in pulmonary hypertension based on routinely measured laboratory parameters. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 41(3), 400–410. (Abstract).
- Yoshikawa, T. & Naito, Y. (2002). What is oxidative stress? *Japan Medical Association Journal*, 45(7), 271–276.
- Zhang, H. & Forman, H. J. (2009). Redox regulation of gamma-glutamyl transpeptidase. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 41(5), 509–515.
- Zhang, X., Seshadri, V. D. & Jiang, Q. (2023). Ameliorative Effects of Ponocidin Against the Isoproterenol-induced Acute Myocardial Infarction in Rats. *Pharmacognosy Magazine*, 19(2), 427–438.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Pelin KUTLU^{a,*}
Mustafa KAYMAZ^b

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı,
Ankara.

ORCID^a: 0009-0005-3458-0044
ORCID^b: 0000-0001-6981-0229

*Sorumlu Yazar: Pelin KUTLU
E-Posta: pelinkt100@gmail.com

Geliş Tarihi: 25.07.2024
Kabul Tarihi: 18.11.2024

15 (3): 150-158, 2024
DOI: 10.38137/vftd.1522154

Makale atf

Kutlu, P. ve Kaymaz, M. (2024). Embriyo üretiminde yapay zekâ kullanımı, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 15 (3), 150-158. DOI: 10.38137/vftd.1522154.

EMBRYO ÜRETİMİNDE YAPAY ZEKÂ KULLANIMI

ÖZET. İnsan ve hayvan embriyo üretim aşamalarında 2000’li yıllardan itibaren rol almaya başlayan yapay zekâ, son yıllarda yapılan umut verici çalışmalarla en gözde konulardan biridir. In vitro embriyo üretiminde; mikromanipülasyon, östrus takibi, pedigrî analizi, sperm morfolojisinin değerlendirilmesi, oosit ve blastosist kalitesinin değerlendirilmesi, fertilizasyonun değerlendirilmesi, hücre takibi, ploidi tahmini, başarılı gebelik oranı yüksek embriyo seçimi ve optimal protokollerin geliştirilmesi dâhil birçok alanda uygulanma potansiyeline sahip yapay zekâ, aynı zamanda in vivo embriyo üretiminde prosedürlerin hassasiyetinin artırılmasıyla, yardımcı üreme teknolojilerinin (ART) verim ve erişebilirliğini de artıracaktır. Bu derlemede teknolojinin gelişen topluma en güncel getirisi olan yapay zekânın, embriyo üretimi aşamalarında rol aldığı çalışmalar konu alınmıştır. Fare blastosistlerinin morfolojik olarak otomatik sınıflandırılması, grup içindeki bireysel insan spermatozoon hareketliliğinin eş zamanlı video üzerinden analiz edilmesi ve ineklerde boyun etiketi ile hareket analiziyle östrus takibi gibi birçok farklı türle yapılan çalışmalara değinilmiştir. Küresel olarak hem bugünün hem de yarının söz sahibi olan embriyo üretimi ve geleceğin mimarı yapay zekâyı birleştirerek yardımcı üreme teknolojilerine yeni bir bakış açısı kazandırmak ve sektörün yakın geleceğine göz atmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Embriyo, yardımcı üreme teknolojileri, yapay zekâ.

THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE AT EMBRYO PRODUCTION

ABSTRACT. Artificial intelligence, which has been taking part in human and animal embryo production stages since the 2000s, is one of the most popular topics with promising studies in recent years. Artificial intelligence, which has the potential to be applied in many areas including micromanipulation, estrus monitoring, pedigree analysis, evaluation of sperm morphology, evaluation of oocyte and blastocyst quality, evaluation of fertilization, cell tracking, ploidy estimation, selection of embryos with high successful pregnancy rates and development of optimal protocols in in vitro embryo production, will also increase the efficiency and accessibility of assisted reproductive technologies (ART) by increasing the precision of procedures in in vivo embryo production. This review focuses on studies in which artificial intelligence, the most recent contribution of technology to the developing society, and its role in embryo production. In this review, we have touched upon studies with many different species, such as automatic morphological classification of mouse blastocysts, simultaneous video analysis of individual human spermatozoon motility within a group, and estrus tracking in cows with neck tag movement analysis. By combining embryo production, which has a global say both today and tomorrow, and artificial intelligence, the architect of the future, it is aimed to gain a new perspective on assisted reproductive technologies and to look at the near future of the sector.

Keywords: Artificial intelligence, assisted reproduction technologies, embryo.

GİRİŞ

Nüfusun artışı ve demografik olarak değişimiyle birlikte, sığır eti ve süt talebinde ortaya çıkan artış, hayvan üretiminin sürdürülebilirliğini gerekli kılmaktadır. Çiftlik hayvanları, küresel gıda güvenliği ve sürdürülebilirliği için son derece önemlidir. Çiftlik hayvanlarından elde edilen ürünlerin ve tarımsal çevreye etkilerinin iyileştirilmesi için kullanılabilen ıslah stratejilerinden en etkili üreme verimliliğinin yardımcı üreme teknolojileriyle artırılmasıdır (Davis ve White, 2020). Üremenin merkezi rolü göz önüne alındığında, üreme teknolojilerindeki gelişmeler, beklenen nüfus artışı ve iklim değişikliğinin, hayvancılık üretiminde yarattığı zorlukların üstesinden gelmek için büyük önem arz etmektedir (Hansen, 2014).

Yardımcı üreme teknolojilerinin (ART) doğru uygulanması, daha hızlı ve hedefe yakın genetik kazanımlar ile birlikte üretim ortamına iyi adapte olmuş fenotip elde edilmesini de sağlamaktadır (Davis ve White, 2020). Suni tohumlama, süperovulasyon, multiple ovulasyon embriyo transferi (MOET), in vitro fertilizasyon (IVF), klonlama ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu gibi yardımcı üreme teknolojileri, ortaya çıkışlarından günümüze kadar verimini artırarak gelişmeye devam etmiştir (Layek ve ark., 2022). İnsan ve hayvan reproduksiyon çalışmalarında; 2000'li yılların başından itibaren yer edinmeye başlayan yapay zekâ (YZ), ART için yeni bir kapı açmaktadır ve son zamanlarda embriyo üretim sürecinin iyileştirilmesinde önemli bir rol edinmiştir (Raimundo ve Cabrita, 2021).

Yüzyılın en önemli teknolojik gelişmesi olan yapay zekâ, toplumun yaşam kalitesini, üretimini, ulaşımını, iş yapma ve iletişim kurma şeklini derinden etkileyerek köklü değişikliklere sebep olmuştur. Yapay zekânın tıp alanındaki ilk büyük başarısı, moleküler tıpta protein komplekslerinin tahmin edilmesiyle başlamış olup yeni ilaç hedefleri ve verilerin analizi ile devam etmiştir (Medenica ve ark., 2022). Yapay zekâ, bugünü olduğu kadar yarını da etkilemektedir. Aynı yorumu reproduktif biyoteknolojiler için yapmak yanlış olmayacaktır. Gün geçtikçe çalışmaların arttığı bu alanda da yapay zekânın yardımcı olma potansiyeli göz ardı edilemez bir gerçektir (Saragusty ve ark., 2020).

Bu derlemede embriyo üretimine yeni bir bakış açısı kazandırmış olan ve gelişim vadeden yapay zekâ odaklı çalışmalara yer verilerek yardımcı üreme teknolojilerinin geleceğine daha yakından bir bakış amaçlanmıştır.

YAPAY ZEKÂ NEDİR VE NASIL ÇALIŞIR?

Dijital küreselliğin en önemli etkeni olmaya başlayan yapay zekâ, anlaması ve tanımlaması güç bir kavramdır (Pirim, 2006). Fiziksel olarak zor işlerin robotlara devredilmeye başlaması, düşünme işlemini de devredebileceğimizi böylece düşünmeden cevaplara

ulaşım problemleri çözebileceğimizi akıllara getirmiştir. Bu amaçlar doğrultusunda başlayan çalışmalar, fikirlerin ortaya çıkışından yıllar sonrasında bizleri düşünebilen makinelere yani insan üretimi yapay bir zekâyâ yönlendirmiştir (Adaş ve Erbay, 2022).

Yapay zekâ fikrinin ilk ortaya çıkışından itibaren amaç, zekice bulduğumuz eylemlerin bir makine tarafından yapılmasıdır. Bu kavram 1956 yazında John McCarthy tarafından ilk defa kullanılmış ve yapay zekâyı, 'zeki makineler, özellikle de zeki bilgisayar programları yapma bilimi ve mühendisliği' olarak tanımlanmıştır (Uzun ve ark., 2021). İnsan zekâsının yerine kullanılacak makineler yapmak isteyen bilim insanları, dili işleyen, sorulan soruyu algılayan, analiz eden, öncesinde aldığı verileri birleştirip ilişkilendiren ve bu işlemler sonucu cevap verebilen bir programın zeki davranış gösterdiğini öne sürmektedir (Russel ve Norvig, 2010).

Yapay zekânın çalışabilmesi için insan zekâsında da olduğu gibi bir veri girişi gereklidir. Girilen veri, ön işleme sürecinde sadece amaca uygun kısımlar kalana kadar filtrelenir. Geliştirilen algoritmalar bu veriyi tanımlar ve bir desene yerleştirir. Geliştiren kişi tarafından geri dönüşler alarak kendini iyileştirmeye başlayan yapay zekâ deneme yanılma ile öğrenme işlemini gerçekleştirir. Eğitilen algoritma, eğitimde kullanılan girdiler harici verileri yorumlar, sorunları çözer ve hatası oldukça gelişmeye devam eder. Yüklenen veri ne kadar fazlaysa yapılan hata oranı o kadar düşmektedir. Örneğin görüntü tanıma üzerine kurulan bir YZ modeli için binlerce etiketlenmiş ve tanımlanmış görüntünün yüklenmesi gereklidir. Modelin daha önce hiç görmediği bir görüntü üzerinden yorumlama yapması daha zor olacağından mümkün olduğunca çeşitli görüntü ile eğitilmesi çalışma başarısını artıracaktır (Gökalp, 2022).

Yapay zekânın çalışma prensibi ve katkı sağladığı alanlar göz önünde bulundurulduğunda birçok alt alanı bulunmaktadır. Alt alanların her biri birbiri ile iç içe çalışmaktadır. Bunlar; Makine öğrenimi (ML), derin öğrenme (DL), doğal dil işleme (NLP), bilgisayar görüşü (CV) ve açıklanabilir yapay zekâ (XAI) olarak sayılabilir.

Makine öğrenimi, işleri kolaylaştırma ve zaman kazandırma amacıyla geliştirilmiş algoritmalarla. İleriye dönük tahmin yapabilmek için yoğun bir veriyi işleyen algoritmaların olduğu geleneksel programlamadan farklı olarak, makine öğreniminde otomasyon mevcuttur ve veri girdisi en az seviyeye düşürülerek çalışır. Makine öğrenimi, verileri işlemeyen ve programlamaya gerek duymadan öğrenme ve veri eldesini mümkün kılmaktadır (Gökalp, 2022).

Makine öğrenimi algoritmalarından olan Karar Ağacı, türev fonksiyonuna dayalı tahmin modeli geliştirmede kullanılan denetimli öğrenme yaklaşımıdır. Bu model ile parametreler ve

fonksiyonların kombinasyonu kural tabanlı tahminler yapılabilir. Rastgele orman denilen model ise karar ağacının uzantısıdır ve birçok karar ağacından oluşur. Karar ağacının bir diğer uzantısı olan gradyan artırma (gradient boosting), karar kuralından sonraki tekrarlamayı oluşturabilecek regresyon fonksiyonuna sahip bir modeldir. Denetimli öğrenim ile eğitilen bir başka model olan lojistik regresyon, farklı sınıflar arası doğrusal ilişki kurabilmektedir. İstatiksel özelliklere dayanan yaklaşımla destek vektör makinesinden ayrılır (Danarsono ve ark., 2023). Destek vektör makineleri (SVM), eldeki verilerin sınıflandırılması ve regresyonu için kullanılmaktadır. Sınıflandırmalarda doğrusal ve doğrusal olmayan ilişkiler kullanan model, denetimli öğrenim ile eğitilmiştir. Karar ağacı ve rastgele orman algoritmalarından daha yüksek doğruluğa sahiptir. Bir başka denetimli öğrenme ile eğitilen istatistiksel yöntem ise Bayes ağlarıdır. Bu model, verilerin ilişkilerini olasılıksal olarak grafiğe yansıtmaktadır ve bu şekilde sonuçların yorumlanması daha kolaydır (Fernandez ve ark., 2020).

Derin Öğrenme, karmaşık problemlerin işlenmesi, analizi ve çözümü için insan zekâsını taklit eden makine öğrenmesidir. Kelime, ses ve görüntü işleyebilen bu öğrenme modeli, algoritmayı eğitmek için kullanılan veriyi farklılıklarına göre işleyerek öğrenir. Verinin çokluğu, öğrenmeyi ve sonucun doğruluğunu artırmaktadır (Karaküçük ve Eker, 2018). Makine öğreniminden farklı olarak, eğitimde girilmemiş, yeni veri girdiğinde çalışabilmektedir ve bunu temsil öğrenme tekniği sayesinde yapmaktadır. Temsil öğrenimi, nöronlara benzer bir çalışma prensibine sahiptir. Oluşturulan yapay sinir ağları (ANN) ile birçok katmandan oluşan süreç yürütülerek sonuç alınır. Derin öğrenmede farklı amaçlar için farklı yapay sinir ağları kullanılmaktadır (Louis ve ark., 2021). Evrimsel sinir ağları (CNN), karmaşık ve doğrusal olmayan veriler için kullanılır ve girdisi tek boyutlu görüntü, iki boyutlu görüntü ya da video ve hacimli görüntüler gibi üç boyutlu olabilmektedir. Görüntü ve seçilen bir filtre girdi olarak alınır ve filtrelenmiş görüntü çıktı olarak elde edilir. Nesne algılama, görüntü ayrıştırma ve sınıflandırma amaçlarıyla bu sinir ağları kullanılmaktadır. Aynı zamanda konuşma tanıma, doğal dil işleme ve diğer sınıflandırma görevleri için de kullanılmaktadır (Chafai ve ark., 2023).

Bilgisayar görüşü ile bilgisayarın görüntüleri ve videoları tanıması sağlanmaktadır. Çoğunlukla CNN tarafından yönlendirilen bu sistem yüksek sayıda ve birbirinden farklı sinir ağlarından oluşmaktadır (Louis ve ark., 2021). Görüntüler CNN için uygun girişe dönüştürülür ve kare boyutlarına doldurulur. Tanımlanan alan dışı arka plan kaldırılır. İstenen bölgelerin analizi için segmentasyon uygulanır. Görüntü analizi ve çıktılar sistem tarafından verilir (Diakiw ve ark., 2022). Kullanım alanı oldukça geniş olan CV; hastalık teşhislerinde ve radyoloji

görüntülerinin yorumlanmasında, otomatik araçlarda yer ve yön tespitinde, uzaya gönderilen insansız araçların çevresini algılamasında ve gıdalardaki anomalilerin tespitinde tercih edilen yapay zekâ sistemidir (Akar, 2024).

EMBRİYO ÜRETİMİ

Günümüzde yardımcı üreme teknolojileri, et ve süt yetiştiriciliğinin vazgeçilmez unsurlarından biri haline gelmiştir. Kaynak yetersizliğinden dolayı ülkeler arası damızlık ithalatı/ihracatı yapılırken olası hastalıkların önlenmesi, yaşlanma, hastalık ve yaralanma gibi sebeplerden yavru alamadığımız hayvanların genetik devamlılığı, elit hayvanlardan yüksek verimli yavru alınması, genetik hastalıklar başta olmak üzere bulaşıcı hastalıkların kontrol altına alınması ve nesli tükenme tehlikesindeki ırk ve türlerin genetik materyallerinin saklanması bu teknolojilerden faydalanılmaktadır (Karaşahin, 2017).

Döl verimi hayvan yetiştiriciliğindeki en önemli faktördür. Doğrudan ve dolaylı yoldan canlıların et, süt, yapağı ve diğer verimlerini etkiler. Doğuştan veya sonradan gelişen birçok hastalık ve anomali, yaş, çevresel faktörler ve yanlış besleme hayvanlarda infertiliteye neden olmaktadır. İnfertilite, hayvanın çiftleşme ve üreme yeteneklerinin doğuştan ya da sonradan gelişen bir durum sebebiyle bozulması veya kaybolması olarak tanımlanabilir. Bu sebeple hayvanda gebelik oluşmaz veya oluşan gebelik doğum ile sonuçlanmaz. İnfertilite ve düşük fertilitate hem hayvanın refah sorunlarına hem de birim hayvandan alınan verimi düşürerek ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Abraham, 2017). Yirminci yüzyıla geçildiğinde üzerine düşünülen problem sadece sürünün infertilitesi olmaktan çıkmış, sürü veriminin iyileştirilmesi odak nokta olmuştur. Yardımcı üreme teknikleri, yetiştirici için daha fazla kazancın anahtarı haline gelmiştir. Bir dişiden yıllık alınan yavru sayısı ve sürüdeki elit hayvan sayısının artırılması için kullanılan ART çalışmalarının da başarı oranı artırılmak istenmiştir (Hafez, 2015).

Hayvan sayısının artışıyla birlikte sürüde verimin sürdürülebilirliği zorlaşmaya başlamıştır. Bu amaç için hormon kullanımının yaygınlaşması, östrus ve ovulasyonu manipüle edebilmemizi sağlayarak dişi ve erkek gamet hücrelerinin üretimini de biz veteriner hekimlerin kontrolüne bırakmaktadır. Sperm ve oositlerin oluşumlarını ve gelişimlerini gözlemleyebilmek, fertilizasyon olayının da kontrol edilebilmesini mümkün kılmıştır. Embriyo üretiminin her aşamasında takip ve müdahale edebilme gücü ART için büyük bir ilerleme olup, evrimin başrollerinden biri haline gelebilmemize olanak sağlamaktadır (Cengiz ve Tohumcu, 2021).

Embriyo, in vivo ve in vitro olmak üzere iki yöntem ile üretilmektedir. In vivo üretimde dişinin uterusunda üretilen embriyo, in vitro yöntemde bu sefer laboratuvar ortamında üretilir (Layek ve ark., 2022).

In vivo embriyo üretiminde öncelikle verim, direnç ve yaş gibi özellikler göz önünde bulundurularak donör seçilir ve Ovsynch, Co-synch, Select synch ve Heatsynch gibi protokollerle östrus senkronizasyonu sağlanır. Tek ovulasyondan elde edilebilecek embriyo sayısını artırmak için süperovulasyon uygulaması yapılır ve uygun zamanda dişi hayvan tohumlanır. Tohumlama 0. gün kabul edildiğinde 7. günde gelişen inek embriyoları toplanmaya hazır haldedir. Embriyo toplama işlemi kısıraklarda 7-8. günlerde, koyunlarda 7. günde, keçilerde 6-7. günlerde, köpeklerde ise ovulasyon sonrası 9-11. günlerde gerçekleştirilir. Uterus yıkanarak toplanan embriyolar mikroskop altında aranır ve kullanım amacına uygun olarak ayrılır (Luvoni ve ark., 2006; Kaymaz, 2019).

In vitro embriyo üretiminde ise mezbahadan ya da canlı hayvandan ovum pick-up yöntemiyle oositler toplanır ve kalite bakımından değerlendirilir. Daha sonra maturasyon kültürüne alınan oositler (örn; Medyum 199+%5 serum), 38,5°C'lik ve %5 CO₂ koşullarında 20 saat mature olur. Nükleer maturasyon ve sitoplazmik maturasyon gerçekleştikten sonra fertilizasyona hazır hale gelen oosit, fertilizasyon için IVF ortamına alınır. In vitro embriyo kültürde ilk bölünmeden blastosist (BL) gelişimine kadar embriyo için destekleyici bir ortam hazırlanır. Embriyolar, uygun ısı ve gaz kombinasyonları kullanılarak 7 gün süreyle inkübe edilirler. Transfer işlemine kadar hücre bölünmelerinin ve değişimlerin zamanlaması dikkate alınarak takip edilir (Kaymaz, 2019).

Üretilen embriyoların yanlış değerlendirilmesi, iyi kaliteli embriyoların derecelendirmesindeki hatalar sebebiyle kullanılmadan atılması ya da kötü kaliteli embriyoların transferiyle başarısız gebelik elde edilmesi ve hayvanların strese sokulması istenmeyen sonuçlardandır (Kara ve Bekyürek, 2019). Embriyoların değerlendirilmesinde günümüzde temel alınan sistem, Uluslararası Embriyo Teknolojileri Derneği (IETS) tarafından 1998 yılında uygulamaya konulan iki basamaklı kodlama sistemidir. Gelişim evreleri 1-9 arası numaralandırırken kalite 1-4 arası numaralandırılır (Rabel ve ark., 2023). Embriyoların gelişimlerinin değerlendirmesi yapılırken bu aşamaların zamanlaması ve ne oranda gerçekleştiğine bakılır. Gecikmeler olup olmadığı, kompaktlaşmanın özellikleri ve blastosöl varlığı morfolojik değerlendirmede yol gösterici niteliktedir (Jahnke ve ark., 2014). Embriyo kalite değerlendirmesi için kompaktlık, simetri, yoğunluk, blastomerlerin rengi ve şekli, vezikülasyon gibi dejenerasyon belirtileri, blastomerlerin ana hücre kütesinden ekstrüzyonu, embriyoların geriliği ve zona pellucida'nın bütünlüğü gibi kriterler dikkate alınır (Rabel ve ark., 2023).

EMBRYO ÜRETİMİNDE YAPAY ZEKÂ KULLANIMI

Reprodüksiyon alanında teknolojinin yerinin ve veri miktarının artması, yapay zekânın bu alandaki gelişimi için teşvik edici olmuştur (Raimundo ve Cabrita, 2021).

Senkronizasyon ve süperovulasyon protokollerinde preparatların yanlış kullanımı, yardımcı üreme teknolojilerinin maliyeti, oosit ve embriyo kalitelerinin subjektif değerlendirilmesi, in vitro ortamda yapılan manipülasyonlar ve alanda uzman hekim yetiştirme sürecinin uzunluğu sebebiyle hataları minimuma düşürmek ve maksimum verimli üretim sağlayabilmek için daha güvenilir metotlara ihtiyaç duyulmaktadır. Veri analiz becerisi ve öğrenme kapasitesi düşünüldüğünde yapay zekâ gerek objektiflik gerek bir örneklik konusunda ihtiyaç duyulan araç haline gelmiştir (Salih ve ark., 2023).

Östrusun belirlenmesi ve uygun zamanda tohumlama yapılması işletmelerin ekonomik gelirini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Gözlenebilen östruslar haricinde sessiz östruslar (silent heat) yetiştiricinin işini zorlaştırmaktadır. Bu aşamada östrusun belirlenmesi için yapay zekâ destekli sistemlerden yararlanılabilmektedir (Hemalatha ve ark., 2021). Östrusun belirlenmesinde önemli bir yaklaşım köpeklerde vajinal sitolojinin derin öğrenme algoritmalarıyla analiz edilmesidir. Dişi köpeklerden alınan smear örnekleriyle yapılan çalışmada, süperfisyal hücreleri, parabazal hücreleri, intermediyer hücreleri ve eritrositleri tanımlayıp bulunma oranlarına göre siklusun hangi evresinde olduğunun bilgisini verebilen bir sistem geliştirilmiştir. Daha hızlı ve bölgesel çalışan bu CNN algoritmasında, önce CNN ile hücreler tanımlanır, sonra her hücrenin sayısı hesaplanır ve oranlara göre östrus evresi çıktı olarak verilir. Manuel olarak yapılan vajinal sitoloji analizinden çok daha hızlı olan bu yöntem 5 saniyede sonuç vermesine rağmen henüz %100 doğruluğa ulaşmamıştır (Calderón ve ark., 2020).

Daha öncesinde yapılan çalışmalarda süt parametreleri ile östrus arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bilgiden yola çıkarak, süt parametreleri kullanılarak östrusun belirlenmesini amaçlayan bir çalışmada, sütün yağ, yağsız kuru madde (SNF), pH, yoğunluk, özgül ağırlık, ineğin yaşı, beden ısısı, sağım miktarı, sağım sıklığı ve ineğin ırkı gibi özellikleri östrus tespiti için kullanılmıştır. Karar ağacı sınıflandırıcısı ile çalışan bu algoritmanın test sonuçlarında %98 doğruluğa ulaşılmıştır (Hemalatha ve ark., 2021).

Östrusun belirlenmesi amacıyla davranışsal ve fizyolojik değişkenlerin izlenmesinde kameralar, sensörler veya tartı gibi farklı cihazlarla analiz yapılmaktadır. Sıcaklık ve yem tüketimi gibi verileri aktif alan kulak küpeleri, boyun ve bacak tasmaları gibi aktivite kaydediciler ve diğer giyilebilir cihazlar ile de östrus davranışları izlenerek analiz edilmektedir (Tekin ve ark., 2021). Davranış analizi üzerine ineklerde yapılan bir çalışmada, boyuna takılan etiket yardımıyla 7 davranışın yapay zekâ destekli analizi üzerine östrus tespiti amaçlanmıştır. Etiket üç doğrultudaki hareketleri algılar ve alanın farklı bölgelerine konan sensörler ile davranış hakkında devamlı bir veri girişi sağlar. Analiz edilen davranışlar;

yürüme süresi, ayakta durma süresi, yatma süresi, adımlar, yer değiştirme, ayakta durma sayısı ve ayakta durma ile yürüme arası geçiş süreleridir. Östrusun belirlenmesi için görsel gözlem ile karşılaştırıldığında bu çalışmada başarılı bir algoritma geliştirildiği söylenebilmektedir (Wang ve ark., 2022).

Ovaryum uyarımının başarısı, kontrollü ve zamanında yapılmasına bağlıdır. Bu uyarımın yanıtını tahmin etmek, protokolleri optimize etmek ve kişiselleştirmek amacıyla çeşitli algoritmalar geliştirilmektedir (Bullette ve ark., 2023). Ovaryum uyarımının günlük yönetimi için bir bilgisayar karar destek sistemi geliştirilmiştir. Sistem oluşturulurken ovaryumun sahibine dair bilgiler (ovaryum rezervi için yapılmış testler ve radyolojik görüntü raporları gibi) değerlendirme için kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında sistem öncelikle uyarıya devam edilip edilmeyeceğine karar verebilmektedir. Devam etmiyorsa ya uyarım durdurulur ve prosedürün diğer aşamasına geçilmekte ya da işlem iptal edilmektedir. Eğer devam ediliyorsa, takip edilecek gün sayısı ve doz ayarlamalarına karar verilmektedir (Letterie ve Mac Donald, 2020).

Oositlerin kalitesi ve gelişim potansiyeli, yardımcı üreme teknolojilerinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Doğru oosit değerlendirmesi, başarılı fertilizasyon, embriyo gelişimi ve başarılı gebelik elde edilmesi için gereklidir (Targosz ve ark., 2023). Oosit değerlendirmesi yaparken metafaz II (MII) evresi oositlerin nükleer maturasyonu açısından önemli bir unsurdur (Jiang ve Bornmann, 2023). Targosz ve ark. (2021) insan oositlerinde yaptıkları çalışmada amaç, derin öğrenme algoritmalarının oosit ayırımında kullanılabilirliğini kanıtlamaktır. Oositlerin metafaz I (MI), MII, profaz I (PI) evreleri, dejenere hücreler ve morfolojisi bozulmuş hücrelerin değerlendirilmesi için 71 farklı algoritmanın performansı karşılaştırılmıştır. Zona pellucida, berrak sitoplazma, ilk polar cisim, perivitellin boşluk, germinal vezikül ve kumulus hücreleri gibi morfolojik özellikler hedef seçilmiştir. İnsan oositleri ile bu konuda yapılmış en büyük çalışmalardan biri olan çalışmada küresel ölçekte en başarılı algoritmanın DeepLab-v3-ResNet-18 modelinin varyantlarından biri olduğu ortaya konmuştur.

Kumulus ekspansiyonu, oosit maturasyonunun önemli göstergelerinden biridir ve genellikle daha yüksek oosit gelişim kapasitesi ile ilişkilidir. Kumulus ekspansiyonunu değerlendirmek için birçok yöntem tanımlanmış olsa da hiçbiri altın standart olarak kabul edilmemekle birlikte bu yöntemler, öznel ve zaman alıcıdır. Bu konuda değerlendirme yapabilmek için, Alxansion isimli DL modeli oluşturulmuştur. Mezbahadan gelen ovaryumlar üzerinde yapılan çalışmalarla geliştirilen Alxansion, değerlendirme için kumulus alan ölçümünü yaparak başarıyla genişlemeyi hesaplamıştır. Kumulus genişlemesi baz alınarak 0-4 arası skora yapılmıştır. Bu algoritmanın gelecekte in vitro embriyo üretim

laboratuvarlarında oosit kalite değerlendirmesi için faydalı bir araç olarak kullanılabilirliğini söylemek yanlış olmayacaktır (Raes ve ark., 2023).

Yardımcı üreme teknolojilerinde yapay zekâ kullanma fikri ortaya çıktıktan sonra yapay zekânın ilk uygulama bulduğu alan sperm analizleriyle ilgili olmuştur. Sperm kalitesinin fertilizasyon ve başarılı gebelik ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanan bir gerçektir (Dimitriadis ve ark., 2022). Yardımcı üreme teknolojilerinde kullanılacak kaliteli sperm seçilirken, morfolojik özelliklerin değerlendirilmesi önemli bir faktördür. Mirsky ve ark.'nın (2017) geliştirdikleri modelde, insan spermatozoasını 'iyi' veya 'kötü' olarak sınıflandırmak amacıyla hem hücrenin 3D morfolojisini hem de içeriğini göz önünde bulundurarak kantitatif faz haritalarından sperm hücre başlarını dijital olarak izole edebilen ve sperm başı morfolojisini tanımlayan özellikleri elde eden algoritma tasarlanmıştır. Destek vektör makinesi ile birlikte interferometrik faz mikroskopisi kullandıkları çalışmada %88'in üzerinde doğruluk payı elde etmişlerdir.

Mendizabal-Ruiz ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada bireysel spermatozoon hareketliliğini gerçek zamanlı olarak tanımlayabilen, ölçeklenebilir ve izleyebilen bir algoritma geliştirmiştir. Bu çalışma, CV kullanan özel bir yazılım, Sperm Kimliği veya Tanımlaması (SiD)'nin, bireysel spermatozoon hareketlilik modellerini gerçek zamanlı olarak tanımlayabildiğini, izleyebildiğini ve ölçeklendiğini göstermektedir. SiD adını verdikleri algoritma, istenen özellikteki insan spermatozoasının seçim sürecinde yardımcı olabilecek bir araç olarak düşünülmektedir.

Fertilizasyonun değerlendirmesi, IVF sürecinde normal fertilize olmuş embriyoların sayısının ve kalitesinin değerlendirildiği aşamadır. Normal şekilde fertilize olan bir embriyoda, sitoplazma içinde 2 pronükleusun (PN) varlığı gözlemlenmelidir. Pronükleusların doğru bir şekilde sayılabileceği kısa bir zaman aralığı olduğundan, fertilizasyonun değerlendirilmesi kritik önem taşır (Dimitriadis ve ark., 2022). Zhao ve ark. (2021), pronükleer evre insan embriyolarının segmentasyonu için CNN geliştirmişlerdir. Time lapse imaging ile elde edilen embriyo görüntülerinden sitoplazma, zona pellucida ve pronükleusların morfolojik modellerine dair inceleme yapmışlardır. Yapay zekâ destekli yöntemlerle analiz edilen sitoplazmik hareketler %97, pronükleuslar %84, zona %79 doğrulukla tespit edilmiş. Morfolojik parametreleri kullanan insan değerlendirmesi ve tahminiyle karşılaştırıldığında, yapay zekâ tabanlı yöntemler ortalama %10 daha yüksek doğruluk göstermiştir.

Yardımcı üreme teknolojilerinden en iyi verimi alabilmek ve canlı gebelik oranını yüksek tutmak için üretilen embriyonun hassas bir şekilde, objektif değerlendirilmesi önemlidir (Raimundo ve Cabrita, 2021). Yapay zekâ sisteminin değerlendirmede kullanılması için öncelikle kültür kaplarındaki

embriyolar tanımlanır, tespit edilir ve ilgilenilecek alanlar oluşturulur. Veri girişi ile algoritma geliştirilir. Farklı öğrenme biçimleri kullanılabilirken değişen mikroskobik görüntülerin otomatik olarak verilmesi için CNN tercih edilir. Embriyo değerlendirme sistemlerinde CNN kullanımı, görüntülerin otomatik analizi ve belirli zamandaki gelişim aşamalarını etiketleyerek daha hassas ve standart kalitede değerlendirme sağlayabilmektedir (Si ve ark., 2023). Yapay zekâ algoritmalarının veri girişinin insanlar tarafından yapıldığı ve analizlerde uzmanların bilgi birikiminin kullanıldığı unutulmamalıdır. Bu sebeple algoritma eğitiminde kullanılan verinin doğruluğu sonucun da doğruluğunu direkt olarak etkilemektedir. İdeal, %100 doğruluk veren bir makine öğrenimi için insan müdahalesinin ortadan kalkması gerekmektedir (Zaninovic ve Rosenwaks, 2020).

İlk başlarda yapılan çalışmalarda, görüntüden çok veri girişi ile algoritmalar geliştirilmiştir. Matos ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada, belirli ölçümler, dokular ve diğer blastosist özelliklerini kullanan bir ANN uygulayarak, fare BL'lerinin otomatik morfolojik sınıflandırmasının %95 doğrulukla elde edilebileceğini göstermiştir. Yapılan ölçümler: en küçük ve en büyük embriyo çapı, en küçük ve en büyük zona pellucida çapı, embriyo alanı, zona pellucida alanı, ölü hücre ve canlı hücre alanı, embriyo renk yoğunluğu ve zona pellucida renk yoğunluğudur. Bu çalışmadaki yapay zekâ algoritması sığır embriyolarına da başarıyla uygulanmıştır.

Khosravi ve ark. (2019), time-lapse izleme (TLM) görüntüleri üzerinden insan blastosistlerinin kalite değerlendirmesini %98 doğrulukla yapabilen STORK adlı yapay zekâ sistemi geliştirmişlerdir. Bu sistemde blastosistler, gelişim hızları ve gelişim aşamalarının zamanlaması gözlemlenerek iyi ve kötü kaliteli olarak sınıflandırılmıştır. STORK ile annenin yaşına dair veriler karar ağacı ile birleştirilip algoritma haline getirilğinde ise gebelik oranı tahmini için de kullanılabilir bir araç haline gelmektedir.

Feyoux ve ark. (2020), yaptıkları çalışmada, blastosist ekspansiyonunu tanımlamak için zona pellucida kalınlığını ölçmek üzere bir segmentasyon aracı kullanarak blastosist aşamasına kadar otomatik yorumlama yapacak bir yazılım geliştirmişlerdir. İnsan embriyosunun gelişim aşamalarını tanımlayabilmek için görüntüdeki gri seviyelerinin standart sapmasını kullanmışlardır. Çalışmada uzmanların yorumlarıyla eşleşen sonuçlar elde edilmiştir.

Embriyonun ploidi durumu, hücredeki kromozom setlerinin sayısını tanımlar. Embriyonun sağlıklı gelişebilmesi için kritik bir faktör olması nedeniyle ART için önemli bir unsurdur. Daha önce yapılan çalışmalarda embriyonun öploid olmasının, kalitesi ve implantasyon yeteneği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zaninovic ve Rosenwaks, 2020). Bu alandaki ilk çalışmada, tek bir blastosist görüntüsünün analizi doğrultusunda öploid tahmini için geliştirilen yapay zekâ modelinin adı, Embriyo Sıralama Akıllı

Sınıflandırma Algoritması (Embryo Ranking Intelligent Classification Algorithm -ERICA)'dır. Performansı bu konudaki uzmanlarla karşılaştırılan ERICA, önemli ölçüde daha iyi tahmin potansiyeli göstermiştir. Çalışmanın sadece insan embriyoları üzerinde yapılmasına ve geniş çaplı olmamasına rağmen geliştirilen algoritmanın gelecekte bu konuda uzmanlara yardımcı olma potansiyeli göz ardı edilemeyecek ölçüdedir (Chavez-Badiola ve ark., 2020).

Rajendran ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmada hızlandırılmış insan blastosist görüntüleri ve anne yaşına dair bilgilerle bir embriyonun ploidi durumunu tahmin potansiyeline sahip Blastosist Değerlendirme Öğrenme Algoritması (BELA) isimli algoritma geliştirilmiştir. Bu algoritmanın çalışma şekli düşünüldüğünde iş akışı bozulmadan değerlendirme yapılması söz konusu olduğu için potansiyel olarak IVF prosedürlerinde daha iyi başarı oranlarına ulaşılması beklenmektedir.

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), fertilizasyonun tek bir spermin direkt olarak oosite enjeksiyonu ile gerçekleşmesidir. Bu uygulama çok küçük bir alanda hassas hareketler ile yapılması gerektiğinden kapsamlı eğitim ve el becerisi gerektirmektedir (Palermo ve ark., 1992). Oositin sabit tutulması ve enjeksiyonun doğru yere yapılması ile oositin zarar görmesi önlenmektedir. Prosedürün hassasiyeti göz önünde bulundurulduğunda insan hatası ve diğer risklerin azaltılması konusundaki ihtiyaç, akla otomasyonu getirmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, enjeksiyon için en uygun yeri saptamada CNN modellerinden yararlanılmıştır. Yaklaşık 14 bin görsel ile en uygun sperm enjeksiyonu yerini bulmak için algoritma eğitilmiş ve polar cisim ile enjeksiyonun en başarılı olduğu bölge arası ilişki hesaplaması yapılmıştır. Testlerde polar cisim saptanarak %99 doğrulukla sperm enjeksiyonunun konumu belirlenebilmiştir. Bu şekilde yazılım modelleriyle oosit konumlandırması, robotik teknolojiyle mikroenjeksiyona olanak sağlamıştır (Jiang ve ark., 2023).

Otomasyon denildiğinde akla gelen yapay zekâ uygulamalarından olan robotik kollar, birçok alanda kullanılmak için çalışmalarda yer verilen konulardan biridir. CV'nin iki ve üç boyutlu görüş sağlaması sebebiyle intrastoplazmik sperm enjeksiyonu ve dondurma işlemlerine embriyonun seçimi için tamamen otomasyonu amaçlayarak yapılan çalışmalardan birinde, dondurma için en uygun embriyonun CV ile saptanarak otomatik olarak payetlere çekileceği bir sistem geliştirilmiştir. Optimal kontrol teorisi (LQR) ile her bir embriyo için yeterli medium aspire edilir ve hacim kontrol altına alınır. Sonuçlara bakıldığında %95,2 başarı oranıyla çoklu embriyo seçiminde manuel yöntemden (%84 başarı oranı) daha verimli çalıştığı ortaya konmuştur (Zhang ve ark., 2016).

YAPAY ZEKÂ UYGULAMALARINDAN GELECEKTE BEKLENENLER

Dili anlama ve cevap verme, öğrenme, interaktif problem çözme, modelleme ve robotik gibi beceriler yapay zekânın hayatımızın bir parçası olmasını sağlamaktadır. Güvenliğimiz, sağlığımız, kişisel verilerimiz gibi çok önemli unsurları akıllı sistemlere bırakacak düzeye gelmeye başladığımız için gelecekte en basitinden en karmaşığına her işin bir parçası olacağını söylemek yanlış olmayacaktır (Pannu, 2015).

Embriyo üretimindeki yapay zekâ uygulamalarının çoğunda geliştirilen algoritmalar yüksek başarı oranları elde etmiş olsa da kısıtlı veri girişi ile yapılmış olup sahada henüz yeterince çalışma bulunmamaktadır. Her kliniğin ekipmanı, ekonomik açıdan yeterliliği ve çalışanlarının eğitim düzeyinin aynı olmaması bunun sebepleri arasındadır. Bu nedenle doğru ve güvenilir veri ile geliştirilen algoritmaların, kliniklerde deneme sürecinden geçerek eğitimlerini tam anlamıyla bitirmeleri ve hata oranı göz ardı edilebilecek seviyeye geldikten sonra embriyo üretimi sürecinde kullanılmaları önerilmektedir (Si ve ark., 2023).

Oosit değerlendirme, sperm değerlendirme, hücre takibi, en yüksek başarılı gebelik oranına sahip embriyonun seçimi, genetik testler ve mikro manipülasyon gibi birçok alanda YZ destekli modellerin çalışmaları yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar henüz her tür için test edilmemiş olup çoğunluğu sınırlı veri ile gerçekleştirilmiştir. Devam eden gelişme ve güncellemelerle yakın bir gelecekte oositin seçilmesinden transfer edilecek blastosist aşamasına ulaşmasına kadar geçen süreçte hiçbir müdahale yapılmadan embriyo geliştirilebileceğini söylemek yanlış olmayacaktır. Hassas robotik müdahaleler, uzaktan cerrahi, karma gerçeklik (MR) ile tamamen otomatikleşmiş prosedür sayesinde fiziksel sınırlamaların ortadan kalkması, yakın gelecekte beklenen gelişmelerdendir. Yapay zekâ ve robotik mühendisliği ile IVF sürecinin tamamen otomatik, eğitilebilir ve tek adımlı bir cihazla başarılabileceği ön görülmektedir (Abdullah ve ark., 2023).

Yapay zekâ desteğiyle geliştirilen ART'deki otomasyon, uzmanların rolünü değiştirmeyi veya çalmayı değil onlara yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Yapay zekâ uygulamalarında son karar her zaman insanda olacaktır. Uygulamalarda tekrara dayalı işlerde insanın etkinliğinin azaltılarak otomasyonun sağlanması ve daha kritik noktalarda insanların çalışmasını teşvik eden yapay zekâ uygulamaları, prosedürlerin objektifleştirilmesi, standardize edilmesi ve hassasiyetin artması ile ART verim ve erişilebilirliğinin de artışı amaçlanmaktadır. Uzmanların fazla zaman alan ve iş yükü yüksek olan uygulamaları yapay zekâyâ bırakmasıyla iş tanımlarının değişmesi de öngörülmektedir. Gelecek için gösterdiği potansiyel sebebiyle YZ destekli ART, son yıllarda ticari alanda da ivme kazanmaktadır (Zaninovic ve Rosenwaks, 2020).

SONUÇ

Embriyo üretimi, sağlıklı hayvan ve sağlıklı gıda üretimi için en önemli faktörlerden biridir. Ovaryum uyarımından itibaren üretimin uzman kontrolünde ve hatasız olması, dengeli ve iyileştirilmiş yetiştiricilik ile birlikte gelecekte hastalıklardan arı bir toplumu vaat etmektedir. Toplum sağlığını merkezine alan veteriner hekimlerin, reproduksiyon alanında gelişim ve ilerlemesinde şüphesiz ki en büyük yardımcı, yapay zekâ olacaktır. Akıllı sistemlerin etkinliğinin ve kullanım alanlarının yaygınlaşması göz önünde bulundurulduğunda, yapay zekânın sunduğu fırsatları doğru değerlendirerek neredeyse her sorunun çözümüne ulaşmak mümkün olmaktadır. Araştırmacılar etik sınırlar içerisinde, yenilikçi yaklaşıma sahip olduğu ve eğitim sağlandığı müddetçe prosedürlerde hatanın minimum seviyede, başarı oranının ise maksimum seviyede olabilmesi mümkündür. Güncel teknolojinin bizlere sağladığı hizmetlerin embriyo üretimi ile birleşmesi sonucu, ulaşılabilecek yenilikçi hayvancılık, coğrafi olarak yetiştiriciliğe uyumlu topraklarımızdan üst düzeyde verim kazanmamıza olanaksız olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abraham, F. (2017). An overview on functional causes of infertility in cows. *JFIV Reprod Med Genet*, 5(2), 203.
- Abdullah, K. A. L., Atazhanova, T., Chavez-Badiola, A. & Shivhare, S. B. (2023). Automation in ART: paving the way for the future of infertility treatment. *Reproductive Sciences*, 30(4), 1006-1016.
- Adaş, E. & Erbay, B. (2022). Yapay zekâ sosyolojisi üzerine bir değerlendirme. *Gaziantep University Journal of Social Sciences*, 21(1), 326-337.
- Akar, D. (2024). Computer Vision Nedir? Nerelerde Kullanılır? Bilginç IT Academy. <https://bilginc.com/tr/blog/computer-vision-nedir-nerelerde-kullanilir-3410/>.
- Bulletti, F. M., Berrettini, M., Sciorio, R. & Bulletti, C. (2023). Artificial intelligence algorithms for optimizing assisted reproductive technology programs: A systematic review. *Glob Transl Med*, 2, 0308.
- Calderón, G., Carrillo, C., Nakano, M., Acevedo, J. & Hernández, J. (2020). Automatic Estrus Cycle Identification System on Female Dogs Based on Deep Learning in Pattern Recognition 12th Mexican Conference, MCPR 2020, Morelia, Mexico, 2020, 261-268.
- Cengiz, M. & Tohumcu, V. (2021). Sütçü ineklerde östrus siklusunun, foliküler gelişimin ve ovulasyonun hormonal kontrolü. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 12(3), 168-180.
- Chafai, N., Hayah, I., Houaga, I. & Badaoui, B. (2023). A review of machine learning models applied to

- genomic prediction in animal breeding. *Frontiers in Genetics*, 14, 1150596, 1-18.
- Chavez-Badiola, A., Flores-Saiffe-Farías, A., Mendizabal-Ruiz, G., Drakeley, A. J. & Cohen, J. (2020). Embryo Ranking Intelligent Classification Algorithm (ERICA): artificial intelligence clinical assistant predicting embryo ploidy and implantation. *Reproductive Biomedicine Online*, 41(4), 585-593.
- Danardono, G. B., Handayani, N., Louis, C. M., Polim, A. A., Sirait, B., Periastringrum, G. & Sini, I. (2023). Embryo ploidy status classification through computer-assisted morphology assessment. *AJOG Global Reports*, 3(3), 1-9.
- Davis, T. C. & White, R. R. (2020). Breeding animals to feed people: The many roles of animal reproduction in ensuring global food security. *Theriogenology*, 150, 27-33.
- Diakiw, S. M., Hall, J. M. M., VerMilyea, M. D., Amin, J., Aizpurua, J., Giardini, L. & Perugini, M. (2022). Development of an artificial intelligence model for predicting the likelihood of human embryo euploidy based on blastocyst images from multiple imaging systems during IVF. *Human Reproduction*, 37(8), 1746-1759.
- Dimitriadis, I., Zaninovic, N., Badiola, A. C. & Bormann, C. L. (2022). Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. *Reproductive Biomedicine Online*, 44(3), 435-448.
- Fernandez, E. I., Ferreira, A. S., Cecilio, M. H. M., Chéles, D. S., de Souza, R. C. M., Nogueira, M. F. G. & Rocha, J. C. (2020). Artificial intelligence in the IVF laboratory: overview through the application of different types of algorithms for the classification of reproductive data. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(10), 2359-2376.
- Feyeux, M., Reignier, A., Mocaer, M., Lammers, J., Meistermann, D., Barrière, P. & Fréour, T. (2020). Development of automated annotation software for human embryo morphokinetics. *Human Reproduction*, 35(3), 557-564.
- Gökalp, Ö. M. (2022). Makine öğrenmesi. Gazi Üniversitesi, Gazi Bilişim Enstitüsü, Adli Bilişim Bölümü (9 Aralık 2023): <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.28042.44480>.
- Hafez, Y. M. (2015). Assisted reproductive technologies in farm animals. 2nd International Conference on the Modern Approaches in Livestock's Production Systems Alexandria, Egypt, Ekim 2015, 91-118.
- Hansen, P. J. (2014). Current and future assisted reproductive technologies for mammalian farm animals. *Current and Future Reproductive Technologies and World Food Production*, 1-22.
- Hemalatha, R. J., SonaShree, S. P., Thamizhvani, T. R. & Vijayabaskar, V. (2021). Detection Of Estrus In Bovine Using Machine Learning. In: 2021 7th International conference on Bio Signals, Images, and Instrumentation (ICBSII), 1-5.
- Jahnke, M. M., West, J. K. & Youngs, C. R. (2014). Evaluation of In Vivo-Derived Bovine Embryos. *Bovine Reproduction*, 733-748.
- Jiang, V. S. & Bormann, C. L. (2023). Artificial intelligence in the in vitro fertilization laboratory: a review of advancements over the last decade. *Fertility and Sterility*, 120(1), 17-23.
- Jiang, V. S., Kartik, D., Thirumalaraju, P., Kandula, H., Kanakasabapathy, M. K., Souter, I. & Shafiee, H. (2023). Advancements in the future of automating micromanipulation techniques in the IVF laboratory using deep convolutional neural networks. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 40(2), 251-257.
- Kara, U. & Bekyürek, T. (2019). Sığır Embriolarının Gelişim Evreleri ve Kalite Değerlendirilmesi. *International Journal of Eastern Mediterranean Agricultural Research*, 2(1), 113-129.
- Karaküçük, Y., Eker, S. (2018). Oftalmolojide Yapay Zeka ve Derin Öğrenme Uygulamaları. In: Şahin A. R., Doğan K., Sivri S. Editors. Sağlık Bilimlerinde Yapay Zeka. Ankara, Türkiye: Akademisyen Yayıncılık; 2018. pp. 123-143.
- Karavaşin, T. (2017). Türkiye İçin Sığırlarda Embriyo Transferi Gerekli mi? *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 2(2), 30-33.
- Kaymaz, M. (2019). Yardımcı Üreme Teknikleri. In Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. Editors. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. 3rd ed. Malatya, Türkiye: Medipres Yayıncılık; 2019. pp.539-618.
- Khosravi, P., Kazemi, E., Zhan, Q., Malmsten, J. E., Toschi, M., Zisimopoulos, P. & Hajirasouliha, I. (2019). Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digital Medicine*, 2(21), 1-9.
- Layek, S. S., Patil, S. P., Gorani, S., Karuppanasamy, K., Kishore, G. & Gupta, R. O. (2022). Ovum Pick-Up and In Vitro Embryo Production in Bovine. In: Kumaresan A. & Srivastava A. K. Editors. Frontier Technologies in Bovine Reproduction. Singapur: Springer Nature Singapur: 2022. pp.211-232.
- Letterie, G. & Mac Donald, A. (2020). Artificial intelligence in in vitro fertilization: a computer decision support system for day-to-day management of ovarian stimulation during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 114(5), 1026-1031.
- Louis, C. M., Erwin, A., Handayani, N., Polim, A. A., Boediono, A. & Sini, I. (2021). Review of computer vision application in in vitro fertilization: the application of deep learning-based computer vision technology in the world of IVF. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(7), 1627-1639.
- Luvoni, G. C., Chigioni, S. & Beccaglia, M. (2006). Embryo production in dogs: from in vitro fertilization to cloning. *Reproduction in Domestic*

- Animals*, 41(4), 286-290.
- Matos, F. D., Rocha, J. C. & Nogueira, M. F. G. (2014). A method using artificial neural networks to morphologically assess mouse blastocyst quality. *Journal of Animal Science and Technology*, 56, 1-10.
- Medenica, S., Zivanovic, D., Batkoska, L., Marinelli, S., Basile, G., Perino, A. & Zaami, S. (2022). The future is coming: artificial intelligence in the treatment of infertility could improve assisted reproduction outcomes—the value of regulatory frameworks. *Diagnostics*, 12(12), 2979.
- Mendizabal-Ruiz, G., Chavez-Badiola, A., Figueroa, I. A., Nuño, V. M., Farias, A. F. S., Valencia-Murillo, R. & Cohen, J. (2022). Computer software (SiD) assisted real-time single sperm selection associated with fertilization and blastocyst formation. *Reproductive BioMedicine Online*, 45(4), 703-711.
- Mirsky, S. K., Barnea, I., Levi, M., Greenspan, H. & Shaked, N. T. (2017). Automated analysis of individual sperm cells using stain-free interferometric phase microscopy and machine learning. *Cytometry Part A*, 91(9), 893-900.
- Palermo, G., Joris, H., Devroey, P. & Van Steirteghem, A. C. (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet*, 340(8810), 17-18.
- Pannu, A. (2015). Artificial intelligence and its application in different areas. *Artificial Intelligence*, 4(10), 79-84.
- Pirim, A. G. H. (2006). Yapay zekâ. *Yaşar Üniversitesi E-Dergisi*, 1(1), 81-93.
- Raes, A., Azari-Dolatabad, N., Athanasiou, G., Sadeghi, H., Andueza, S. G., Arcos, J. L., ... & Van Soom, A. (2023). Measuring cumulus expansion of mammalian oocytes: comparing the reliability of methods and how artificial intelligence could automate the measurement. (7 Mart 2024): <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2572620/v1>.
- Rabel, R. C., Marchioretto, P. V., Bangert, E. A., Wilson, K., Milner, D. J. & Wheeler, M. B. (2023). Pre-Implantation Bovine Embryo Evaluation—From Optics to Omics and Beyond. *Animals*, 13(13), 1-36.
- Raimundo, J. M. & Cabrita, P. (2021). Artificial intelligence at assisted reproductive technology. *Procedia Computer Science*, 181, 442-447.
- Rajendran, S., Brendel, M., Barnes, J., Zhan, Q., Malmsten, J. E., Zisimopoulos, P. & Hajirasouliha, I. (2023). Automatic Ploidy Prediction and Quality Assessment of Human Blastocyst Using Time-Lapse Imaging. bioRxiv The Preprint Server for Biology (29 Eylül 2023): <https://doi.org/10.1101/2023.08.31.555741>.
- Russell, S. J. & Norvig, P. (2010). Artificial intelligence a modern approach. London.
- Salih, M., Austin, C., Warty, R. R., Tiktin, C., Rolnik, D. L., Momeni, M. & Horta, F. (2023). Embryo selection through artificial intelligence versus embryologists: a systematic review. *Human Reproduction Open*, 2023(3), hoad031.
- Saragusty, J., Ajmone-Marsan, P., Sampino, S. & Modlinski, J. A. (2020). Reproductive biotechnology and critically endangered species: Merging in vitro gametogenesis with inner cell mass transfer. *Theriogenology*, 155, 176-184.
- Si, K., Huang, B. & Jin, L. (2023). Application of artificial intelligence in gametes and embryos selection. *Human Fertility*, 26(4), 757-777.
- Targosz, A., Myszor, D. & Mrugacz, G. (2023). Human oocytes image classification method based on deep neural networks. *BioMedical Engineering OnLine*, 22(1), 1-16.
- Targosz, A., Przystała, P., Wiaderkiewicz, R. & Mrugacz, G. (2021). Semantic segmentation of human oocyte images using deep neural networks. *BioMedical Engineering OnLine*, 20(1), 1-26.
- Tekin, K., Yurdakök Dikmen, B., Kanca, H. & Guatteo, R. (2021). Precision livestock farming technologies: Novel direction of information flow. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 68(2), 193-212.
- Uzun, Y., Hatipoğlu, M., Bütüner, R. & Calp, M. H. (2021). Yapay zekâ insan zekâsını geçebilecek mi. Uluslararası Mühendislik, Doğa ve Sosyal Bilimler Sempozyumu ISENS-21 Ana Teması "Enerji ve Toplum". Batman Üniversitesi.
- Wang, J., Zhang, Y., Wang, J., Zhao, K., Li, X. & Liu, B. (2022). Using machine-learning technique for estrus onset detection in dairy cows from acceleration and location data acquired by a neck-tag. *Biosystems Engineering*, 214, 193-206.
- Zaninovic, N. & Rosenwaks, Z. (2020). Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertility and Sterility*, 114(5), 914-920.
- Zhang, Z., Liu, J., Wang, X., Zhao, Q., Zhou, C., Tan, M. & Sun, Y. (2016). Robotic pick- and-place of multiple embryos for vitrification. *IEEE Robotics and Automation Letters*, 2(2), 570-576.
- Zhao, M., Xu, M., Li, H., Alqawasmeh, O., Chung, J. P. W., Li, T. C. & Chan, D. Y. L. (2021). Application of convolutional neural network on early human embryo segmentation during in vitro fertilization. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(5), 2633-2644.