

Editörler: Doç. Dr. Ali GÜLAYDIN
Dr. Öğr. Üyesi Muazzez YEŞİLYURT
Dr. Öğr. Üyesi Onur YILDIRIM

Veteriner Hekimlikte Temel ve Klinik Çalışmalar-I

Editörler:

Doç. Dr. Ali GÜLAYDIN

Dr. Öğr. Üyesi Muazzaz YEŞİLYURT

Dr. Öğr. Üyesi Onur YILDIRIM



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Veteriner Hekimlikte Temel ve Klinik Çalışmalar-I

Editörler: Doç. Dr. Ali GÜLAYDIN • Dr. Öğr. Üyesi Muazzez YEŞİLYURT

Dr. Öğr. Üyesi Onur YILDIRIM

Language: Turkish

Publication Date: 2025

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-5757-52-4

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub918>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Gülaydın, A. (ed), Yeşilyurt, M. (ed), Yıldırım, O. (ed) (2025). *Veteriner Hekimlikte Temel ve Klinik Çalışmalar-I*.

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub918>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Önsöz

Veteriner hekimlik, hayvan sağığının korunması ve iyileştirilmesi hedefiyle, temel araştırmalar ile klinik uygulamaların sürekli etkileşim içinde olduğu disiplinlerarası bir yapıya sahiptir. Bilginin üretim hızı, teknolojik gelişmeler ve biyomedikal alandaki ilerlemeler, veteriner hekimliğin kapsamını her geçen gün genişletmekte; bu alanı hem bilimsel hem de klinik yönleriyle daha görünür kılmaktadır. Bu çerçevede hazırlanan “Veteriner Hekimlikte Temel ve Klinik Çalışmalar” başlıklı bu eser, alanın iki ana eksenini bir araya getiren özgün bir yapıya sahiptir. Kitap, veteriner biliminin teorik temellerini ve klinik uygulamalara yansıyan güncel yaklaşımlarını kapsayan iki bölümden oluşmaktadır. Bu yönüyle temel bilimler ve klinik bilimler alanlarında yapılan çalışmaları bir araya getirerek literatüre katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. Bu eser; araştırmacılar, akademisyenler ve klinisyen hekimler için teoriden uygulamaya uzanan kapsamlı bir kaynak niteliğindedir. Kitabın, temel ve klinik bilimler arasındaki bilgi köprüsünü güçlendireceğine ve yeni araştırmalara yön vereceğine inanıyoruz. Katkı sunan değerli yazarlarımıza ve emeği geçen tüm araştırmacılara teşekkür eder; bu çalışmanın temel bilimler ve klinik bilimler alanlarında literatüre kalıcı bir katkı sağlamasını dileriz.

İçindekiler

Önsöz

iii

Bölüm 1

Kedi ve Köpeklerde Gingivitis 1

Büşra Kibar Kurt

Ezgi Sude Aybak

Berfin Petek

Bölüm 2

Direkt Oftalmoskopi: Kapsamlı Cihaz Analiz 11

Mustafa Barış Akgül

Bölüm 3

Oxidative and Nitrosative Challenges in Male and Female Gametes 25

Mehmed Berk Toker

Bölüm 4

Ruminantlarda Neonatal İshaller 33

Vedat Baldaz

Emin Can İlik

Tekin Şahin

Bölüm 5

Blood-Derived Biological Therapies in the Management of Osteoarthritis 65

Tolga Meriç Dümbek

Osman Bulut

Bölüm 6

Geriatrik Kedi ve Köpeklerde Glomerüler Filtrasyon Hızı Belirteçleri 73

Mehmet Ali Erfidan

Doğan Can Haney

Turan Civelek

Bölüm 7

Şap Hastalığı (Foot-And-Mouth Disease, Fmd) Epidemiyolojik Durum ve Kontrol Stratejileri 91

Erdal Polat

Ayfer Fındık Pakroob

Bölüm 8

Kedi ve Köpeklerde Diyafram Hernisi 109

Ezgi Sude Aybak

Bölüm 9

Kedi ve Köpeklerde Akut Pankreatit: Klinik Değerlendirme ve Güncel Tedavi Yaklaşımları 121

Mahsum Başak

Gülşah Akgül

Bölüm 10

Sığırlarda Pasteurella Multocida Enfeksiyonlarının Tarihçesi, Etiyolojisi, Epidemiyolojisi, Patogenezi, Patolojisi, Klinik Bulguları, Tanısı ve Tedavisi 131

İkram Selçuk Virdil

Berrah Gözegir

Yavuz Selim Sağlam

İsmail Bolat

Kedi ve Köpeklerde Gingivit

Büşra Kibar Kurt¹

Ezgi Sude Aybak²

Berfin Petek³

Özet

Kedilerde gingivit, ağız mukozasını etkileyen kronik inflamatuvar bir durum olup, histopatolojik özelliklerine göre farklı isimlerle tanımlanır. Hastalık, plak kaynaklı inflamasyonla başlar ve yalnızca gingiva ile sınırlıdır; ilerleyen olgularda periodontit gelişebilir. Bakteriye biyofilm zamanla gram-negatif ve anaerobik mikroorganizmaların baskın olduğu bir ortam oluşturarak periodontal dokularda yıkıma neden olur. Gingivitin etiopatogenezi multifaktöriyeldir; ağız hijyeni, sistemik hastalıklar, ilaçlar ve genetik yatkınlık gibi faktörler süreci etkiler. Bazı ırklar (Maltese, Minyatür Schnauzer, Boxer, Siyam) hastalığa yatkındır. Klinik olarak hiperemi, ödem, kanama, halitozis ve diş eti hiperplazisi gözlenir. Tanı, ağız muayenesi, periodontal prob ve radyografi ile konur. Gingivit şiddeti, belirli dişler üzerinden 0–3 arası bir skala ile değerlendirilir. Gingivit tedavisinde temel yaklaşım, plak ve tartarın uzaklaştırılması, düzenli profesyonel diş temizliği ve ağız hijyeninin sağlanmasıdır. Günlük diş fırçalama, supragingival plak kontrolünde en etkili yöntemdir; fırçalama ile düzelmeyen olgularda subgingival temizlik gerekebilir. Diş jelleri, su katkıları ve diş hijyeni çiğneme ürünleri destekleyici olarak kullanılabilir. Profesyonel temizlik genellikle genel anestezi altında yapılır; klorheksidin ile ağız çalkalanır, tartar fiziksel olarak uzaklaştırılır ve dişler parlatılır. İleri vakalarda lokal antiseptikler, antibakteriyel ajanlar ve periodontal cerrahi yöntemler uygulanabilir. Tedavi hem iyileştirici hem de koruyucu yaklaşımları içerir.

- 1 Doç. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, busra.kibar@adu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-1490-8832
- 2 Arş. Gör. Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye, esaybak@nku.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-5701-6159
- 3 Veteriner Hekim. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, berfinpetek@gmail.com, Orcid ID: 0009-0003-1088-7514

1. GİRİŞ

Gingivitis, köpek ve kedilerde diş destek dokularının en yaygın hastalığı periodontal hastalıktır. Başlangıçta inflamasyon gingiva ile sınırlıdır, gingivitis olarak adlandırılır ve geri dönüşümlü kabul edilir. Hastalık periodontit'e (gingiva, periodontal ligament ve alveolar kemiğin inflamasyonu ve tahribatı) ilerlediğinde, durum artık geri dönüşümlü değildir. Yani gingivitis, gingiva ile sınırlı, geri dönüşümlü bir yangıdır ve periodontal hastalığın ilk aşaması olarak tanımlanır (Soltero-Rivera ve ark., 2023; Yamaki ve ark., 2023).

Makroskopik olarak, gingivitis, konjesyon ve ödem nedeniyle kırmızı ve şişmiş diş etleri ile karakterizedir (Murphy ve ark., 2020).

Tanı, ayrıntılı ağız muayenesi, periodontal sondalama ve gerektiğinde dental radyografi ile yapılır. Erken dönemde doğru tanı ve tedavi önemlidir; aksi halde gingivitis periodontite ilerleyerek diş kaybı ve sistemik komplikasyonlara yol açabilir (Niemic, 2010).

Tedavide temel yaklaşım, plak ve tartarın uzaklaştırılması, düzenli profesyonel diş temizliği, uygun ağız hijyeni ve diyet desteğidir. Ayrıca, ileri olgularda lokal antiseptikler, antibakteriyel ajanlar ve periodontal cerrahi yöntemler de uygulanabilmektedir (Cunha ve ark., 2022).

Bu bölümde gingivitisin etiyojisi, klinik bulguları, tanı ve tedavisi hakkında bilgi verilecektir.

2. ETİYOLOJİSİ

Kedilerin gingiva ve ağız mukozasını etkileyen kronik inflamatuvar durumlar, lezyonların dağılımına ve histopatolojiye bağlı olarak çeşitli şekillerde adlandırılmıştır: kedi plazma hücreli gingivitis-farenjit, kedi gingivitis-stomatit, plazmasitik stomatit-farenjit ve kedi lenfositik-plazmasitik gingivitis (Williams ve Aller, 1992).

Gingivitis durumunda, plak kaynaklı yangı yalnızca diş etinin yumuşak dokusuyla sınırlıdır. Sulkus derinlikleri normaldir. Köpeklerde periodontal prob derinlikleri 1-3 mm, kedilerde 0,5-1 mm'dir. Periodontitis geliştiğinde, periodontal ligamentin koronal kısmındaki inflamatuvar yıkım, epitel bağlantısının apikal yönde kaymasına ve patolojik periodontal ceplerin oluşmasına (yani periodontal prob derinliklerinin artmasına) yol açar (Gorrel, 2008).

Plak birikiminin kesintisiz devam etmesi gingivitis ile sonuçlanır. Tedavi edilmeyen gingiviti olan bazı hastalarda periodontitis gelişirken, tüm hayvanlarda bu durum görülmez. Diş yüzeyindeki bakteriyel popülasyon

başlangıçta gram-pozitif, aerobik bakterilerden oluşur. Zamanla bakteriyel biyofilm, diş eti ile diş arasındaki sulkusu işgal eder ve daha yıkıcı, anaerobik ve gram-negatif bir popülasyonu seçen bir ortam oluşturur. Bakteriyel yan ürünler doğrudan doku hasarına yol açar ve bu durum, konakçıda yangılanmayı tetikleyerek diş ile periodontal yapılar arasındaki bağlantının kaybına doğrudan katkıda bulunur (Gorrel, 2008; Bellows ve ark., 2012; Bellows ve ark., 2019).

Öncelikle supragingival plak oluşur ve birkaç gün içinde uzaklaştırılmazsa, marginal diş etinde inflamatuvar yanıtı başlatır (marjinal gingivit). Bakteriyel plak, diş yüzeyine sıkıca yapışan bir biyofilm oluşturur ve bu da antimikrobiyal ajanlara karşı koruma sağlar. Müdahale edilmemiş supragingival plak bakterileri olgunlaşmaya devam eder ve subgingival alana uzanır. Supragingival plak, ağırlıklı olarak gram-pozitif aerobik bakterilerden oluşurken, subgingival plak bakterileri gram-negatif ve anaerobik bakterilerden daha yoğun bir popülasyonu temsil eder. Subgingival plak devam ederse, kronik gingivit ve potansiyel olarak periodontit gelişimine yol açabilir (Niemicc, 2010; Lobprise, 2012).

Gingivit her zaman periodontiti takip eder ve birlikte görülür, ancak tüm gingivit olguları periodontite ilerlemez. Bu durumların etiopatogenezi multifaktöriyeldir ve ağız içi dengeyi bozan çeşitli faktörlerden etkilenir. Farklı mekanizmalar, plak ile ilişkili bakteri popülasyonlarını değiştirebilir, tükürüğün kalitesini ve miktarını etkileyebilir ve/veya konakçı bağışıklık yanıtını değiştirebilir; örnekler arasında ilaçlar, alerji, sistemik enfeksiyonlar, hormonlar, stres ve yetersiz ağız hijyeni yer alır (Murphy ve ark., 2020).

Gingivit, plak birikimini artıran faktörlerle hızlanır. Bunlar arasında dişlerin sıkışıklığı, pürüzlü diş yüzeyleri (fraktür, mine hipoplazisi veya agresif kazıma nedeniyle) ya da hatalı restorasyonlar yer alır. Ayrıca, konak inflamatuvar yanıtını değiştiren hastalıklar (ör. diyabet ve Cushing) ve ilaçlar (ör. kortikosteroidler ve kanser kemoterapötik ajanları), hastayı gingivit gelişimine yatkın hale getirebilir (Lobprise, 2012).

Maltese köpekleri ırksal olarak plak ile ilişkili gingivit ve ülseratif stomatite yatkındır, Minyatür Schnauzerlarda ise genellikle erken başlangıçlı erişkin periodontit görülür. Diş eti dokusunun aşırı büyümesi ile karakterize bir durum olan gingival hiperplazi, Boxer ırkında yaygındır ve genellikle orta ila büyük ırkları etkiler. Siyam, Somali ve Maine coon kedilerinin ise juvenil başlangıçlı periodontite genetik yatkınlığa sahip olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca A, C, D ve E vitaminleri ile B vitaminleri olan folik asit, niasin, pantotenik asit ve riboflavin eksiklikleri diş eti hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (Arbach, 2025).

3. KLİNİK BULGULAR

Gingivitis, plak bakterilerine karşı gelişen bir inflamatuvar reaksiyon olup, diş etinde hiperemi ve şişlikle karakterizedir. Histolojik olarak, plazma hücreleri genellikle yüzeyel diş eti stromasında lenfosit ve nötrofillerden daha fazladır; aynı zamanda stromal kılcal damarlar genişlemiş ve konjesyonludur. Epitel değişiklikleri arasında hiperplazi, erozyon, hidropik dejenerasyon ve spongiosis yer alır. İnflamasyon genellikle sulkus yüzeyinde daha şiddetlidir, çünkü bu alan diş yüzeyindeki subgingival plak ile doğrudan temas halindedir (Murphy ve ark., 2020; Williams ve ark., 2024).

Normal diş eti dokuları ince ve keskin kenarlara sahiptir ve mercan pembesi rengindedir (normal pigmentasyon farklı değilse). Gingivitis durumunda, diş eti dokularının bitişğinde plak ve tartar görülebilir. Diş etinin başlangıç inflamasyonu, kızarıklık (eritem) ve diş eti kenarlarının yuvarlaklaşması ile kendini gösterir (Şekil 1). İnflamasyon arttıkça, diş eti daha kolay kanar ve eritem tüm bağlı dişe yayılabilir. Hasta sahibi, hayvanın diş fırçalarken, sert yiyecek yerken, sert cisimleri çiğnerken veya oyuncaklarla oynarken diş eti kanaması yaşadığını bildirebilir. Ağız kokusu (halitozis) gingivitisin klinik bulgularındandır. Gingivitis ile sınırlı periodontal hastalığı olan hastalarda, kronik gingivitis diş eti hiperplazisine (Şekil 2) ve sahte cep (pseudopocket) oluşumuna yol açtığında diş eti oluğu derinleşebilir (Niemiec, 2010).



Şekil 1: Ağız muayenesinde tartar ve gingivitisin klinik görünümü.

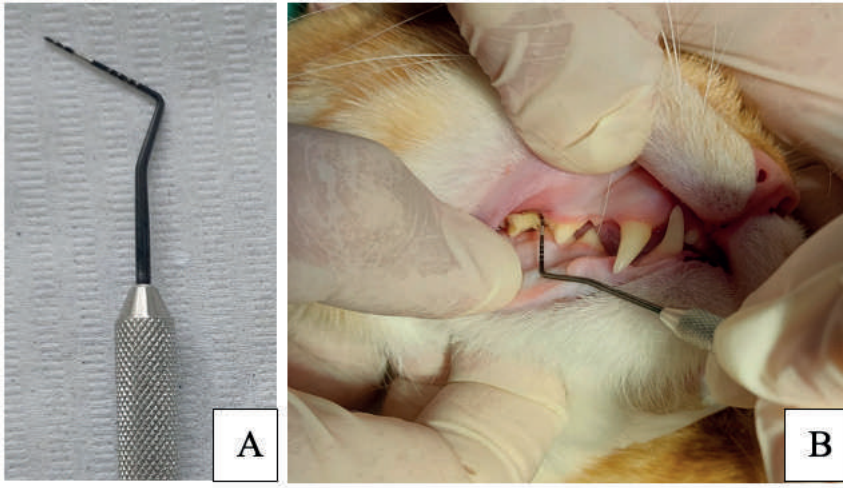


Şekil 2: Kronik gingivit sonucu diş eti hiperplazisi.

4. TANI

Kedilerde gingivitin bildirilen prevalans oranları %8 ile %73,2 arasında değişmekte olup, araştırmalara göre en sık teşhis edilen veteriner ağız hastalığıdır (Williams ve diğerleri, 2024).

Gingivit, öncelikle kapsamlı bir ağız muayenesi sonrası yapılan klinik bir tanıdır. Diş eti inflamasyonu sadece diş etiyle sınırlı olduğunda gingivit tanısı konur; periodonsiyumun diğer kısımları (sement, periodontal ligament, alveoler ve çevreleyen kemik) etkilenmemiştir. Diş eti oluğu derinliğini değerlendirmek ve prob ile kanamayı gözlemlemek için periodontal prob kullanılır (Şekil 3). Furkasyon alanını incelemek ve subgingival tartar, diş rezorpsiyonu veya diğer düzensizlikleri değerlendirmek için dental eksplorör kullanılır. Diş rezorpsiyonu, hareketli dişler veya diş eti inflamasyonu ile ilişkili sert şişliklerin değerlendirilmesinde dental radyografiler önerilir. Nadiren, diş eti inflamasyonunun periodontal hastalıktan kaynaklanmadığı düşünüldüğünde histopatolojik inceleme yapılması gerekebilir (Niemi, 2010).



Şekil 3: A) Dental prob. B) Diş eti derinliğinin ölçümü.

Gingivitis ölçümü: Gingivitis varlığı, üst ve alt çenedeki kanin diş ve dördüncü premolar dişler için 0 ile 3 arasında bir ölçek kullanılarak puanlanmıştır. Her bir ağız tarafı için gingivitisin ortalama puanı kaydedilmiştir:

0 – Normal diş eti, renk değişikliği, ödem, parlaklık veya sondalama sırasında kanama yok;

1 – Hafif yangı, hafif renk değişikliği, hafif ödem, sondalama sırasında kanama yok;

2 – Orta derecede yangı, kızarıklık, ödem ve parlaklık, sondalama sırasında kanama;

3 – Şiddetli yangı (Bellows ve ark., 2012; Thengchaisri ve ark., 2017).

5. TEDAVİ

Diş bakımı, optimum sağlık ve yaşam kalitesini sağlamak için gereklidir. Ağız boşluğu hastalıkları tedavi edilmezse genellikle ağrılıdır ve diğer lokal veya sistemik hastalıklara katkıda bulunabilir (Holmstrom ve ark., 2005).

Diş fırçalama genellikle diş plağını gidermenin ve gingivitis ile tartar oluşumunu önlemenin veya azaltmanın en etkili yolu olarak kabul edilir. Kedilerde günlük, haftalık veya haftada iki kez yapılan diş fırçalamanın, fırçalama yapılmayan kedilere kıyasla tartar ve diş eti iltihabını azalttığı bildirilmiştir. Bazı araştırmalar, su katkıları (ör. %0,005 ksilitol) ve diş jellerinin (ör. çinko askorbat jeli veya klorheksidin) gingiviti azaltabileceğini

ve fırçalamaya bir alternatif sağlayabileceğini öne sürmektedir (Williams ve ark. 2024).

Sert dokulu günlük bir “diş hijyeni çiğneme ürünü”nün köpeklerde hem kısa hem de uzun vadeli faydaları belgelenmiştir. Başka bir çalışmada, kuru diyetin yanı sıra günlük olarak verilen bir diş çiğneme ürünü ile beslenen kedilerde diş plak ve tartar birikiminin anlamlı şekilde azaldığı ve gingival indeksin iyileştiği gösterilmiştir (Gorrel ve Bierer, 2002).

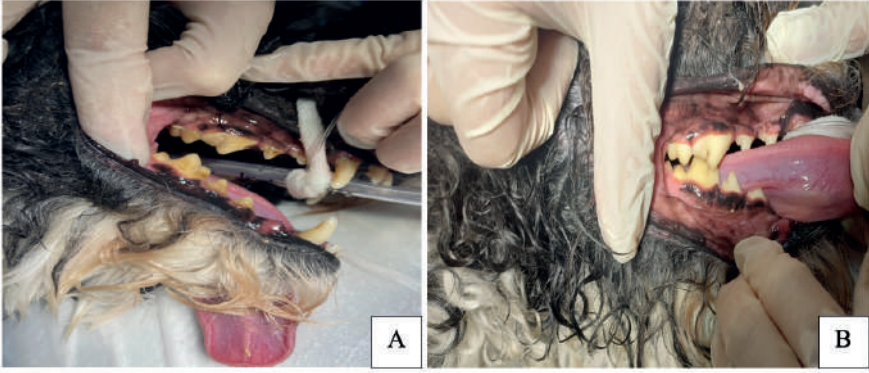
Gingivitin yönetim yaklaşımı hem tedavi hem de profilaksiyi içerir. Sadece supragingival plak ile sınırlı olan marjinal gingivit, genellikle günlük diş fırçalama ile düzelebilir. Günlük diş fırçalama ile gingivit düzelmezse, muhtemelen profesyonel temizlikle çıkarılması gereken subgingival plak veya tartar vardır. Plak birkaç gün içinde mineralize olur ve bu durumda tartar olarak adlandırılır. Plak subgingival alana ilerlediğinde ve/veya kalkül oluştuğunda profesyonel temizlik gereklidir. Supragingival ve subgingival plak ile kalkülün fiziksel olarak uzaklaştırılması gingivitin düzelmesini sağlar (Niemiec, 2010).

Profesyonel bir diş temizliği, titiz temizlik ve hastanın minimum stres ve rahatsızlık yaşaması sağlamak amacıyla genel anestezi altında gerçekleştirilir. Ağız boşluğu önemli bir bakteri yüküne sahiptir. Bakteriyemi riskini azaltmak, temizleme sırasında bakterilerin aerosolizasyonunu önlemek ve cerrahi alanın kontaminasyonunu engellemek için hastanın ağzı genellikle %0,12 veya %0,2 klorheksidin glukonat çözeltisi ile çalkalanır. Görünür büyük tartar birikimleri tartar pensleri ile çıkarılır. Özel küretler veya ince ultrasonik uçlar ile uygun irrigasyon kullanılması, ısı birikimini ve diş ile diş etine zarar vermeyi önler ve hasta için rahatsızlığı azaltır (Şekil 4). Tartar temizliği sonrası diş parlatması ve sonrasında su veya klorheksidin solüsyonu ile tekrar irrigasyon yapılabilir (Şekil 5) (Arbach, 2025).

Tedavide temel yaklaşım, plak ve tartarın uzaklaştırılması, düzenli profesyonel diş temizliği, uygun ağız hijyeni ve diyet desteğidir. Ayrıca, ileri olgularda lokal antiseptikler, antibakteriyel ajanlar ve periodontal cerrahi yöntemler de uygulanabilmektedir (Cunha ve ark., 2022).



Şekil 4: Taşınabilir Dental Ünite



Şekil 5: Dişlerin A) detartaraj işlemi öncesi ve B) sonrası görünümü.

Kaynaklar

- Arbach, L. (2025). Periodontal Disease in Dogs and Cats. *Winter*, 60-71.
- Bellows, J., Berg, M. L., Dennis, S., Harvey, R., Lobprise, H. B., Snyder, C. J., ... & Van de Wetering, A. G. (2019). 2019 AAHA dental care guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(2), 49-69.
- Bellows, J., Carithers, D. S., & Gross, S. J. (2012). Efficacy of a barrier gel for reducing the development of plaque, calculus, and gingivitis in cats. *Journal of Veterinary Dentistry*, 29(2), 89-94.
- Cunha, E., Tavares, L., & Oliveira, M. (2022). Revisiting Periodontal Disease in Dogs: How to Manage This New Old Problem? *Antibiotics*, 11(12), 1729.
- Gorrel, C., & Bierer, T. B. (2002). *Effect of a Dental Chew on Dental Substrates and Gingivitis in Cats*. *Journal of Veterinary Dentistry*, 29(4), 201-204.
- Gorrel, Cecilia. (2008). Diagnostics and treatment of periodontal disease in dogs and cats. <https://cabidigitallibrary.org/adresinden/crisildi>.
- Holmstrom, S. E., Knutson, K., & Vitoux, J. (2005). AAHA dental care guidelines for dogs and cats dental care guidelines task force. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41, 277-283.
- Lobprise, H. B. (Ed.). (2012). *Blackwell's five-minute veterinary consult clinical companion: small animal dentistry* (Vol. 2). John Wiley & Sons.
- Murphy, B. G., Bell, C. M., & Soukup, J. W. (2020). Veterinary oral and maxillofacial pathology. John Wiley & Sons, Inc.
- Niemiec, B. A. (2010). Small animal dental and oral maxillofacial diseases : a colour handbook. *Manson Pub*.
- Soltero-Rivera, M., Goldschmidt, S., & Arzi, B. (2023). Feline chronic gingivostomatitis: current concepts in clinical management. *Journal of feline medicine and surgery*, 25(8), 1098612X231186834.
- Thengchaisri, N., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., & Sattasathuchana, P. (2017). Association of gingivitis with dental calculus thickness or dental calculus coverage and subgingival bacteria in feline leukemia virus-and feline immunodeficiency virus-negative cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 81(1), 46-52.
- Williams, C. A., & Aller, M. S. (1992). Gingivitis/stomatitis in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22(6), 1361-1383.
- Williams, J. L., Roberts, C., Harley, R., Gruffydd-Jones, T. J., & Murray, J. K. (2024). Prevalence and risk factors for gingivitis in a cohort of UK companion cats aged up to 6 years. *Journal of Small Animal Practice*, 65(8), 605-614.

Yamaki, S., Tachibana, M., Hachimura, H., Ogawa, M., Kanegae, S., Amimoto, H., ... Amimoto, A. (2023). The association between gingivitis and oral spirochetes in young cats and dogs. *PLoS ONE*, 18(1).

Direkt Oftalmoskopi: Kapsamlı Cihaz Analiz

Mustafa Barış Akgül¹

Özet

Direkt oftalmoskop, retina ve gözün arka segmentini doğrudan görüntülemeyi sağlayan taşınabilir, optik bir tanı cihazıdır. İlk kez 1850’de Hermann von Helmholtz tarafından geliştirilmiş, 20. yüzyıl boyunca ışık kaynakları, filtreler ve diyoptri ayar mekanizmaları eklenerek modern halini almıştır. İnsan ve veteriner hekimlikte, glom, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, optik nörit ve retina dekolmanı gibi birçok hastalığın tanısında kritik öneme sahiptir. Cihaz temel olarak sap ve başlıktan oluşur. Sap kısmı enerji kaynağı ve reostatı içerirken; başlık kısmında optik sistem, ışık kaynağı, diyoptri diski, açıklıklar (apertürler) ve filtreler bulunur. Işık kaynağı günümüzde çoğunlukla LED olup, reflektör veya prizma ile göz bebeğine yönlendirilir. Görüntü düz, yaklaşık 15 kat büyütölmüş ve yüksek kontrastlıdır; ancak dar görüş alanı (5–10°) cihazın sınırlayıcı yönüdür. Filtre sistemleri klinik değerlendirmeyi destekler: kırmızı serbest (red-free) filtre damar yapılarının kontrastını artırır; polarize filtre parlamayı azaltır; kobalt mavisi filtre ise fluorescein ile kombine kullanıldığında kornea defektlerini belirginleştirir. Diyoptri diski sayesinde kırma kusurları kompanse edilebilir ve farklı düzlemlerdeki lezyonların derinliği ayırt edilebilir. Kullanım sırasında yanlış diyoptri veya apertür seçimi, yetersiz yakınlık ya da ışık şiddeti hatalı görüntüye yol açabilir. Bu nedenle kullanıcıların cihaz ayarlarını doğru uygulaması ve düzenli teknik bakım yapması gerekir. Sonuç olarak, direkt oftalmoskop hem düşük maliyeti hem de taşınabilirliği ile günümüzde hala “ilk başvuru aracı”dır. Eğitim ve klinik uygulamalarda yaygın kullanılmakta, sistemik hastalıkların da oftalmoskopik bulgularla erken teşhis edilmesine olanak sağlamaktadır.

1 Doçent Doktor, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, mbarisakgul@siirt.edu.tr ORCID: 0000-0002-9365-9925

1. GİRİŞ

Oftalmoskop, retina ve gözün arka segmentini incelemek için kullanılan temel bir tanı cihazıdır (Cordero, 2016). Bu cihazın icadından önce, bir hastanın gözünün arka segmentini doğrudan incelemek mümkün değildi; ancak oftalmoskobun icadı ile gözün iç yapılarının noninvaziv, hızlı ve kolay bir şekilde görüntülenmesi sağlanarak göz muayenelerinde devrim niteliğinde bir gelişme yaşanmıştır (Keeler, 2003). Retina ve optik sinir başı gibi yapılarının doğrudan görülmesi sayesinde glokom, retina dekolmanı, optik sinir hipoplazisi ve oküler melanoma gibi görme kaybına yol açabilecek birçok patoloji erken dönemde tespit edilebilmektedir (Anish ve ark., 2024). Oftalmoskopun doğrudan (direkt) ve dolaylı (indirekt) gibi farklı tipleri geliştirilmiştir; bunlar yeni teknolojilerle zaman içinde modernize edilmiş olsa da doğrudan oftalmoskop, günümüzde en yaygın ve ikonik form olarak klinik pratikte önemli yerini korumaktadır (Keeler, 2003). El tipi, taşınabilir yapısı ve yaklaşık 15 kat büyütme sağlayarak retina damar pulsasyonları gibi ince detayları gösterebilmesi, doğrudan oftalmoskopun hem insan hekimliğinde hem de veteriner hekimlikte vazgeçilmez bir muayene aracı olmasını sağlamıştır (Cordero, 2016).

2. TARİHÇE VE KLİNİK ÖNEMİ

Oftalmoskopi kavramı, ilk kez 1823 yılında Çek bilim insanı Jan Evangelista Purkinje'nin mum ışığı ve gözlük camı kullanarak yaptığı gözlem girişimleriyle gündeme gelmiştir; ancak bu deneysel çalışmalar dönemin bilim çevrelerinde fazla ilgi görmemiştir (Keeler, 2003). Modern anlamda ilk doğrudan oftalmoskop ise Alman hekim ve fizikçi Hermann von Helmholtz tarafından 1850 yılında geliştirilmiştir (Anish ve ark., 2024). Helmholtz, yarı geçirgen cam ve ışık kaynakları kullanarak göz bebeğinden gelen ışığın yönünü değiştirip retinanın görüntülenmesini sağlamıştır (Keeler, 2003). Bu yenilik sayesinde, o zamana kadar yalnızca teorik olarak değerlendirilebilen göz dibi, ilk kez yaşayan bir bireyde doğrudan ve canlı olarak incelenebilir hale gelmiştir (Anish ve ark., 2024).

Helmholtz'un bu buluşu tıpta büyük bir devrim yaratmış ve 1857 yılında Brüksel'de düzenlenen ilk Uluslararası Oftalmoloji Kongresi'nde oftalmoskopun tıbbi önemi resmen tanınmıştır (Keeler, 2003). Helmholtz'un "Augenspiegel" adını verdiği ilk oftalmoskop, sonraki yıllarda birçok yeniliğe ilham kaynağı olmuş ve cihazın daha kompakt, kullanışlı ve aydınlatması güçlü versiyonları geliştirilmiştir (Anish ve ark., 2024). 1880'li yıllarda Thomas Edison'un akkor lambayı icat etmesiyle birlikte ilk elektrikli ışık kaynakları oftalmoskoplara entegre edilmiştir ve William Dennett

tarafından geliştirilen elektrikli oftalmoskop klinik kullanımda önemli bir adım olmuştur (Keeler, 2003).

20.yüzyılın başlarında, cihazlara farklı büyüklükte açıklıklar (apertürler), filtre sistemleri ve diyoptri ayar mekanizmalarının eklenmesiyle doğrudan oftalmoskop bugünkü modern formuna ulaşmıştır. Cihaz, yüksek büyütme gücü, taşınabilir yapısı ve kırma kusurlarına uyarlanabilme özelliği ile hem pratisyen hekimler hem de uzman oftalmologlar için vazgeçilmez hale gelmiştir (Cordero, 2016).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde, doğrudan oftalmoskop glokom, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, optik nörit ve retina dekolmanı gibi pek çok önemli hastalığın tanısında temel bir araçtır (American Academy of Ophthalmology, 2023).

Veteriner hekimlikte de doğrudan oftalmoskop benzer şekilde önemli bir yer tutar. Kedi ve köpeklerde hipertansiyon, diyabet, progresif retina atrofisi (PRA) gibi hastalıkların tanısında oftalmoskopik muayene kritik rol oynar (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023).

3. C HAZIN TEMEL B LEŐENLER 

Doğrudan oftalmoskop (direkt oftalmoskop), genel olarak iki ana kısımdan oluşur: sap (gövde) ve başlık. Sap kısmı, cihazın elektrisel enerji kaynağını barındırır ve genellikle değiştirilebilir piller veya şarj edilebilir bataryalarla çalışır (Cordero, 2016). Bu bölümde, cihazı açma-kapama ve ışık şiddetini ayarlama işlevi gören bir reostat mekanizması yer alır. Sap kısmı aynı zamanda hekim tarafından tutulan bölüm olduğundan ergonomik tasarıma sahip olmalı ve uzun süreli kullanımlarda el yorgunluğu oluşurmamalıdır (Anish ve ark., 2024).

Başlık kısmı ise doğrudan oftalmoskopun optik sistemini, ışık kaynağını, filtre ve açıklık (apertür) disklerini ve diyoptri ayar mekanizmasını içerir (Hacussler, 2018). ışık kaynağı olarak eski modellerde akkor ampuller kullanılırken, günümüzde LED teknolojisi daha yaygındır; LED'ler daha uzun ömürlü, enerji verimli ve daha az ısı üreten kaynaklardır. ışık, optik bir sistem aracılığıyla odaklanarak reflektör ya da prizma üzerinden hastanın göz bebeğine yönlendirilir (Cordero, 2016).

Başlığın içinde yer alan döner açıklık (apertür) diski, çeşitli boyutlarda açıklıklara ve özel desenlere sahip olabilir. Bu açıklıklar ışık huzmesinin çapını ve şeklini belirleyerek görüntüleme kalitesine etki eder; örneğin k  k çaplı açıklıklar dar pupil'li hastalarda tercih edilirken, geniş açıklıklar midriyatik gözlerde genel fundus değerlendirmesi için uygundur (Hacussler, 2018).

Ayrıca, bazı modellerde özel açıklıklar (yarık, ızgara, yıldız vs.) mevcuttur ve bu açıklıklar, kornea veya lens opasitelerinin değerlendirilmesi gibi spesifik amaçlara hizmet eder (Wipperman ve Dorsch, 2013).

Diyoptri ayar mekanizması, başlık üzerinde yer alan bir mercek diskidir ve negatiften pozitif değerlere kadar uzanan optik mercekleri içerir (Cordero, 2016). Bu disk, hem hekimin hem de hastanın kırma kusurlarını kompanse etmek, hem de gözüün farklı derinliklerindeki yapıları odaklamak için kullanılır. Merceklerin değerleri genellikle +40 D ile -25 D arasında değişir ve bu disk manuel olarak çevrilerek istenen odak düzlemi seçilir (Anish ve ark., 2024).

Bazı doğrudan oftalmoskop modellerinde gözlük kullanıcıları için alın dayanağı, yüz temas yüzeyleri için kauçuk koruyucular, hatta dijital görüntüleme sistemleri gibi ileri teknolojik bileşenler de yer alabilir (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023). Bu tür gelişmiş cihazlar özellikle eğitim ortamlarında veya dijital kayıt ihtiyacı olan kliniklerde tercih edilir.

4. OPTİK SİSTEM: REFLEKTÖR, PRİZMA VE MERCEKLER

Doğrudan oftalmoskop, hem ışık gönderme hem de gözlem yapma işlevlerini aynı optik eksen üzerinden gerçekleştiren benzersiz bir cihazdır (Cordero, 2016). Bu özelliği sayesinde, cihaz hem aydınlatma hem de görüntüleme işlevini kompakt yapısında birleştirir. Bu başarının temelinde, cihazın iç yapısında yer alan reflektör (ayna) veya prizma gibi yönlendirici elemanlar ve mercek sistemleri yer almaktadır (Haeussler, 2018).

Işık kaynağından çıkan ışık önce bir kondansör mercek yardımıyla hafifçe odaklanır. Ardından bu ışık, başlık içinde 45 derecelik açıyla yerleştirilmiş bir reflektör (eski cihazlarda küçük, merkezi delikli ayna) ya da modern sistemlerde küçük bir prizma yardımıyla hastanın göz bebeğine yönlendirilir (Cordero, 2016). Bu yapılar, hem yansıma sağlamak hem de ortasındaki açıklık aracılığıyla gözden gelen yansımanın geçmesine olanak tanımaktadır (Anish ve ark., 2024). Bu sayede cihaz, hem ışık gönderimini hem de retina görüntüsünün alınmasını aynı ekseninde yapar.

Reflektör ya da prizma sistemi ile göz bebeğinden geçen ışık, gözüün optik ortamlarından geçerek retina üzerinde odaklanır. Retina ve koroid tabakasından geri yansıyan ışık ışınları tekrar göz bebeğinden çıkar, reflektör ya da prizmanın merkezindeki açıklıktan geçerek hekimin gözlem yaptığı okülere ulaşır (Cordero, 2016). Bu mekanizma sayesinde, kullanıcı göz dibi yapısını doğrudan, büyütülmüş ve net şekilde görebilir.

Bu optik sistemin önemli avantajlarından biri, görüntünün düz (erekt) ve yaklaşık 15 kat b y t lm   olarak sunulmasıdır (Cordero, 2016). Yani retinanın anatomik yapısı olduğu gibi görüntülenir; örneğin, retinanın üst bölgesi görüntüde de üstte yer alır. Bu durum, özellikle detaylı yapıların değerlendirilmesini kolaylaştırır. Ancak bu büyütme özelliği, beraberinde dar görüş alanı gibi bir dezavantajı da getirir. Görüntüleme a ısı çoğunlukla 5–10  ile sınırlıdır ve retinanın yalnızca küçük bir bölümü görülebilir (Hacussler, 2018).

Göz bebeği küçükse ya da dar a ılıysa, bu sınırlı görüş alanı daha da kısıtlanabilir. Bu nedenle fundus muayenesinde geniş alanlara ulaşmak istendiğinde, hastanın pupillası farmakolojik olarak dilate edilerek görüş alanı artırılır (Wipperman ve Dorsch, 2013). Ayrıca kullanıcı, görüntüleme sırasında cihazı farklı a ılardan yaklaştırarak periferik retina alanlarını görebilmek için hastadan gözünü sağa, sola, yukarı veya aşağı hareket ettirmesini isteyebilir (Wipperman ve Dorsch, 2013).

Veteriner hekimlikte de benzer prensip geçerlidir. Tapetum lucidum yapısının yansıtıcı özellik göstermesi, optik sistemin ışık toplama kapasitesini artırır; bu durum özellikle kedi ve köpeklerde fundusun parlak görünmesine neden olur (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023). Direkt oftalmoskopun optik yapısı, bu parlaklığı doğru biçimde yansıtacak şekilde tasarlanmıştır.

5. ÇALIŞMA PRENSİBİ

Doğrudan oftalmoskopi, ışık huzmesinin göz bebeğinden gönderilerek retinada odaklanması ve yansıyan ışığın aynı ekseninde geri alınması esasına dayanır (Cordero, 2016). Bu işlem, hem aydınlatma hem de görüntüleme sisteminin aynı optik yol üzerinde birleşmesi sayesinde gerçekleşir. Cihazın başlık kısmındaki reflektör ya da prizma, ışığı yaklaşık 45 lik a ıyla hastanın göz bebeğine yönlendirirken, retinadan geri dönen ışık ise bu aynadaki merkez açıklıktan geçerek gözlemci hekimin gözüne ulaşır (Hacussler, 2018).

Muayeneye ba lamadan önce, ortam ışığı azaltılır ve gerekirse farmakolojik midriyatik ( rn. tropikamid) kullanılarak pupilla genişletilir (Anish ve ark.,2024). Göz bebeği genişletildiğinde, hem ışığın retina üzerine daha etkili ulaşması hem de daha geniş alanın görüntülenmesi sağlanır (Anish ve ark., 2024). Hekim, cihazı hastanın sağ gözüne bakarken kendi sağ gözüne; sol göze bakarken sol gözüne yerleştirir. Bu teknik, hem burun köprüsünün engel teşkil etmesini önler hem de görüntünün hizalanmasını kolaylaştırır (Cordero, 2016).

Muayene uzak mesafeden (yaklaşık 25–30 cm) kırmızı refle (red reflex) gözlemlenerek başlatılır. Bu refle, retinadan ve koroidden yansıyan ışığın belirtisidir ve göz optik ortamlarının açıklığını gösterir (Wipperman ve Dorsch, 2013). Eğer refle homojen değilse ya da gözlemlenemiyorsa, bu durum opak yapıların (örneğin katarakt, vitreus hemorajisi) varlığını düşündürür (Cordero, 2016).

Yavaşça hastaya yaklaşan hekim, cihazın diyoptri ayarını “0” konumuna getirerek net bir retina görüntüsü elde etmeye çalışır. Retina yüzeyinden gelen yansıma keskinleştikçe, optik disk, makula, damarlar ve olası patolojiler ayrıntılı olarak gözlenebilir (Cordero, 2016). Eğer görüntü bulanıksa, bu durumda hekim kendi refraksiyon kusurunu ya da hastanın ametropisini telafi etmek için diyoptri diski ile uygun düzeltici merceği devreye alır (Anish ve ark., 2024).

Göz dibi muayenesinde genellikle şu yapılar sistematik biçimde değerlendirilir: optik disk (papilla), makula, retina damarları, periferik retina ve retina pigment epiteli. Doğrudan oftalmoskopi, düz (erekt) ve büyütülmüş bir görüntü sunduğundan, özellikle küçük patolojik değişikliklerin fark edilmesinde oldukça etkilidir (Wipperman ve Dorsch, 2013). Hekim, hastadan farklı yönlerle (sağ, sol, yukarı, aşağı) bakmasını isteyerek retinanın çeşitli bölgelerini inceleyebilir.

Retinadaki yapıların önünde veya arkasında yer alan patolojilerin derinliğini anlamak için diyoptri diski kullanılır. Örneğin, retina seviyesindeki bir damar net görünürken onun üzerinde yer alan bir kanama yalnızca daha pozitif diyoptri ile netleşiyorsa, bu kanamanın retinadan önde yer aldığı anlaşılır. Tam tersi, bir opasite negatif diyoptri ile netleşiyorsa, bu lezyon retina düzleminin arkasında demektir (Haeussler, 2018).

Veteriner hekimlikte de benzer uygulama geçerlidir. Özellikle tapetum lucidum yapısı olan hayvanlarda red reflex gözleminde parlak yansıma alınması ve retina damarlarının değerlendirilmesi, sistemik hastalıkların (hipertansiyon, diyabet vb.) tanısında büyük öneme sahiptir (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023).

6. AYAR MEKANİZMALARI

Direkt oftalmoskop cihazı, çeşitli klinik durumlara uyum sağlayabilmek ve kullanıcıya maksimum görsel konfor sunmak amacıyla çok sayıda ayar mekanizması ile donatılmıştır. Bu mekanizmalar arasında en temel olanları: ışık şiddeti ayarı, apertür (açıklık) seçimi ve diyoptri (mercek gücü) ayarındır (Cordero, 2016).

6.1. Işık Şiddeti Ayarı

Cihazın sap kısmında yer alan döner bir reostat yardımıyla ışık şiddeti ayarlanabilir. Bu ayar, genellikle bir halka ya da düğme aracılığıyla gerçekleştirilir (Hacussler, 2018). Özellikle göz bebeği küçük olan ya da ışığa hassas bireylerde düşük ışık düzeyi tercih edilerek hastanın rahatsız olması önlenir. Işık seviyesi arttıkça görüntü netliği ve kontrast da artar; bu nedenle muayene sırasında ışık seviyesi hastanın durumuna göre kademeli olarak arttırılabilir (Hacussler, 2018).

6.1.1. Apertür (Diyafra) Seçimi

Cihaz başlığında yer alan döner disk üzerinde çeşitli açıklıklar (apertürler) bulunur. Bu açıklıklar farklı boyut ve şekillere sahip olup, ışığın şekli ve yoğunluğunu değiştirerek farklı klinik ihtiyaçlara hizmet eder (Cordero, 2016). Küçük dairesel açıklıklar dar pupillere sahip bireylerde, geniş açıklıklar ise midriyatik gözlerde tercih edilir (Hacussler, 2018). Özel açıklıklar arasında yarım daire (kataraktlı gözlerde şeffaf bölgeden bakmak için), yarık açıklık (kornea veya lens opasitelerinin derinliğini değerlendirmek için) ve grid (ızgara) desenli açıklıklar (lezyon boyut ölçümü veya fiksasyon testi için) yer alır (Wipperman ve Dorsch, 2013).

6.1.2. Diyoptri (Mercek) Ayarı

Başlıkta bulunan diyoptri diski, farklı kırma gücüne sahip küçük mercekleri içerir. Bu disk -25 D'den +40 D'ye kadar mercek seçeneklerini içerebilir (Anish ve ark.,2024). Hekim, bu ayarı kullanarak hem kendi refraksiyon kusurunu hem de hastanın ametropisini kompanse edebilir. Ayrıca bu ayar, gözün farklı düzlemlerindeki (örneğin retina, lens, vitreus) yapıların odaklanmasını sağlar (Wipperman ve Dorsch, 2013).

6.1.3. Ayarların Klinik Etkisi

Doğru ışık şiddeti ve uygun açıklık seçimi, görüntü netliğini ve hasta konforunu doğrudan etkiler. Örneğin, küçük pupillere sahip bir hastada geniş açıklık kullanılması ışığın iris tarafından engellenmesine neden olabilir. Benzer şekilde, yanlış diyoptri ayarı görüntünün bulanıklaşmasına ve lezyonların gözden kaçmasına yol açabilir (Cordero, 2016). Bu nedenle kullanıcı, cihazın tüm ayar mekanizmalarına hâkim olmalı ve muayene sırasında bunları aktif olarak kullanabilmelidir (Hacussler, 2018).

Veteriner hekimlikte de benzer prensipler geçerlidir. Örneğin hayvanların pupilla çapı daha değişken olabildiği için küçük açıklık kullanımı ve düşük ışık şiddeti tercih edilebilir. Göz kırma refleksinin yüksek olduğu türlerde

muayene hızlı yapılmalı ve ışık seviyesi yavaşça artırılarak hasta konforu korunmalıdır (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023).

7. FİLTRELER VE DİOPTRİ SKALASI

Direkt oftalmoskop cihazları, muayene esnasında daha net ve spesifik gözlemler yapılmasını sağlamak üzere çeşitli filtreler ve diyoptri mercek skalalarıyla donatılmıştır. Bu özellikler, sadece görüntü kalitesini artırmakla kalmaz, aynı zamanda göz içi yapıların ayrıntılı değerlendirilmesine olanak tanır (Cordero, 2016).

7.1. Filtreler

7.1.1. Yeşil (Red free) Filtre

Bu filtre, kırmızı dalga boylarını bloke ederek görüntüde damar yapılarının ve sinir lifi tabakasının kontrastını artırır. Retinada bulunan kan damarları siyah renkte görünürken, hemorajiler, mikroanevrizmalar ve sinir lifi defektleri daha net bir şekilde ortaya çıkar (Cordero, 2016). Özellikle glom gibi optik sinir hasarlarının erken evrelerinde sinir lifi kaybı bu filtre sayesinde kolayca gözlemlenebilir (Haeussler, 2018).

7.1.2. Polarize Filtre

Bazı gelişmiş modellerde bulunan bu filtre, kornea ve lens yüzeyinden yansıyan ışığın azaltılmasını sağlar. Polarize filtreler, görüntüdeki parlamayı azaltarak özellikle fundus fotoğrafı çekimi ya da dijital belgeleme sırasında daha net sonuçlar elde edilmesine yardımcı olur (Anish ve ark., 2024).

7.1.3. Kobalt Mavisi Filtre

Kobalt mavisi filtre, çoğunlukla kornea değerlendirmesinde, özellikle de fluorescein boyası ile kombine kullanıldığında tercih edilir. Bu filtrenin işlevi, mavi ışık dalga boyu (yaklaşık 450 nm) sağlayarak kornea epitelindeki defektlerin floresan yeşil renkte görünmesini sağlamaktır. Bu sayede kornea abrazyonları, ülserler veya yabancı cisim izleri kolayca saptanabilir (Wipperman ve Dorsch, 2013).

7.2. Diyoptri Skalası

Doğrudan oftalmoskoplarda yer alan diyoptri skalası, cihazın optik sistemine entegre edilmiş bir mercek diskinden oluşur. Bu disk üzerinde, genellikle -25 D'den +40 D'ye kadar değişen kırma gücüne sahip küçük mercekler yer alır. Kullanıcı, cihazın yan tarafındaki döner çarkı kullanarak bu merceklerden birini görüş hattına getirir (Cordero, 2016).

7.2.1. Pozitif Mercekler (+D)

Pozitif diyoptri değerleri, hipermetropi düzeltilmesi yapmak veya gözün ön segment yapıları (kornea, iris, lens) gibi retina düzleminin önünde yer alan bölgeleri odaklamak için kullanılır. Örneğin, +20 D gibi yüksek pozitif bir mercek ile kornea üzerinde epitel defekti ya da yüzey opasiteleri detaylı şekilde incelenebilir (Cordero, 2016).

7.2.2. Negatif Mercekler (-D)

Negatif diyoptri değerleri ise miyop bireylerdeki refraksiyon kusurunu düzeltmek veya retina düzleminin arkasında yer alan yapıların (örneğin vitreus içerisindeki floaters) değerlendirilmesinde kullanılır (Amirneni, Bhasin ve Ganti, 2024).

7.2.3. Klinik Kullanım

Muayene sırasında görüntü bulanık kalıyorsa bu, genellikle refraksiyon farkından kaynaklanır. Hekim veya hasta ametropikse, uygun diyoptri ayarı ile netlik sağlanabilir. Ayrıca aynı noktadaki bir yapının pozitif ya da negatif merceklerle netleşmesi, yapının retina düzleminden daha önde mi yoksa arkada mı olduğunu gösterir; bu sayede kabarıklık ya da çökük lezyonların derinliği değerlendirilebilir (Hacussler, 2018).

Veteriner hekimlikte de diyoptri skalasının kullanımı büyük önem taşır. Hayvanlarda göz kırma kusurlarını düzeltmenin yanı sıra, kornea lezyonları ya da vitreus opasitelerinin ayırt edilmesinde de bu skala etkin biçimde kullanılır (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023).

8. KOBALT MAVİSİ FİLTRENİN KLİNİK ROLÜ

Kobalt mavisi filtre, doğrudan oftalmoskoplarda bulunan ve özellikle kornea değerlendirmelerinde kritik rol oynayan bir optik bileşendir. Bu filtre, yaklaşık 450 nm dalga boyunda mavi ışık sağlar ve özellikle fluorescein sodyum boyası ile birlikte kullanıldığında korneal epitel defektlerinin belirginleşmesini sağlar (Wipperman ve Dorsch, 2013).

Normal koşullarda gözle tespit edilemeyecek küçük çizikler, abrazyonlar veya ülserler, fluorescein ile boyandıktan sonra bu filtre yardımıyla floresan yeşil olarak parlak bir şekilde görünür. Bunun nedeni, fluorescein moleküllerinin sağlam epitel hücrelerinden geçememesi, ancak epitel bütünlüğünün bozulduğu alanlara yerleşip burada floresans göstermesidir. Kobalt mavisi filtre bu floresansı tetikleyerek lezyonun şekli, boyutu ve lokalizasyonunu açıkça ortaya koyar (Hacussler, 2018).

Bu filtre, özellikle acil serviste travmatik göz yaralanmalarının hızlı tanısında kullanılmaktadır. Örneğin, göze cisim kaçması sonrası oluşan yüzeysel çizikler veya kontakt lens kullanımına bağlı korneal abrazyonlar çoğu zaman kobalt mavisi filtre olmadan gözlemlenemez (Wipperman ve Dorsch, 2013). Filtre ile yapılan değerlendirme, tedavi kararını doğrudan etkileyebilecek ayrıntıları görünür kılar.

Kobalt mavisi filtrenin tanısallık değeri yalnızca insan hekimliğinde değil, veteriner tıpta da büyüktür. Özellikle kedi, köpek ve at gibi evcil hayvanlarda, korneal ülserlerin erken tanısında büyük fayda sağlar. Bu filtre sayesinde epitel defekti olan bölgeler net şekilde belirlenebilir ve tedavi süreci izlenebilir (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023). Hayvanlarda göz muayenesi sırasında hasta iş birliğinin sınırlı olması nedeniyle, hızlı ve hassas tanıya olanak sağlayan bu tür filtreler hekim açısından büyük avantaj sağlar. Kobalt mavisi filtre, doğrudan oftalmoskopun ön segment muayenelerinde tanısallık gücünü ciddi oranda arttıran bir yardımcı araçtır. Hem insanlarda hem hayvanlarda kornea yüzeyindeki patolojilerin hızlı, güvenli ve noninvaziv şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar (Cordero, 2016).

9. KULLANIM HATALARI VE TEKNİK BAKIM

Direkt oftalmoskop, muayene başarısı açısından oldukça hassas bir cihazdır. Bu nedenle kullanıcıların cihazı doğru teknikle kullanmaları ve düzenli bakım uygulamaları yapmaları hem görüntü kalitesi hem de cihazın uzun ömürlü olması için hayati önem taşır (Cordero, 2016).

9.1. Yaygın Kullanım Hataları

9.1.1. Yanlış Diyoptri Ayarı

Yeni başlayan kullanıcılar tarafından en sık yapılan hatalardan biridir. Görüntünün bulanık olması durumunda genellikle cihazın çalışmadığı düşünülür; oysa bu durum çoğunlukla muayene eden kişinin veya hastanın kırma kusurunun telafi edilmemesinden kaynaklanır (Haeussler, 2018). Bu nedenle diyoptri diskinin + ve – yönlerine çevrilerek uygun mercekle seçimi yapılmalıdır.

9.1.2. Yanlış Apertür Seçimi

Muayeneyi etkileyen önemli bir faktördür. Küçük pupillere sahip hastalarda geniş açıklık seçilmesi, iris tarafından ışığın kesilmesine ve görüntünün kararmasına yol açabilir. Benzer şekilde, yoğun katarakt varlığında tam açıklıkla bakmak yerine, yarım açıklık tercih edilerek saydam kalan bölgeden görüntü alınmalıdır (Haeussler, 2018).

9.1.3. G  z Hizasının Ayarlanmaması

Cihazın göze fazla uzak tutulması gibi teknik eksiklikler doğrudan görüntü netliğini etkiler. Direkt oftalmoskopide retina detaylarının net görülebilmesi için cihaz, korneaya 1–2 cm mesafeye kadar yaklaştırılmalıdır (Anish, 2024). Bu yakın temas, bazı kullanıcılar için başlangıçta rahatsız edici olabilir, ancak etkili bir muayene için gereklidir.

Ayrıca kornea refleksi (parlama), özellikle makula bölgesinde gözlenen ışık yansıması nedeniyle g  r  nt  n   engellenmesine yol a abilir. Bu durum, cihazın hafif a ılı tutulması veya varsa polarize filtrenin devreye alınmasıyla azaltılabilir (Wipperman ve Dorsch, 2013).

9.2. Teknik Bakım

Direkt oftalmoskopun performansını korumak ve ömrünü uzatmak için düzenli bakım gereklidir. Cihaz kullanılmadığı zaman mutlaka kapatılmalı ve koruyucu kutusunda saklanmalıdır (Cordero, 2016). Özellikle taşınabilir modellerde cihazın açık unutulması hem pilin boşalmasına hem de ışık kaynağının gereksiz yere ısınmasına neden olabilir. Uzun süre kullanılmıyacaksa pillerin çıkarılması, pil sızıntısı gibi durumların önüne geçer. şarj edilebilir cihazlarda ise bataryaların periyodik olarak şarj edilmesi önerilir (Anish ve ark.,2024). Cihazın lens diski, kullanılmadığında “0” konumunda bırakılmalı ve bazı modellerde bulunan lens kapakları kapatılmalıdır.

9.2.1. Optik Yüzeylerin Temizliği

Mikrofiber bez ve   retici tarafından önerilen lens temizleyiciler kullanılmalıdır. G  z temas yüzeylerinin ise enfeksiyon kontrolü amacıyla %70 izopropil alkol ile silinmesi tavsiye edilir. Ampul değişimi gerektiğinde cihaz soğuk ve kapalı durumda olmalı; yalnızca orijinal yedek parçalar kullanılmalıdır (Hacussler, 2018).

Veteriner hekimlikte, özellikle sahada çalışan hekimler için cihazın taşınabilirliği önemlidir. Bu nedenle direkt oftalmoskopun çarpma, düşme veya sıvı teması gibi dış etkenlerden korunması sağlanmalı; cihazı taşıyan  anta darbeye karşı dayanıklı olmalıdır (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023).

10. SONUÇ

Direkt oftalmoskop, oftalmoloji alanında çığır açan bir cihaz olarak 19. yüzyıldan günümüze kadar klinik muayenenin temel taşlarından biri olmayı sürdürmektedir (Keeler, 2003). İcadından bu yana geçen sürede teknolojik

olarak büyük gelişmeler gösterse de cihazın temel optik prensipleri büyük ölçüde sabit kalmıştır. Bugün hem insan tıbbında hem de veteriner hekimlikte gözün arka segmentinin noninvaziv, hızlı ve etkili şekilde değerlendirilmesini mümkün kılar (Cordero, 2016).

Cihazın taşınabilir yapısı, yaklaşık 15 kat büyütme sağlaması ve retina, optik sinir ve makula gibi yapıların doğrudan görüntülenmesine olanak tanınması, onu pratisyen hekimler için vazgeçilmez hale getirmiştir. Aynı zamanda veteriner hekimlikte de tapetum lucidum ve retinal damarların incelenmesine imkân tanıyarak sistemik hastalıkların tanısında kritik rol oynamaktadır (Eickemeyer Veterinary Technology, 2023).

Doğru şekilde kullanıldığında direkt oftalmoskop, sadece göz hastalıklarının değil, aynı zamanda sistemik hastalıkların da (örneğin hipertansiyon, diyabet, nörolojik patolojiler) gözle saptanmasına olanak tanır (American Academy of Ophthalmology, 2023). Cihazda bulunan farklı açıklıklar, filtreler, ışık ayarları ve diyoptri mercekleri ile kullanıcı; hasta özelliklerine ve muayene hedeflerine uygun bir inceleme gerçekleştirebilir (Anish ve ark.,2024). Ancak cihazın potansiyelinden tam anlamıyla yararlanabilmek için, kullanıcıların bu teknik özellikleri etkin biçimde kullanabilmesi ve yaygın kullanım hatalarından kaçınması gerekir. Bu nedenle tıp ve veteriner fakültelerinde oftalmoskopi eğitimi, yalnızca teorik bilgiyle sınırlı kalmamalı; öğrencilerin pratik beceri geliştirmesi desteklenmelidir (Cordero, 2016).

Gelişen teknolojiyle birlikte retinal görüntüleme sistemleri, dijital fundus kameraları ve optik koherens tomografi (OCT) gibi ileri teknikler yaygınlaşsa da direkt oftalmoskop, ucuzluğu, taşınabilirliği ve zamandan tasarruf sağlaması nedeniyle hala temel klinik değerlendirmelerde “ilk başvuru aracı” olma özelliğini korumaktadır (Anish ve ark.,2024). Dolayısıyla, direkt oftalmoskop hem geçmişten gelen köklü tıbbi mirası hem de modern tıpta vazgeçilmez yerini bir arada taşıyan eşsiz bir tanı cihazıdır.

11. Kaynakça

- American Academy of Ophthalmology. (2023, January 19). *20 surprising health problems an eye exam can catch*.
- Anish, A., Garv, B., & Latha, G. (2024). History of the Ophthalmoscope. *Cureus*, 16(8).
- Cordero, I. (2016). Understanding and caring for the direct ophthalmoscope. *Community eye health*, 29(93), 17.
- Eickemeyer Veterinary Technology. (2023, Ekim 25). *Exploring ophthalmoscopes in veterinary care*. Eickemeyer Canada. Erişim tarihi: 30 Nisan 2025, <https://eickemeyercanada.ca/exploring-ophthalmoscopes-in-veterinary-care/>
- Hacussler, D. J. (2018, September). Performing direct ophthalmoscopy. *Clinician's Brief*.
- Keeler, C. R. (2003). A brief history of the ophthalmoscope. *Optometry in Practice*, 4(2), 137–145.
- Wipperman, J. L., & Dorsch, J. N. (2013). Evaluation and management of corneal abrasions. *American Family Physician*, 87(2), 114–120.

Oxidative and Nitrosative Challenges in Male and Female Gametes

Mehmed Berk Toker¹

Abstract

Reactive nitrogen species (RNS), primarily nitric oxide (NO), play a dual role in reproductive physiology, acting as essential signaling molecules at physiological levels while exerting cytotoxic effects when dysregulated. In males, NO modulates critical processes such as capacitation, acrosomal reaction, and sperm motility via cGMP-mediated pathways, and supports spermatogenesis through regulation of the blood-testis barrier and steroidogenesis. However, elevated NO levels lead to the formation of peroxynitrite (ONOO⁻), a potent oxidant that induces lipid peroxidation, DNA fragmentation, protein nitration, and apoptosis in spermatozoa—hallmarks of oxidative stress-related infertility. In females, NO contributes to folliculogenesis, ovulation, and oocyte maturation by regulating angiogenesis, cumulus expansion, and meiotic competence through redox-sensitive transcription factors and EGF-like signaling. Nonetheless, excessive RNS disrupts mitochondrial function and DNA repair in oocytes, accelerating cellular aging and compromising developmental competence. Clinical and experimental data underscore the correlation between elevated peroxynitrite levels and impaired sperm parameters, increased DNA fragmentation, and diminished antioxidant capacity in infertile men. These findings position RNS as both physiological regulators and pathological disruptors of fertility, suggesting that redox homeostasis is critical for reproductive success. Targeted antioxidant strategies aimed at neutralizing excess RNS may offer novel therapeutic avenues for managing infertility. Understanding the precise molecular mechanisms of nitrosative stress in gametogenesis can inform both diagnostics and interventions in reproductive medicine.

1 Dr. Öğr. Üyesi Mehmed BERK TOKER, Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Reproduction and Artificial Insemination, mehmedberktoker@mu.edu.tr, ORCID No: 0000-0003-4033-9749

1. INTRODUCTION

Oxidative stress, an imbalance between reactive oxygen/nitrogen species and the antioxidant defenses, undermines gamete integrity in both sexes (Jacobs and Bennett, 2025). In spermatozoa, elevated reactive species initiate lipid peroxidation in the plasma membrane, which damages polyunsaturated fatty acids and disrupts membrane fluidity and integrity (Alahamar, 2019; Aitken et al., 2019). This peroxidative damage impairs motility, capacitation, and the ability to fuse with the oocyte (Hussain et al., 2023). Moreover, oxidative stress can fragment sperm DNA and oxidize nucleotides, reducing fertilization potential (Aitken et al., 2019, Jacobs and Bennett, 2025). In oocytes, excessive reactive species induce lipid peroxidation in membranes and organelles, leading to mitochondrial dysfunction, apoptosis, and loss of developmental competence (Kalaivani et al., 2022). Lipid peroxidation products like malondialdehyde further propagate radical chain reactions, exacerbating cellular damage in female gametes (Kalaivani et al., 2022). Overall, oxidative stress and resultant lipid peroxidation degrade the functional and genetic quality of both sperm and oocytes, thereby reducing fertility potential (Aitken et al., 2019, Jacobs and Bennett, 2025).

1.1. Male Fertility

Numerous studies have investigated the impact of modifying specific technical parameters such as cryoprotectant concentrations, including supplementary additives, and cooling and warming rates on cryopreservation outcomes (Holt, 2000). The mechanisms underlying cryodamage to spermatozoa are considered multifactorial, encompassing cold shock, osmotic stress, intracellular ice crystal formation, oxidative stress, and various combinations. Incorporating additives with antioxidative properties has been reported to mitigate the detrimental effects of reactive oxygen species (ROS) and cold-induced injury. (Amidi et al., 2016). Semen cryopreservation remains a subject of considerable scientific and commercial interest, driven by the expanding demand for meat and the strategic use of artificial insemination (AI) to manage reproduction and regulate crossings for interbreeding. Nonetheless, the widespread implementation of AI using frozen-thawed semen is constrained by suboptimal fertility outcomes, primarily attributed to structural and functional impairments incurred by spermatozoa during the cryopreservation cycle (Salamon and Maxwell, 1995). Mammalian spermatozoa are characterized by a high content of polyunsaturated fatty acids, rendering them highly vulnerable to lipid peroxidation, particularly following cryopreservation. This oxidative stress compromises membrane integrity, disrupts cellular functionality, and leads

to diminished motility and fertilization capacity, thereby adversely affecting the efficacy of artificial insemination (Bucak et al., 2008). The freeze–thaw process imposes cold shock on spermatozoa; a condition intricately associated with oxidative stress driven by the overproduction of free radicals (Uysal and Bucak, 2008). Free radicals are highly reactive molecular species characterized by one or more unpaired electrons. In seeking to stabilize themselves, they readily interact with adjacent stable molecules, abstracting electrons and converting the target into a new radical. This chain reaction initiates various oxidative events that may culminate in significant cellular damage. From a physiological perspective, free radicals play regulatory roles in key reproductive processes, including maturation, capacitation, hyperactivation, the acrosome reaction (AR) of sperm cell, and fusion of sperm and oocyte. Conversely, under pathological conditions, excessive free radical activity contributes to lipid peroxidation (LPO), DNA fragmentation, and the initiation of apoptotic pathways (Kothari et al., 2010).

Reactive nitrogen species (RNS), a subclass of reactive oxygen species (ROS), play a pivotal role in male reproductive physiology by participating in cell signaling and maintaining sperm function when present at physiological levels (Doshi et al. 2012, Kothari et al. 2010). Among RNS, nitric oxide (NO) is particularly important in regulating sperm capacitation, acrosomal reaction, and motility via cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-mediated signaling (Beckman et al., 1990). NO facilitates sperm hyperactivation, necessary for oocyte penetration, by modulating calcium influx and protein phosphorylation cascades (de Lamirande and Gagnon, 1995). Additionally, NO contributes to the regulation of the blood–testis barrier, a critical structure for spermatogenesis and germ cell maturation, through its interaction with tight junction proteins (Lee and Cheng, 2004). It also influences steroidogenesis by modulating Leydig cell function, affecting testosterone biosynthesis (Rosselli, 1998). However, excessive NO concentrations ($>1 \mu\text{M}$) generate toxic compounds such as peroxynitrite, leading to oxidative damage of lipids, proteins, and DNA within spermatozoa (Pryor and Squadrito, 1995). This nitrosative stress compromises sperm motility, morphology, and viability, thus impairing fertility outcomes (Nobunaga et al., 1996). Furthermore, NO-induced DNA fragmentation in sperm correlates with poor IVF success rates and increased miscarriage risk (Amiri et al., 2007). Hence, while NO is indispensable for male fertility at low concentrations, its dysregulation poses a significant threat to reproductive health (Agarwal, 2008).

1.2. Female Fertility

Reactive nitrogen species, particularly NO, act as pivotal signaling mediators in the regulation of ovarian physiology, modulating processes such as folliculogenesis and ovulation (Bezdiček et al., 2025). Nitric oxide is primarily synthesized in ovarian tissues through different isoforms of nitric oxide synthase (NOS), contributing to vascular remodeling and angiogenesis in developing follicles (Bezdiček et al., 2025). At physiological levels, NO modulates redox-sensitive pathways by activating transcription factors such as Nuclear Factor kappa B (NF-κB), which further enhance Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α) expression, linking oxygen sensing to angiogenic gene expression (Bonello et al., 2007). This redox activation supports the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), facilitating adequate blood supply to maturing follicles (Bonello et al., 2007). In ovulatory follicles, NO interacts with EGF-like growth factors such as amphiregulin and epiregulin inducing cumulus expansion and enhancing oocyte meiotic competence (Park et al. 2004). Experimental findings in murine models have demonstrated that appropriate NO concentrations facilitate both nuclear and cytoplasmic maturation of oocytes, whereas suboptimal NO availability impairs developmental potential (Bu et al., 2003). Additionally, nitrosative stress induced by excess NO or peroxynitrite has been shown to accelerate the process of oocyte aging by disrupting mitochondrial activity, cytoskeletal integrity, and DNA repair mechanisms (Tatone et al., 2006).

1.3. Infertility

Reactive nitrogen species, such as peroxynitrite (ONOO⁻), have emerged as critical contributors to male infertility through their damaging effects on spermatozoa structure and function (Khosravi et al., 2014). Peroxynitrite is formed by the reaction of nitric oxide (NO•) with superoxide anion (O₂⁻), leading to a potent oxidant capable of inducing nitration and oxidative injury in cellular components (Beckman, 1996). In the male reproductive system, this damage is particularly detrimental, as spermatozoa have limited cytoplasmic content and weak endogenous antioxidant defenses (Agarwal et al., 2005). Khosravi et al. (2014) demonstrated that infertile men with abnormal semen parameters have significantly higher levels of seminal peroxynitrite compared to normozoospermic controls, indicating increased RNS generation (Khosravi et al., 2014). This elevation in RNS is accompanied by enhanced sperm DNA fragmentation (DF), a well-established marker of compromised sperm chromatin integrity and male infertility (Zini et al., 2001). The positive correlation between peroxynitrite

levels and DNA fragmentation percentages ($r = 0.594$, $p < 0.01$) underscores the genotoxic role of RNS (Khosravi et al., 2014). Moreover, peroxynitrite has been shown to induce lipid peroxidation, thiol group reduction, and tyrosine nitration in sperm proteins, all of which are associated with reduced sperm motility and fertilization potential (Oztezcan et al., 1999; Herrero et al., 2001). The nitration of tyrosine residues within sperm proteins leads to structural alterations that hinder key physiological processes such as capacitation and acrosome reaction (Herrero et al., 2001). Consequently, spermatozoa exposed to high peroxynitrite concentrations exhibit poor motility and abnormal morphology, which are classical hallmarks of oxidative stress-mediated infertility (Vignini et al., 2006). In conjunction with elevated RNS levels, infertile men in the study exhibited significantly lower total antioxidant capacity (TAC) in seminal plasma compared to controls (Khosravi et al., 2014). This reduction in TAC exacerbates oxidative damage by failing to neutralize excess free radicals, including both ROS and RNS (Said et al. 2003). The inverse relationship between TAC and peroxynitrite levels ($r = -0.582$, $p < 0.01$) confirms that antioxidant depletion may leave sperm vulnerable to nitrosative assault (Khosravi et al., 2014). Collectively, these findings support a mechanistic model in which increased seminal RNS, particularly peroxynitrite, contributes to male infertility by impairing sperm function and genome integrity (Agarwal and Said, 2005). Targeting RNS through antioxidant therapies may offer a promising adjunctive approach in the management of male infertility (Mahfouz et al., 2010). Understanding the oxidative basis of male reproductive failure can lead to improved diagnostic markers and therapeutic strategies aimed at preserving sperm quality and fertilization capacity (De Iuliis et al., 2009).

Reactive nitrogen species, particularly nitric oxide and its derivatives, play a critical but paradoxical role in reproductive physiology. While physiological concentrations of RNS are indispensable for processes such as sperm capacitation, oocyte maturation, and follicular angiogenesis, their excessive accumulation leads to oxidative and nitrosative stress, impairing gamete structure and function. The deleterious effects of peroxynitrite on sperm DNA integrity, motility, and membrane fluidity, as well as its role in accelerating oocyte aging, highlight the need for maintaining redox homeostasis in the reproductive tract. Understanding the molecular mechanisms underlying RNS-mediated damage offers valuable insights into the etiology of infertility and underscores the therapeutic potential of targeted antioxidant strategies. Future research focused on modulating nitrosative pathways may pave the way for improved diagnostic and interventional approaches in reproductive medicine.

2. References

- Agarwal A, Makker K, Sharma R. (2008). Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *American Journal of Reproductive Immunology*, 59(1), 2–11.
- Agarwal A, Said TM. (2005). Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: A clinical approach. *BJU International*, 95(4), 503–507.
- Agarwal A, Prabakaran SA. (2005). Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian Journal of Experimental Biology*, 43(11), 963–974.
- Aitken RJ, Bromfield EG, Gibb Z. (2022). Oxidative Stress and Reproductive Function: The Impact of Oxidative Stress on Reproduction: A Focus on Gametogenesis and Fertilization. *Reproduction*, 164(6), F79-F94.
- Alahamar AT. (2019). Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review. *J Hum Reprod Sci*, 12(1), 4–18.
- Amidi F, Pazhohan A, Nashtaei MS, Khodarahmian M, Nekoonam S. (2016). The role of antioxidants in sperm freezing: a review. *Cell Tissue Bank*, 17, 745–756.
- Amiri I, Sheikh N, Najafi R. (2007). Nitric oxide level in seminal plasma and its relation with sperm DNA damages. *Iranian Biomedical Journal*, 11(4), 259–264.
- Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. (1990). Apparent hydroxyl radical production from peroxynitrite: implications for endothelial injury by nitric oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(4), 1620–1624.
- Beckman JS. (1996). Oxidative damage and tyrosine nitration from peroxynitrite. *Chemical Research in Toxicology*, 9(5), 836–844.
- Bezdiček J, Sekaninová J, Janků M, Makarevič A, Luhová L, et al. (2025). Reactive oxygen and nitrogen species: multifaceted regulators of ovarian activity. *Biology of Reproduction*, 112(5), 789–806.
- Bonello S, Zähringer C, BelAiba RS, Djordjevic T, Hess J, et al. (2007). Reactive oxygen species activate the HIF-1 α promoter via a functional NF κ B site. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(4), 755–761.
- Bu S, Xia G, Tao Y, Lei L, Zhou, B. (2003). Dual effects of nitric oxide on meiotic maturation of mouse cumulus cell-enclosed oocytes in vitro. *Zygote*, 11(3), 227–234.
- Bucak MN, Atessahin A, Yuce A. (2008). Effect of antioxidants and oxidative stress parameters on ram semen after the freeze–thawing process. *Small Rum Res*, 75(2-3), 128–134.
- De Iuliis GN, Thomson LK, Mitchell LA, Finnie JM, Koppers AJ, et al. (2009). DNA damage in human spermatozoa is highly correlated with the effi-

- ciency of chromatin remodeling and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a marker of oxidative stress. *Biology of Reproduction*, 81(3), 517–524.
- de Lamirande E, Gagnon C. (1995). Capacitation-associated production of superoxide anion by human spermatozoa. *Free Radical Biology and Medicine*, 18(3), 487–495.
- Doshi SB, Khullar K, Sharma RK, Agarwal A. (2012). Role of reactive nitrogen species in male infertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(1), 109. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-109>
- Herrero MB, de Lamirande E, Gagnon C. (2001). Tyrosine nitration in human spermatozoa: A physiological function of peroxynitrite, the reaction product of nitric oxide and superoxide. *Molecular Human Reproduction*, 7(10), 913–921.
- Holt WV. (2000). Fundamental Aspects of Sperm Cryobiology: The Importance of Species and Individual Differences. *Theriogenology*, 53, 47–58.
- Hussain T, Kandeel M, Metwally E, Murtaza G, Kalhor DH, et al. (2023). Unraveling the harmful effect of oxidative stress on male fertility: A mechanistic insight. *Front Endocrinol*, 13:14:1070692.
- Jacobs PJ, Bennett NC. (2025). Oxidative Stress in the Reproduction of Mammals. *Antioxidants*, 14(3), 306.
- Kalaivani M, Pavithra B, Deepak N, Ravisankar B, Prabu P, et al. (2022). Oxidative stress and female reproductive disorder A review. *Asian Pac J Reprod*, 11(3), 107–116.
- Khosravi F, Valojerdi MR, Amanlou M, Karimian L, Abolhassani F. (2014). Relationship of seminal reactive nitrogen and oxygen species and total antioxidant capacity with sperm DNA fragmentation in infertile couples with normal and abnormal sperm parameters. *Andrologia*, 46(1), 17–23.
- Kothari S, Thompson A, Agarwal A, du Plessis SS. (2010). Free radicals: Their beneficial and detrimental effects on sperm function. *Indian J Exp Bio*, 48, (425–435).
- Kothari S, Thompson A, Agarwal A, du Plessis SS. (2010). Free radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function. *Indian Journal of Experimental Biology*, 48(5), 425–435.
- Lee NP, Cheng CY. (2004). Nitric oxide/nitric oxide synthase, spermatogenesis, and tight junction dynamics. *Biology of Reproduction*, 70(1), 267–276.
- Mahfouz R, Sharma R, Thiagarajan A, Kale V, Gupta S, et al. (2010). Semen characteristics and sperm DNA fragmentation in infertile men with low and high levels of seminal reactive oxygen species. *Fertility and Sterility*, 94(6), 2141–2146.
- Nobunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, et al. (1996). Elevated nitric oxide concentration in the seminal plasma of infertile males: nitric oxide inhi-

- bits sperm motility. *American Journal of Reproductive Immunology*, 36(4), 193–197.
- Oztezcan S, Turkoglu UM, Kervancioglu E, Kocak T, Kocak-Toker N, et al. (1999). In vitro effects of peroxynitrite on human spermatozoa. *Andrologia*, 31(4), 195–198.
- Park JY, Su Y Q, Ariga M, Law E, Jin SL, et al. (2004). EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. *Science*, 303(5658), 682–684.
- Pryor WA, Squadrito GL. (1995). The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *American Journal of Physiology*, 268(5), L699–L722.
- Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. (1998). Role of nitric oxide in the biology, physiology, and pathophysiology of reproduction. *Human Reproduction Update*, 4(1), 3–24.
- Said TM, Kattal N, Sharma RK, Sikka SC, Thomas AJ, et al. (2003). Enhanced chemiluminescence assay vs colorimetric assay for measurement of the total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Journal of Andrology*, 24(5), 676–680.
- Salamon S, Maxwell WMC. (1995). Frozen storage of ram semen I. processing, freezing, thawing and fertility after cervical insemination. *Anim. Reprod. Sci.*, 37, 185–249.
- Tatone C, Amicarelli F, Carbone MC, Monteleone P, Caserta D, et al. (2006). Cellular and molecular aspects of ovarian follicle aging. *Human Reproduction Update*, 12(5), 573–585.
- Uysal O, Bucak MN. (2007). Effects of Oxidized Glutathione, Bovine Serum Albumin, Cysteine and Lycopene on the Quality of Frozen-Thawed Ram Semen. *Acta Vet Brno*, 76, (383-390).
- Vignini A, Nanetti L, Buldregghini E, Moroni C, Ricciardo-Lamonica G, et al. (2006). The production of peroxynitrite by human spermatozoa may affect sperm motility through the formation of protein nitrotyrosine. *Fertility and Sterility*, 85(4), 947–953.
- Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT. (2001). Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility*, 75(4), 674–677.

Ruminantlarda Neonatal İshaller 8

Vedat Baldaz¹

Emin Can İlik²

Tekin Şahin³

Özet

Neonatal dönem, ruminant yavrularında yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan ishaller açısından kritik bir dönemdir. Bu dönemde görülen ishal vakaları, hem hayvan sağlığı hem de yetiştiricilik açısından önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Neonatal ishallerin etiolojisinde bakteriyel (*E. coli*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp.), viral (*Rotavirus*, *Coronavirus*) ve protozoal (*Cryptosporidium* spp., *Eimeria* spp.) etkenler rol oynamaktadır. İnfeksiyöz nedenlerin yanı sıra, kolostrum yetersizliği, çevresel koşullar, hijyen eksiklikleri ve beslenme hataları da önemli predispozan faktörlerdir. Patogenezde bağırsak mukozasında villus atrofi, sekresyon artışı, emilim bozukluğu ve iyon dengesizlikleri sonucu ağır dehidrasyon ve metabolik asidoz gelişir. Klinik tabloda sulu ve kötü kokulu ishal, iştahsızlık, dehidrasyon, halsizlik ve ani ölümler gözlenir. Tanı; klinik muayene, epidemiyolojik veriler ve laboratuvar yöntemleri (kültür, PCR, ELISA) ile konulmaktadır. Tedavi temel olarak sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasına yöneliktir. Ayrıca, antibiyotikler septisemik olgularda kullanılmakta, sekonder enfeksiyonlara karşı destek tedavileri uygulanmaktadır. Korunmada kaliteli kolostrum alımı, uygun barınak koşulları ve hijyen kurallarına uyum büyük önem taşır. Neonatal ishallerin yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve hem hayvan refahı hem de ekonomik sürdürülebilirlik açısından kritik bir konudur.

- 1 Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye. vedatbaldaz@siirt.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6799-1716
- 2 Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye. emincinlik.1623@gmail.com, ORCID: 0009-0000-9264-1005
- 3 Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye. tsahin@siirt.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1164-3429

1. GİRİŞ

Neonatal dönem; doğumdan sonraki ilk 28 günü içeren hayati dönem olarak tanımlanır. Bu dönemde meydana gelen en ciddi sağlık problemlerinin başında, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ishal ile seyreden hastalıklar gelmektedir (Sharif ve ark., 2005; Andres ve ark., 2007).

Evcil hayvanlarda ishal, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz etkenlere bağlı olarak gelişen, sık ve sulu dışkılamayla karakterize bir savunma mekanizmasıdır ve çeşitli hastalıkların belirgin bir semptomu olarak ortaya çıkar (Kocabatmaz ve ark., 1987; Andrews ve ark., 2008).

Neonatal dönem ishallerine genel olarak bakıldığında zaman bağırsaklarda sekresyon artışı ve absorpsiyon mekanizmasının bozulması ile karakterize bir savunma mekanizmasıdır. İshallerde dışkının sulu olması, iştahsızlık, bağırsak florasında ve kan dolaşımında, sıvı-elektrolit ve bikarbonat dengesinde bozulmalar gözlenebilmektedir. İshal sonucunda halsizlik, şiddetli sıvı kaybına bağlı olarak gelişen, elektrolit kayıplarına bağlı gelişen metabolik asidoz, sodyum (Na^+), potasyum (K^+), hidrojen (H^+) gibi mineral kayıpları ile sodyum, potasyum ve klor atılımının artmasına bağlı olarak hipokloremi, hipokalemi ve hiponatremi gelişir. Sıvı kaybına bağlı olarak şok ve hiperkalemi sonucu oluşan kalp blokajına bağlı olarak ölümler görülebilirken, BUN (kan üre nitrojen değerinde), HCT (hematokrit değerinde), plazma protein seviyelerinde artış gözlenebilmektedir (Akyüz ve ark., 2017). Yeni doğanlar, sıvı homeostazı ve immünolojik yanıtı düzenleyen sistemlerin gelişmemiş olması nedeniyle ishale ilgili komplikasyonlara karşı daha fazla duyarlılık gösterirler (Fanaroff ve ark., 2007).

Neonatal ruminantlarda ishal, hayvanlarda ciddi gelişme geriliği ve işletmede tedavi giderlerinin artışı ile ekonomik anlamda sorun teşkil etmektedir (Gökçe ve Erdoğan, 2009). İshal, tedavi masraflarının yüksek olması, buzağuların büyüme ve ergin yaş durumunun olumsuz etkilenmesi ve görülen ölümlere bağlı olarak önemli ekonomik kayıplara neden olur (Aydoğdu ve ark., 2019).

İshallerin etiolojisine bakıldığında zaman, çevreye ve birçok enfeksiyöz mikroorganizmaya, bunların hastalık yapma kabiliyetlerine, beslenmeye, canlının immun sistemine ve bunların karmaşık ilişkilerine bağlıdır. Neonatal ishallerinin etiolojisi üzerine yapılan çalışmalarda en sık izole edilen etkenler bakterilerden; *Escherichia coli*, *Clostridium* spp., *Salmonella* spp. ve *Campylobacter* spp. parazitlerden; Nematodlar, *Cryptosporidium* spp. ve *Coccidia* spp. viral hastalıklardan; *Rotavirus* ve *Coronavirus* olmuştur (Wani ve ark., 2004; Andres ve ark., 2007). Bu ajanlar bağırsak mukozasında intestinal

hareketlerde artışa, hipersekresyona, iyon transferlerinde değişikliklere ve mukozada permeabilite bozukluklarına sebebiyet vererek ishale yol açarlar. Bunların yanı sıra alınan besin maddesi (fermentatif veya yağlı besinler), hazırlayıcı faktörler, kalitesiz kolostrum, A vitamini eksikliği veya yavrunun durumu ve enfeksiyöz olmayan diğer faktörler (kalıtım, oksidasyon, mevsim koşulları) gibi nedenlerdir (Türk ve Emlik, 2022).

1.1. Neonatal İshallerin Hazırlayıcı Faktörleri

1.1.1. Anneye Bağlı Faktörler

Gebeliğin özellikle son trimesterinde annenin dengesiz ya da yetersiz beslenmesi, kuruya çıkarılma süresinin sekiz haftadan kısa tutulması ya da hiç uygulanmaması, gebelik boyunca temel besin öğeleri olan protein, karbonhidrat, vitamin ve minerallerin eksik alınması, ayrıca doğuma yakın dönemde hayvanın yer değiştirmesi gebelik ve doğum sürecini olumsuz etkileyebilmektedir (Çitil ve Gökçe, 2013).

1.1.2. Yavruya Bağlı Faktörler

Doğum ve doğum sonrası yavruda hijyenik kurallara uyulmaması. Yavrunun farklı nedenlerle annelerini emememesi. Yavrunun zamanında ve yeterince kolostrum alamaması. Yavruda ısı regülasyonunu sağlayan mekanizmasının yetersiz olması gibi etkenler rol oynamaktadır (Çitil ve Gökçe, 2013).

1.1.3. Çevreye Bağlı Faktörler

Ahır hijyeninin, doğum kafeslerinin ve padoklarının kötü olması. Ahırların çok havasız olması, güneş almaması. Yeni doğanların cereyana maruz kalması. Barınakların çok kalabalık olması. Bakım beslenmenin yetersiz ve bilinçsizce yapılması, sık sık bakıcı değişimi gibi faktörler (Gül, 2006; Çitil ve Gökçe, 2013; Güneş ve ark., 2015).

1.1.4. Beslenmeye Bağlı Faktörler

Buzağların yeterince kolostrum alamaması. Kolostrumda yetersiz antikor bulunması. Bozuk süt, kokuşmuş ya da çok soğuk süt verilmesi. Pasif bağışıklığın enfeksiyondan önce sağlanamaması (Gül, 2006; Çitil ve Gökçe, 2013; Güneş ve ark., 2015).

2. Enfeksiyöz İshal Etkenleri

2.1. Bakteriyel İshal Etkenleri

2.1.1. E. coli

Escherichia coli, Enterobacteriaceae familyasının gastrointestinal sisteminde bulunan gram negatif (Gr -) çubuk şekilli hareketli veya hareketsiz, fakültatif, anaerobik, spor oluşturmeyen bir üyesidir (Frydendahl, 2002).

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), shiga toksini üreten *E. coli* (STEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), enteroagresif *E. coli* (EAEC), ve enterohemorajik *E. coli* (EHEC) adı altında altı farklı *Escherichia coli* alt grubu vardır (Kaper ve ark., 2004).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, neonatal dönemdeki yavruların ilk dört günlük dönemde ETEC ishalin temel sebebi gösterilebilir. Bununla birlikte, genellikle 4 günlükten büyük yeni doğan ruminantlarda da ishal oluşturmaktadır (Acres, 1985).

2.1.1.1. Epidemiyoloji

Bütün dünyada neonatal dönem ruminantların en önemli bulaş etkeni olarak bilinmektedir. Enfeksiyon kaynağı enfekte canlılardır. Bulaşma; kontamine olmuş annelerin derileri ve emzirme kapları, temas edilen zeminler, nasofarenks veya göbek kordonu yolu ile şekillenir. Morbitite %30 ve hatta %70'e kadar çıkabilir. Mortalite %10-50 arasında değişebilir. İnkübasyon süresi 1-3 gündür (Batmaz, 2010).

2.1.1.2. Patogenez

ETEC mikroorganizması çevrede bulunmaktadır. Yeni doğan ruminantlarda çevreden ETEC suşunu oral yolla aldıktan sonra ETEC, bağırsak mukozasını enfekte eder ve bağırsaklarda bulunan villusların enterosit hücrelerinde çoğalmaya başlar. Düşük H⁺ iyon seviyesinden (pH 6,5'ten az) dolayı ince bağırsağın distal bölümü ETEC kolonizasyonu için uygun bir ortam sağlar. İnce bağırsaklarda oluşturduğu kolonizasyon sebebi ile bağırsaklarda hücre kaybına ve villusların atrofi olmasına sebebiyet verir. ETEC bağırsak lümenine bağlanmak için K99 antijenini aktive eder (Francis ve ark., 1989).

Bağırsak epiteline kolonize olduktan sonra, ETEC tarafından salgılanan K99 antijeni üretimi nedeni ile bağırsakta klor (Cl) salgısının artmasına yol açar. Aşırı miktarda Cl salınımı bağırsak lümenine sıvı çekilmesine sebep olur ve bunun sonucu sekresyon ishali şekillenir (Mancini ve ark., 2021).

2.1.1.3. Klinik Bulgular

Kuzularda ETEC etkeni kolibasillozis olarak adlandırılan hastalığa neden olmaktadır. Kolibasillozisin enterit ve sepsisemik formları vardır. Doğumdan sonraki bir haftalık sürede enterit form görülmektedir. Enterit formunda emmede isteksizlik, salivasyon, letarji ve kötü kokulu bir ishal gözlemlenebilmektedir. Karakteristik olarak karın çekik, kambur duruş, depresyon hali, anoreksi, koma hali ve dehidrasyon görülür (Gül, 2006).

Kuzularda sarı renkli ishal, kuyruk ve perineum bölgesinde ishale bağlı kirlilik gözlemlenebilmektedir. Gastrointestinal bölümde hızla gelişen sıvı ve elektrolit kaybına bağlı olarak susama hissi oldukça belirgindir. Aynı zamanda bağırsak içeriği sıvı ile dolu olduğu için karın bölgesi gergindir. Dışkının sarı renkli görünmesi hastalık için karakteristiktir. Klinik semptomlar görüldükten dört saat sonra ölüm görülebilir (Ferrer ve ark., 2013; Scott, 2015).

Septisemik formunda konjunktiva ve mukozalarda hiperemik görünüm, mukoza ve kulak kepçesi içinde peteşiyel kanamalar gözlemlenebilmektedir. Ekstremiteler, ağız ve kulaklar soğuk olabilmektedir. Depresyon, halsizlik, emme refleksinin kaybolması, başlangıçta yüksek ateş, daha sonra ateşin düşmesi, taşikardi ve belirgin olmayan nabız, yüzlek bir solunum, dehidrasyon ve koma tablosu ortaya çıkabilmektedir (Gül, 2006; Batmaz, 2010).

Septisemik kolibasillozis enteritis formuna göre daha akut klinik seyir gösterebilmektedir. Hayvanların çoğunda ishal bulgusu görülmeden doğumdan sonra 24-48 saat içinde ölümler görülebilmektedir *E. coli* kaynaklı buzağı ishallerinde akut ve subakut olmak üzere iki klinik tablo görülmektedir. Akut dönemde buzağılarda herhangi bir klinik bulgu olmadan komaya girerek ölümler meydana gelebilmektedir (Ferrer ve ark., 2013).

Buzağılarda sıklıkla subakut form görülmektedir. Subakut formunda açık sarıdan beyaza kadar değişebilen renkte, sulu dışkı olabileceği gibi içerisinde kan, mukus ve fibrin parçaları da olabilmektedir. Başlangıçta hayvanın vücut ısısı yüksektir ve ilerleyen zamanlarda vücut ısısı düşebilmektedir. Buzağılarda iştahsızlık ve halsizlik görülebilmektedir. *E. coli*'ye bağlı şekillenen sekretorik ishalden dolayı dehidrasyon oluşabilmektedir (Vermunt, 2008).

2.1.2. Clostridium perfringens

İlk zamanlarda *Bacillus capsulatus aerogenes* olarak adlandırılan bu bakteri, sporlanabilen gram pozitif (Gr+) hareketsiz anaerobik bir basildir. Daha sonra *Clostridium welchii* olarak isimlendirilen etken şu an ise *Clostridium perfringens* olarak adlandırılmaktadır. *Clostridium perfringens*

hem hayvanların gastrointestinal sisteminde hem de çevrede bol miktarda bulunan bir bakteri olup birçok hastalığa sebebiyet vermektedir (Hadimli ve ark., 2012).

Cl. perfringens alfa, beta, epsilon ve iota adlı toksinleri salgılamalarına göre dört gruba ayrılır. A, B, C, D ve E tipleri bulunmaktadır. Tip A alfa, tip B alfa, beta ve epsilon, tip C alfa ve beta, tip E ise alfa ve iota toksinlerini üretirler (Ferrarezi ve ark., 2008).

Clostridium türleri toprakta bulunur ve normal çiftlik hayvanlarının bağırsak kanalından kültürlenebilir. *Clostridium perfringens* ölümden sonra hızla çoğalır ve kesin teşhisi zorlaştırır. Teşhis genellikle anamnez, hızla ilerleyen klinik belirtiler, nekropsi bulguları, kültür sonuçları ve toksinlerin varlığına dayanır. *Cl. perfringens* tip C genç ruminantlarda abomasitis veya enteritise neden olabilirken, kuzu, buzağı ve oğlaklarda hemorajik enterotoksemiye neden olmaktadır. Tablo 1'de her bir türün neden olduğu yaygın hastalıklar ve üretilen spesifik toksinler listelenmiştir. Farklı türler farklı toksin profilleri üretir ve bu çeşitli toksinlerin etkileri büyük ölçüde klinik belirtilere neden olabilir (Heller ve Chigerwe, 2017).

Tablo 1. *Clostridium perfringens* toksinleri ve yaptığı hastalıklar.

Tür	Toksin	Hastalık
Cl. perf A	Alfa	Sarı kuzu hastalığı, gazlı gangren, sığırların hemorajik enteritisi, hemorajik abomasitis
Cl. perf B	Beta Epsilon	Kuzu dizanterisi
Cl. perf C	Alfa Beta	Kuzu, oğlak ve buzağı yavrularında hemorajik enterotoksemi
Cl. perf D	Alfa Epsilon	Koyun, keçi ve sığırlarda enterotoksemi. Yumuşak böbrek hastalığı
Cl. Perf E	İota	Buzağılarda abomasal timpani ve ülserler

2.1.2.1. Epidemiyoloji

Sporadik olarak dünyanın her yerinde ortaya çıkabilmektedir. Çoğunlukla hızlı gelişen genç hayvanlarda oluşur. Ani yem değişikliği çoğu kez süttan kesim sonrası konsantre yeme geçiş yapılması, hastalığın ortaya çıkış sebepleri arasındadır. Mortalite ve morbitite yüksektir. İnkübasyon süresi 1-2 saat arasında değişir (Batmaz, 2010).

2.1.2.2. Klinik Bulgular

Cl. perfringens tip A buzağılarda hemorajik abomasitis ve enteritise neden olur. Klinik belirtiler, ağrılı şişmiş bir abomasumun eşlik ettiği hemorajik ishal ile ilerleyebilen macunsu dışkıyı içerir. Klinik belirtiler hızla ilerler ve bazen buzağılar klinik belirtiler olmaksızın ölü bulunabilir. *Cl. perfringens* B ve C tiplerinin her ikisi de kuzu, oğlak ve buzağılarda, şiddetli nekrotik enterokolit ve enterotoksemiye neden olurlar. Hastalık, gastrointestinal sistem mukoza parçalarını içeren, hızla hemorajik hale gelen ishal ile karakterizedir. Sistemik belirtiler zayıflık, dehidrasyon ve depresyondan toksemi ve ölüme doğru hızla ilerler. İlerleme o kadar hızlı olabilir ki açık ishal belirtileri gözlenmeyebilir. B ve C tipleri oldukça patojenik olan ancak tripsin gibi bağırsak kanalında bulunan proteolitik enzimler tarafından kolayca inaktive edilen beta toksini üretirler. Yeni doğanlar, kolostrumda tripsin inhibitörlerinin bulunması nedeniyle hastalığa yatkındır. Hastalık genellikle 10 günlükten küçük yeni doğanlarda görülür ancak tripsin inhibitörleri içeren gıdalar ile beslenme yapılırsa daha ileriki yaşlarda da hastalık ortaya çıkabilir. Hastalığın hızı ve şiddeti, ince bağırsak ve kolonda şiddetli mukozal ülserasyon içeren nekropsi bulguları ve bağırsak içeriğindeki bakterilerin tanımlanmasına dayanarak tanıdan şüphelenilmelidir. *Cl. perfringens* tip D aşırı yeme ile ilişkilidir ve en sık hızlı büyüyen kuzu ve oğlaklarda görülür. Biberon ile beslenilip yetiştirilen hayvanlar ile çok miktarda kolay fermente edilebilir karbonhidrat tüketen hayvanlar en hassas olanlardır. Epsilon toksini lokal bağırsak nekrozuna neden olmakla birlikte bağırsaktan emildiği için sistemik hastalıklara da yol açabilir (Heller ve Chigerwe, 2017).

2.1.3. Salmonella

2200'den fazla *Salmonella* spp. serotipi hastalıklara neden olduğu anlaşılan bakteri türüdür. *S. dublin* ve *S. typhimurium* serotipleri, özellikle 2-10 haftalık buzağılarda şiddetli hastalıklara neden olmaktadır. *Salmonella* ve *E. coli* gibi bakteriler enterotoksik ishale neden olmaktadır. Ahır, mera, altlık, yem ve su, hasta ve yabani hayvanların atık ve dışkıları ile kirlenebilir. Bulaşık yem ve suları tüketen canlılar hastalığa yakalanabilmektedir. *Salmonella* türleri bağırsaklarda yangıya neden olurlar. Şiddetli bağırsak yangısı sonucu emilim azalır ve sıvı sekresyonunu arttırır (Turgut ve Ok, 1997).

2.1.3.1. Epidemiyoloji

Canlının yetersiz kolostrum alması, kalabalık ve bakım şartlarının kötü olması, hayvanlarının kaldığı alanlarının temizliğinin kötü olması, canlının nakil edilmesi, soğuk iklim şartları, ani yem değişikliği yaşanması, stres gibi faktörler hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Batmaz, 2010).

2.1.3.2. Klinik Bulgular

Dışkı; pis kokulu, sulu, açık sarı renkli yeşil veya kahverengi, mukuslu hemorajik diyare, ateş, iştahsızlık, bitkinlik ve dehidrasyon vardır. Prognoz çok kötü olabilmektedir. Hastalanan yavrularda bazen iyileşme görülmesine rağmen, komplikasyon olarak kronik pnömoni ve poliartit görülebilmektedir. Kesin tanı için dışkı kültürü yapılmalıdır. Korunmada, taşıyıcıların sürüden çıkarılması ve annenin aşılanması gerekir (Gül, 2006).

2.1.4. Bakteriyel İshal Etkenlerinin Tanısı

Salmonella spp. *E. coli* ve *C. perfringens* spp. için bakteriyolojik kültürle ve viral ajanlar (BRV ve BCoV için) PCR yoluyla belirlenir. Buna karşılık, bağırsak dokuları immünohistokimya veya bakteri kültürüne tabi tutulur. Son zamanlarda, ishalleri yavrularda alınan klinik örneklerde çeşitli bakteriyel ve viral patojenlerin hızlı tespiti için PCR ve antijen yakalayıcı enzime bağlı immünosorbent testi (Ag-ELISA) gibi nükleik asit bazlı teknikler daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Laboratuvar test sonuçları mevcut olduğunda, klinisyenler etken patojeni belirlemeden önce laboratuvar sonuçlarıyla birlikte genel çiftlik ve klinik geçmişi göz önünde bulundurmalıdırlar. Patojen etkenler, ishalleri yeni doğan buzağılarda belirli bir yaşta en yüksek insidansa sahiptirler (Muktar ve ark., 2015).

2.1.5. Bakteriyel İshallerin Tedavisi

Septisemili yeni doğanların tedavisi çok dikkat gerektirir. Septiseminin erken teşhisi ve uygun bir tedavi protokolü, başarılı bir tedavi için çok önemlidir. Antibiyotiklerin ishalleri hayvanlara uygulamasının iki ana nedeni vardır.

- 1- İnce bağırsakta var olan *E. coli* ve *Salmonella* gibi bakterilerin yükünü azaltmak
- 2- *E. coli* ve *Salmonella*'ya bağlı gelişen bakteriyemi tedavisi etmek

Sistemik hastalıklı ishalleri buzağılarda yaklaşık %30'unda *E. coli* ve *Salmonella* enfeksiyonundan kaynaklanan bakteriyemi tablosu ortaya çıkmaktadır. İshalleri ruminantlarda kullanılan antibiyotiklerin hem güvenli hem de bakterileri kan ve ince bağırsaklarda etkilemesi gerekir (Constable, 2003).

İshalleri ruminantlarda oral ve parenteral antibiyotik uygulanabilir. Bununla birlikte, sistemik bir hastalık olmayan ishalleri durumlarda oral veya parenteral olarak antibiyotik önerilmez. Geniş spektrumlu betalaktam ve florokinolon grubu antibiyotiklerin oral ve parenteral olarak uygulandığında,

doğal veya deneysel olarak ortaya çıkan ishallerin tedavisinde etkili olabilmektedir. ABD’de ishalleri buzağılarda ruhsatlandırılan amoksisilin, klortetrasiklin, neomisin, oksitetrasiklin, streptomisin, sülfametazin ve tetrasiklin oral antibiyotiklerdir. Sistemik hastalıklı ishalleri buzağılarda en yaygın parenteral antibiyotikler seftiofur, amoxicillin veya ampicillin trihidrate ve sulfonamidlerdir. Hasta yavrulara en az üç gün ceftiofur (2,2 mg/kg intramüsküler/derialtı, 12 saat aralıkla) ve amoksisilin veya ampicillin trihidrate (10 mg/kg intramüsküler, 12 saat aralıkla) uygulanabildiğinde başarılı sonuçlar alındığına dair bilgiler mevcuttur (Constable, 2003; Coşkun ve Kaya, 2018; Aydoğdu ve ark., 2019).

2.2. Viral İshal Etkenleri

2.2.1. Rotavirüs

Rotaviruslar, insan da dahil olmak üzere çeşitli memeli türleri ve kuşlarda şiddetli ishale yol açabilen viral patojenler arasında yer almaktadır (Chatzopoulos ve ark., 2013). Rotaviruslar yedi farklı gruptan oluşurlar. Çoğu klinik vakada A grubu Rotaviruslar sorumludur. Ancak koyunlarda B ve C grupları da enfeksiyona sebep olurlar. Özellikle neonatal kuzularda B grubu Rotaviruslar daha yaygın görülürler (Theil ve ark., 1995; Gazal ve ark., 2012). Ülkemizin yansira İngiltere, Japonya, Amerika ve Mısır’da Rotaviruslar neonatal kuzu ishallerine sebep olduğu rapor edilmiştir (Gazal ve ark., 2011).

2.2.1.1. Etiyoloji

Rotaviruslar reoviridea ailesi içerisinde yer alırlar. Rotavirus ishalleri genellikle 2-14 günlük yaştaki kuzularda görülmesine rağmen, daha büyük yaştaki kuzu, oğlak ve buzağılarda da enfeksiyona neden olabilirler. Kolostrum almamış kuzularda enfeksiyona yakalanma ihtimali daha yüksektir (Bilal, 2007; Maclachlan ve Dubovi, 2010).

1996 yılında rotavirüs enfeksiyonları ishalleri buzağılarda ilk kez izole edilmiştir. Yeni doğan buzağılarda rota virüsler genellikle kış ve sonbahar dönemlerinde ishale neden olurlar. Rota virüs enfeksiyonu, genellikle iki günlük ile üç haftalık buzağılarda görülebilmektedir. Virüs, ince bağırsakların proksimalindeki papillalara yerleşir ve epitelyumda çoğalabilmektedir. İnce bağırsaklarda kompenzator kript hücre çoğalması ve villusların atrofi olması nedeniyle emilim azalır ve sekresyon artar. Sonuç olarak emilim azalır ve sulu, mukoid ve sarı ishale neden olur. Hastalık etkeni ağız yolu ile alındıktan 16-24 saat sonra ilk belirtiler olarak salivasyon, ishal belirtileri görülür. İştahsızlık mevcuttur (Bilal, 2007).

Rotavirüsler bulaşma öncelikle fekal-oral yolla olur. Virüs ile enfekte dışkı ve diğer kontamine materyallerin sindirim sistemine girmesiyle bulaşma olur. Rotavirüsler geniş pH aralığında yaşayabilen ve bu nedenle genç hayvanların bağırsakların tamponlanma sisteminden etkilenmeyen, sindirim sisteminin bütün etkilerine rağmen hayatta kalabilen ve hatta intestinal epitel hücreleri istila eden virüslerdir (Chatzopoulos ve ark., 2013).

2.2.1.2. Epidemiyoloji

Kış ve bahar aylarında çok görülmektedir. Kolostrumdaki antikolar rota virüs ishaline karşı yalnız doğumdan sonraki 5-7. güne kadar yavruları koruyabilmektedir. Enfeksiyon kaynağı, enfekte olanların dışkılarıdır. Semptom göstermeyen annelerin kaldığı alanlar, doğan veya doğacak olan yavru için riskli enfeksiyon ortamı hazırlamaktadır. Buzağı padoklarının ıslak ve nemli olması, çevre ısısının düşük olması kolostrumun 3 günden az verilmesi gibi sebepler hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Rota virüsde morbidite %60 iken mortalite %5-60 arasında değişmektedir (Batmaz, 2010).

2.2.1.3. Patogenez

Virüs ince bağırsakların villus epitel hücrelerini istila eder ve sitoplazmada çoğalır. Enfeksiyon genellikle kendi kendini sınırlar çünkü enterositler konakçı tarafından yenilenebildikleri için virüsleri daha hızlı sitolize uğrattırır. Bu enfeksiyon, villöz epitel hücrelerinin yerini skuamöz/kuboidal epitel hücrelerinin almasıyla bağırsak villuslarının körelmesine neden olur. İnce bağırsak villus atrofi sindirim ve emilim bozukluğuna yol açar. Rotavirus ayrıca hücre içine kalsiyum akışına neden olarak ishalin salgılayıcı bir bileşenine yol açan NSP4 adlı bir enterotoksin de üretir. Hasarlı epitel hücreleri de vazokondüktör bileşenler salgılayarak geçirgenliği ve sıvı kaybını artırır. Villöz epitel kaybedildikçe, artmış salgı kapasitesine sahip kript hücrelerinin hiperplazisi de bu hayvanlarda ishalin salgı bileşenini şiddetlendirir (Heller ve Chigerwe, 2017).

Enterositlerin kaybına bağlı olarak hücrelerde mitoz bölünme aktivitesi artar, enterositler farklılaşır ve kript epitelleri yeniden şekillenmeye başlar. Rotavirus tarafından enterositlerin parçalanması; enterositlerin fırça yüzeyleri arasında bulunan laktaz ve peptitaz enziminin kaybına sebep olur (Bilal, 2007; Varol ve ark., 2022).

Normal fizyolojik koşullarda enterositler; gıda maddeleri içerisinde yer alan parçalanmış maddelerin, elektrolitlerin ve suyun emiliminde rol alırlar. Enterositlerin yıkılmanması gıda maddeleri, elektrolit ve suyun

rezorpsiyonunu engeller ve malabsorbsiyon şekillenir (Bilal, 2007; Ratanapob, 2017).

Maldigesyon ve malabsorbsiyona bağlı olarak barsak lümeninde peptid, oligodisakkaritler özellikle laktozun emilememesi; aminoasitler, diğer karbonhidrat molekülleri ve elektrolitlerin ozmotik etkili olması sebebiyle bazal kriptlerdeki boşluktan bağırsak lümenine sıvı geçişine neden olur. Bunun sonucunda ozmotik diyare şekillenir (Bilal, 2007; Chatzopoulos ve ark., 2013).

Rotaviruslar ayrıca sekretorik ishale sebep olurlar. Özellikle yeni doğanların ishallerinde; Rotaviruse bağlı görülen ishaller de sıvı ve elektrolit kayıplarının primer nedeni ozmotik mekanizmalardan değil sekretorik olaylardan kaynaklanmaktadır (Bilal, 2007).

2.2.1.4. Klinik Bulgular

Klinik belirtiler genellikle enfeksiyondan 1-3 gün sonra görülür ve 5-9 gün sürebilir. Yetişkin inekler doğum sırasında virüsü uterus akıntıları veya süt ile buzağılara bulaşmasına sebep olabilmektedirler (Heller ve Chigerwe, 2017).

Rotaviruslar tarafından oluşturulan enfeksiyonların klinik özellikleri; asemptomatik olması, aniden gelişmesi ve hızlı ölüme sebep olmasıdır. Çoğu enfekte hayvanda klinik semptomlar görülmeyebilir. Enfeksiyonun klinik şiddeti, yaş, konak, viral suş ve immün cevaba bağlıdır. Neonatal dönemde şiddetli enfeksiyonlar ile birlikte ishal görülür. Özellikle 10 günlükten küçük hayvanlarda mortalite oranı %1-50 arasındadır. Ölüm, virüsün doğrudan patojenik etkileri sonucu ortaya çıkar. (Chatzopoulos ve ark., 2013).

Tek başına rotavirus enfeksiyonuna ender rastlanır. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlarında dahil olması ile hastalık ölümcül olabilir. Ama bu durum, etkilenen her bir hayvanda virülansa, viral suşa ve bireysel faktörlere de bağlıdır (Zilci ve Kılınç, 2019; Varol ve ark., 2022).

Enfeksiyon sonucunda genç hayvanlarda ishal, iştahsızlık, aşırı depresyon, ateş (40-41,1 C°), abdominal sancı ve dehidrasyon görülür. Enfekte kuzularda görülen ishal bol miktarda sulu ve sarı renklidir. Perineum ve kuyruk kısmı bu ishale bulanmıştır. İshal sonucunda gelişen dehidrasyon, protein ve elektrolit kaybına bağlı olarak şekillenir (Bilal, 2005; Batmaz, 2013; Chatzopoulos ve ark., 2013; Varol ve ark., 2022).

2.2.1.5. Tanı

Epidemiyolojik ve klinik bulgular teşhise yardımcı olur. Virüs izolasyonunda dışkı örneklerinden elde edilen Rotavirus antijenleri ya da kan serumundan elde edilen Rotavirus antikorları, elektron mikroskopisi, immünohistokimyasal inceleme, lateks aglutinasyon testi, immünoflorasan testi, ELISA (Enzyme-Linked ImmünoSorbent Assay) testi, moleküler tekniklerden; Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) testi ve protein elektroforezis testleri sıklıkla kullanılan testlerdir. Fekal örneklerden elektron mikroskopisi ile organizma direkt olarak teşhis edilebilir (MacLachlan ve Dubovi, 2010; Chatzopoulos ve ark., 2013).

Günümüzde ELISA ya da lateks aglutinasyon testi dışında viral antijenlerin teşhisinin ilk aşamasında hızlı ve ucuz bir teşhis yöntemi olarak kullanılmaktadır. Fakat ishal olmayan hayvanlarda da rotavirusların saptanması sebebiyle etkenin saptanması için diğer ishal nedenleri de araştırılmalıdır. Kesin teşhis immünoflorasan testi ile yapılır (Radostits ve ark., 2006; Chatzopoulos ve ark., 2013; Ratanapob, 2017; Varol ve ark., 2022).

2.2.2. Coronavirus

Coronavirüsler; insanlar, diğer memeliler ve kuşlarda enfeksiyona sebep olan virüslerdir. Virüs konakçının görüldüğü tüm türleri enfekte eder. Bazı türler Coronavirusların birden fazla türü ile enfekte olurlar. Bu türler bulaşıcı gastroenterit virüsü, Feline Coronavirus (iki biyolojik tip: Feline infeksiyöz peritonitis virüs, Feline enterik Coronavirus) ve Canine coronaviruslar birinci antijenik grupta, Bovine coronaviruslar grup 2'de, antijenik ilişkili domuz hemaglutinleyici ensefalomyelit virüsü, farelerin hepatit virüsü ve ratların coronavirusü diğer virüsler arasında yer alır (Sajid ve ark., 2021).

2.2.2.1. Etiyoloji

Coronavirüsler coronaviridea ailesinde yer alırlar ve neonatal hayvanlarda akut gastroenteritise sebep olurlar. Yüksek mortaliteye sahip olmaları sebebiyle önemli ekonomik kayıplara yol açan virüslerdir. Hastalık direkt kontak yoluyla, ya da kontamine sularla, sütlerle ve kontamine materyallerle bulaşır (Sajid ve ark., 2021).

Persiste enfeksiyon görülebilir (Brown ve ark., 2007). Hastalığın inkübasyon süresi 19-24 saat arasında değişir. Enfeksiyon periyodu 3-8 gün arasında değişmekle birlikte 14 güne kadar da uzayabilir (Bilal, 2007). Coronaviruslar aside duyarlıdır. İnce bağırsaklar ve kolonun epitelyum hücreleri etkene duyarlılık gösterir (Zilci ve Kılınc, 2019).

2.2.2.2. *Epidemiyoloji*

Yetersiz kolostrum alınması, *E. coli* enfeksiyonu geçirilmesi gibi sebepler risk faktörüdür. *Coronavirus* mortalitesi %10-20 arasında, morbititesi %10-80 arasındadır (Batmaz, 2010).

2.2.2.3. *Patogenez*

Coronavirüsler ince bağırsakta yaşlı ve genç epitelyal hücreleri enfekte eder (Sajid ve ark., 2021). Coronavirüsler rotavirüslerin aksine barsak villuslarının uç kısımlarına değil de dip kısımlarına kadar ilerler ve kübik yapıdaki epitellerin yassı epitelyum haline dönüşmesine yol açarlar. Buna bağlı olarak villus/kript oranında azalma olur. Bu oran normalde 6:1 iken coronavirus enfeksiyonundan sonra 2:1'e düşer. Ayrıca ince barsak epitellerinde yassılaşma görülür ve ince barsak bezlerinde yagısal eksudat meydana gelir. Bütün bu olaylara bağılı olarak sekresyon artar, absorbsiyon azalır. Sonuçta maldigesyon ve malabsorbsiyon gözlenir. Coronavirüsler, rotavirüsler gibi sadece ince bağırsaklara değil kalın bağırsaklara da affinitesi vardır. Kalın bağırsaklarda su rezorbsiyonunun azalmasına neden olurlar (Bilal, 2005; Brown ve ark., 2007).

2.2.2.4. *Klinik Bulgular*

Coronavirus ishaline yakalanan kuzular apatik görünümde ve dehidredirler. Vücut ısıları 40-41 C° arasında değişir. İshal; sulu ve mukoza parçaları içerir (Bilal, 2007; Brown ve ark., 2007). Makroskopik ve mikroskopik bakıda; ince ve kalın bağırsaklarda konjesyon vardır. Muko-hemorojik eksudat varlığının yanında bağırsak hücrelerinin de döküldüğü görülür. Mezenterik lenf nodülleri büyümüştür. Villusların yüzeyinde goblet hücrelerinin sayısı artmış villuslar ve kriptler kısalmıştır. Enfeksiyona maruz kalan villuslarda hemoroji görülür. Mukoza ve submukozada konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (Güneş ve ark., 2015).

Coronavirüs enfeksiyonları nedeniyle buzağılarda, sarı renkli diyare, iştahsızlık ve bitkinlik meydana gelmektedir. Diyare iki ile üç gün devam ederse, çok fazla su kaybına ve dolaşım bozukluğuna neden olur. Vücut ısısı normaldir. Sekonder enfeksiyonların meydana gelmesi; ölüm oranlarında artışa ve klinik bulguların şiddetlenmesine neden olur. Ölüm oranı %50'ye kadar çıkabilir (Turgut ve Ok, 1997).

2.2.2.5. *Tanı*

Semptomlara ve lezyonlara göre yapılır. Antijen ve antikorları teşhis etmek için CFT (complement fixation testi) ve ELISA testleri kullanılır.

Bütün bağırsak hücrelerinde florasan mikroskopik muayene ile virusların tespiti sağlanabilir. Kesin tanı immünoflorasan testi ile yapılır (Bilal, 2007; Ciarlet ve ark., 2008).

2.2.3. Viral Kaynaklı Neonatal İshallerin Tedavisi

Viral etkenli gelişen ishallerin spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Destekleyici bir sağaltım seçeneği değerlendirilir. Sekonder enfeksiyonlara karşı oral ve parenteral antibiyotikler mevcuttur. Bu hasta yavruları sürüden hemen çıkarmak, dehidre olan hayvanlara sıvı ve elektrolit ihtiyaçlarını karşılamak için sıvı ve elektrolit desteği sağlanmalıdır. İshale bağlı gelişen metabolik asidoz durumunda sodyum bikarbonat kullanarak baz açığını kapatmak ve oral rehidrasyon sıvıları kullanarak tekrar dehidrasyonu düzeltmek gerekir. Enfeksiyonu şiddetli olmayan hastalara günlük olarak 150-200 mililitre oral elektrolit sıvılar verilmelidir (Bilal, 2007; Güneş ve ark., 2015; Ratanapob 2017). Bağırsak mukozasını korumak, sekresyonunu azaltmak ve bağırsak mukoza yüzeyinin hacmini artırmak için kaolin ve pektin kullanılabilir. Bizmut tuzları ve oral prebiyotiklerin kullanımını iyileştirmeyi hızlandırabilmektedir. Aktif kömür kullanımı bağırsak yüzeyini korumak amacıyla kullanılan bir diğer maddedir (Bilal 2007; Maclachlan ve Dubovi, 2010; Batmaz, 2013; Güneş ve ark., 2015; Zilci ve Kılıç, 2019).

2.3. Protozoal İshal Etkenleri

2.3.1. Cryptosporidiosis

Cryptosporidiosis, Apicomplexa familyasında yer alan *Cryptosporidium* türlerinin neden olduğu, genç veya bağışıklık sistemi baskılanmış hayvanların ve insanların akut veya kronik enterik hastalığıdır. *Cryptosporidium* türleri evcil hayvanların önemli bağırsak protozoonlarıdır. Cryptosporidiosis özellikle buzağı ve kuzu sağlığı yönünden ve ekonomik açıdan ciddi bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Sari ve ark., 2009).

İnsan ve hayvanlarda ince bağırsak enfeksiyonlarına neden olan *Cryptosporidium parvum*, yeni doğan ruminantlarda ishalin önemli etiyolojik ajanları arasında yer almaktadır. Bulaşma, dış ortamda uzun süre canlılığını sürdürebilen ookistlerin dışkı ile atıldıktan sonra ağız yoluyla alınması sonucu ortaya çıkmaktadır (Turgut ve Ok, 1997).

2.3.1.1. Epidemiyoloji

Cryptosporidiosis, zoonoz ve protozoal bir hastalıktır. *Cryptosporidium* dünya çapında bir koksidiyal protozoondur ve ruminantlarda neonatal diyare ile ilişkili başlıca enteropatojenlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Hayvanlarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmasının yanı sıra, kuzu ve buzağılardaki kriptosporidiazozun insanlar için de bir enfeksiyon kaynağı olduğu düşünülmektedir. Ekonomik açıdan bakıldığında, özellikle kuzu ve buzağılar için ciddi bir hastalık olarak kabul edilir. *Cryptosporidium* ookistlerinin yaygınlığında en önemli faktörler sırasıyla; kirlenmiş su, kontamine gıda ve hayvan-insan kontaminasyonudur. *Cryptosporidium* ookistleri, 40 °C sıcaklıkta 4 ay ve oda sıcaklığında 6 ay boyunca enfeksiyon yeteneğini korurken, 65 °C sıcaklıkta bu yeteneklerini kaybetmektedirler. Bu ookistler, kediler, kemirgenler ve karasinekler vasıtasıyla yayılabilirler (Sari ve ark., 2009; Çelik ve ark., 2023).

Ruminantlarda immün sistemin yetersiz olması, ani hava değişiklikleri, serin ve nemli yerlerde su ve yem alımı hastalık için risk faktörüdür. Hastalıktan kurtulanlar immün bağışıklık kazanmış ve taşıyıcı değildirler (Batmaz, 2010).

Neonatal buzağı ishalinin en yaygın etkenlerden biri *C. parvum*'dur ve potansiyel olarak bir zoonotik ajandır. *C. parvum* ookistleri, uygun koşullar altında (örneğin, yüksek sıcaklık, düşük UV radyasyonu ve nem) bir aydan fazla süre canlı kalabilen ve çoğu dezenfektana karşı güçlü bir karbonhidrat duvarı oluşturabilen etkenlerdir. Her mevsimde çevrede bulunabilmektedir ancak kış ve bahar aylarında daha sık görülürler (Fayer ve ark., 2006; Fayer, 2010).

En çok neonatal ruminantlarda 5-28 gün, özellikle 7-14 günlük yavrular arasında görülmektedir. İnkübasyon süresi 2-5 gündür. Hastalığın morbititesi %70 den %100'e çıkabilmektedir. Miks enfeksiyon olmadığı sürece yeterli destek tedaviler ile başarı sağlanmaktadır (Batmaz, 2010).

2.3.1.2. Patogenez

Cryptosporidium türlerinin bulaşması ağız yoluyla gerçekleşir. Kriptosporidiazis, birkaç günlükten iki haftalığa kadar sürede ruminantlarda hastalık oluşturabilmektedir (Cho ve Yoon, 2014).

C. parvum yutulduğunda sporozoitler bağırsak mukozasındaki enterositlere girer. Enterositlerde serbest sporozoitler oluşur. Bu parazitler makro ve mikrogametositleri oluşturur ve eşeysiz (tip I meront) veya eşeyli (tip II meront) olarak görünür. Mikrogametositler makrogametositleri döller ve sporogony olarak bilinen bir olaydan sonra zigot oluşturur. Daha sonra oluşan ookistler konakçı tarafından saçılır. İnsanlar ve diğer hayvanlar dışarıda ookistlere yakalanabilir (Thompson ve ark., 2008; O'hara ve Chen, 2011; Cho ve Yoon, 2014).

Duyarlı buzağlar 100'den fazla ookisti ağız yolu ile alabilirler. Ookistler hücre zarının altında yaşar ve ince bağırsağın distali ve kalın bağırsağın enterositlerini etkiler. Ek olarak ileum ve jejunumdada etkilidir. *C. parvum*'un enterositlere yayılması, epitel villusların kısalması ve villus yapılarında değişikliklere neden olur. Bu, enfekte hayvanda villus atrofisine neden olur. Çoğalma aşamasında enterositlerin dejenerasyonu ve kriptlerin hiperplazisi meydana gelir. Bu durum, emilim ve sindirim sisteminin mekanizmasının bozulmasına neden olur (Laurent ve ark., 1999; Klein ve ark., 2009).

2.3.1.3. Klinik Bulgular

Cryptosporidiozis, genellikle yenidoğan ruminantlarda, özellikle kuzu ve oğlaklarda *C. parvum*'un etkisiyle enfeksiyon oluşturur. Criptosporidiozis, belirgin klinik semptomları arasında yer alan ishalin baskın olduğu bir enfeksiyöz hastalıktır. Bu hastalığa tipik olarak 1-5 haftalık yaş aralığındaki hayvanlar daha sık maruz kalmaktadır. Özellikle 5-12 günlük kuzular, enfeksiyon sonucu ortaya çıkan çok sayıda ookist (parazitlerin dökülen sporlarının kist hali) dökülmesi ile karakterize hafif veya şiddetli ishalin en duyarlı olanlarıdır. Bu semptomlara ek olarak, depresyon, iştahsızlık, dehidrasyon, süt alımında azalma, büyüme geriliği, kilo kaybı, solunum sayısında artış, sallantılı yürüyüş ve anoreksi gibi klinik bulgular da sıkça görülmektedir. Enfekte kuzu ve oğlaklarda sıvı kaybı nedeniyle dehidrasyon, eksikozis, hipoglisemi ve asidozis ile birlikte, gözlerin orbita çukurluğuna inmesi ve vücut ısısında düşüşler görülmektedir (Ulutaş ve Voyvoda, 2004; Çelik ve ark., 2023).

C. parvum diyareleri genelde 5-28 günlük buzağlarda görülür. Cryptosporidium ookistleri fekal-oral yol ile alındıktan sonra genelde 3-4 gün içinde maldigesyon, malabsorbsiyon ve ozmotik etkiler sebebi ile diyare oluşturur (Evermann ve Benfield, 2001; Divers ve Peck, 2007).

Enterositlerin zarar görmesi, buzağların bağırsak lümeninde sindirilmemiş besin maddelerinin fermentasyonu ve malabsorbsiyonu nedeniyle yeterli beslenememesi ve günlük canlı ağırlık artışında azalmaya neden olur. Hasta yavrualarda, dehidrasyon, tenesmus, durgunluk, iştahsızlık, nadiren ateş, ishal tedavisinin sonuçsuz kalması veya nüks eden ishal, yatıp kalkmada zorluk, halsizlik, gelişim geriliği, abdominal sancı ve kıllarda karışıklık gibi belirtiler görülür. İshal, pis kokan, beyaz-sarımsı renkli, bazen kahverengi ve sulu, bazen kanlı ve muhatlıdır. İshal, sancı, kilo kaybı, hipovolemiye bağlı şok ve tutukluluk, kollapsa bağlı ölüm görülebilir. Enfeksiyonun yaygınlığı değişiklik gösterilebilir. Bazen %70-100'e kadar çıkabilir. Buzağlar üç haftalıktan küçük olduğunda hastalık %50'yi aşabilir. Deneysel olguların

inkubasyon süresi iki ile beş gün arasındadır. Buradaki morbidite yüksek olsa da ölüm oranı çok düşüktür. Bunlar buzağı ve inek üreticileri için önemli ekonomik kayıplara neden olur (Cho ve Yoon, 2014; Çoşkun ve Kaya, 2018).

2.3.1.4. Tamı

Cryptosporidium türlerini taramak için (PCR), immünolojik kopyalama yöntemleri, antijen tanıma testleri (immüno floresans, enzim immünoassay, immünokromatografik) ve boyama yöntemleri (Auramine Phenol, Ziehl-Neelsen, Kinyoun ve Modifiye Asit -fast) kullanılır (Sevinç ve ark., 2003; Klein ve ark., 2009; Thomson ve ark., 2017).

2.3.2. Coccidiozis

Coccidiozis, *Eimeria* ve *Isospora* cinslerine ait protozoonların neden olduğu dünya çapında yaygın ve ekonomik öneme sahip bir hastalıktır. Özellikle hayvanlarda görülür. Başta kanatlı hayvanlar olmak üzere koyun, keçi, sığır, tavşan, domuz, köpek ve kedide ekonomik kayıplara neden olur. Sporlanmış *Eimeria* ookistleri ağız yolu ile alınması sonucu bulaşma meydana gelir. Konakçısının bulunduğu her yerde *Eimeria* türlerine rastlanabilir (Karaer ve Nalbantoğlu, 2005).

Coccidiozis çoğunlukla oğlaklar için önem taşır. Bunun yanı sıra hayatın ilk dönemlerinde kolostrum almamış veya bağışıklığı güçlü olmayan erişkinlerde de şiddetli enfeksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Doğal olarak meralarda, yaylaklarda yetiştirilen ruminantlar yaşamlarının ilk evrelerinde etkenlere maruz kalarak bağışıklık kazanır. Bundan dolayı yetişkinlerde klinik bulgu şekillenmez. Ancak erişkinler sürekli ve az sayıda ookistleri çevreye yaymaya devam ederek, insanlar ve diğer hayvanlar için portör rol oynarlar (Bastani ve ark., 2012; Thrusfield, 2018).

Coccidiozis sığırlarda her yaşta görülebilir ancak buzağılarda (0-6 ay) ve danalarda (6-12 ay) klinik olarak daha belirgin semptom göstermektedir. *Eimeria* türleri genellikle üç haftadan altı aylığa kadar buzağılarda ağır klinik bulgulara neden olur. *Eimeria zuernii* ve *Eimeria bovis*, sığırlarda coccidiozise neden olan türlerdir. Bu türler genellikle buzağılarda hemorajik diyareye neden olurlar (Arslan, 1997).

2.3.2.1. Epidemiyoloji

Bütün türlerde yaygın olmak ile birlikte sıklıkla koyun ve keçilerde ortaya çıkar. Buzağılarda 1-8 aylık özellikle 2- 4 aylık dönemde görülmektedir. Bazen 20 günlükte ve 1 yaşından büyüklerde görülebilmektedir. Genellikle

ahır şartlarında kışın ve ilkbahar başlarında görülmektedir. Enfeksiyon kaynağı enfekte hayvanların veya yaşlı taşıyıcı hayvanların dışkıları ve bu tür dışkıların kontamine ettiği yem ve sulardır. Sıkışık barınma, zeminlerin ıslak olması, güneş ışığı almaması, stres gibi risk faktörleri hastalığın ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir. Hastalığın morbitesi %10-15 bazen daha yüksek olabilmektedir. Ölüm oranı düşüktür. İnkübasyon süresi 2-4 hafta arasında olabilmektedir (Batmaz, 2010).

2.3.2.2. Patogenez

Ruminantlarda görülen koksidiozis hastalığının patogenezinde etkenlerin türüne göre farklı gelişme yerleri olduğundan, hastalığın seyrinde farklı lezyon ve görünümle karşılaşılır. Etkenler, yaşam döngülerinin tamamını sindirim kanalında geçirirler ve diğer organlara zarar vermezler. Buzağıyı etkileyen türler arasında *E. bovis* ve *E. zuernii* sekum ve kolonu tercih ederken, diğer türler daha çok ince bağırsağın bölümlerine yerleşirler. Patogenez sürecini belirlemede birkaç etken vardır. Bunlar; oral yolla alınan ookist sayısı, ilk evre olan şizogoni evresi ve sayısı, kuşak sayısı, merogoni de oluşan merozoit sayısı ve etkenin sindirim kanalındaki yeri olarak sıralanabilir (Denizhan ve Kozat, 2022).

Buzağılarda hastalık oluşturacak kadar alınan ookist sonrası gelişim yerine yerleşen *Eimeria* etkeni, genellikle ince bağırsağın epitel dokularına hasar verir. Buzağılarda klinik tablo oluşturan *E. bovis* ve *E. zuernii* gibi etkenler, kalın bağırsaklarda derin doku lezyonlarına yol açarlar (Gül, 2006).

İlk başlarda ince bağırsağın son kısmındaki villusların endotel hücrelerinde 1. şizogoni dönemini geçiren *Eimeria* larvaları önemli bir doku bozulması yaşatmazken, sekum ve kolonda 2. şizogoni dönemini geçiren merozoitler, olgunlaşmanın ardından bazal membrandan ayrılırken, doku tahribatı ve kanamaya sebep olurlar (Gül, 2006).

Tahrip olan dokulardan dolayı hayvanlarda plazma proteinlerinde kayıp gerçekleşir ve buna bağlı olarak mukozanın geçirgenliği artar. Sodyum (Na) ve klor (Cl) iyonlarının emilimi engellenir. Tüm bunların sonucunda besin maddelerinin emilimi, yem ve sütten yararlanma azalır. Dolayısıyla hayvanın gelişmesi yavaşlar (Gül, 2006; Denizhan ve Kozat, 2022).

Buzağılarda hastalık sırasında bağırsak epitelleri tahrip olduğundan thiamin vitamininin sentezinde ve emiliminde görev alamazlar. Ruminal thiaminase'nin artması ile rumen ve diğer dokularda oluşan thiamin eksikliği sonucu serebrokortikal nekroz görülebilir (Gül, 2006).

Koksidiozis hastalığı, mukozal yüzeylerde epitel hücre dökülmesine, lamina proprianın ortaya çıkmasına ve bağırsak villuslarında atrofiye neden olur. İshal ile sıvı kaybı, plazma kontrasyonunda Na^+ ve Cl^- iyonlarının bloke olmasından kaynaklı rezorpsiyon bozukluğu, hipoproteinemi, dehidrasyon ve anemi görülür. Ciddi vakalarda kolon ve sekumda kanama meydana gelir ve sonrasında hemorajik diyare sonucu ölüm şekillenebilir (Karaer ve Nalbantoğlu, 2005).

Ölümün sebebi, ishal ve kan kaybına bağlı sıvı kaybı sonucu ortaya çıkan hipovolemik şok olarak görülür. Eğer hayvan yaşarsa, parazit başka bir organda tahribat gerçekleştirmeden yaşam siklusunu tamamlamış olur ve hayvanın bağırsak mukozası kendini toparlayarak normale döner. Hastalığın başında ölüm, mineral ve plazma proteinleri kaybından gerçekleşse de sonrasında eritrosit kaybına bağlı anemiden kaynaklanmaktadır (Karaer ve Nalbantoğlu, 2005).

2.3.2.3. Klinik Bulgular

Buzağılarda Coccidiozise neden olan *Eimeria* türleri farklıdır. *Eimeria* türü, sporlanmış oocyst sayıları ve konağın patoloji durumu, enfeksiyonun olası klinik belirtilerini etkiler. *E. bovis* ve *E. zuernii* hastalığın klinik semptom göstermesine neden olabilir. Bağırsak mukozasının üst kısımlarına yerleşen türlerin patojenitesi, bağırsak mukozasının derinliklerine yerleşen türlerinkinden daha düşüktür. Hastalık akut, perakut ve kronik coccidiozis olmak üzere üç farklı klinik tablo görülmektedir (Mimioğlu ve ark., 1969).

Dışkıının kıvamının değişmesi, coccidiozis'in en belirgin belirtisidir. Dışkı kıvamında subklinik ve kronik coccidiozis'de herhangi bir değişiklik olmazken, hafif ve orta dereceli enfeksiyonlarda dışkı kıvamı yumuşak veya suludur. Şiddetli derecelerdeki enfeksiyonlarda ise kanlı ishale neden olur (Arslan ve Sarı, 2010).

Koksidiyoz özellikle buzağılarda çok yaygın olup en yaygın belirtileri kanlı ishal, anemi, zayıflık ve iştahsızlıktır. Hayvanlar birkaç gün içinde ölebilmektedir. Hasta buzağılarının genel sağlık durumlarının bozulduğu, derilerinin elastikiyetinin azaldığı ve zayıflamış olduğu görülmektedir (Özcel, 1964).

Akut coccidiozis genellikle 1-3 aylık buzağılarda görülmektedir. İlk görülen klinik belirtiler; kokulu ve içinde kan izleri görülen yeşil renkli ishaldir. Yüksek ateş ($40-41\text{ }^{\circ}\text{C}$), iştahsızlık, hayvanın yem tüketiminin azalması ve su içme ihtiyacının artması diğer klinik bulgulardır. Hastaların dışkısında kan, mukus ve lifli doku kitleleri görülebilmektedir. Daha ileri

evrelerde dışkılamada zorlanma (ıkınma) ve rektal prolapsus görülebilir (Dendrickson, 2017).

Koyunlarda coccidiozis akut, subakut ve kronik olarak seyretmektedir. Akut coccidiozis, genellikle bir yaşına kadar olan koyunlarda, özellikle de 4-6 haftalık kuzularda daha yaygın olarak görülmektedir. Klinik belirti olarak genç hayvanlarda kilo kaybı, yem yemede azalma ve ishal bildirilmiştir. Perakut dönemde ishal veya karın ağrısı belirtileri görülmeden şiddetli kan kaybına bağlı ani ölüm şekillenebilir. Akut vakalarda iştah azalması, güçsüzlük, karın ağrısı, daha sonra ise mukuslu ve sarımsı yeşil ya da kahverengi renkte ishal gelişir. İshal kanlı da olabilir. Tenesmus, iştahsızlık, kilo kaybı, dehidrasyon ve anemi görülür. Akut hastalıkta ateş ve burun akıntıları olabilir (Dendrickson, 2017).

2.3.2.4. Tanı

1-8 aylık dönemde ıkınma ile karakterize, kanlı ve mukuslu ishal hastalık için tipiktir. Ancak kanlı ishalin şiddetli ve ileri durumlarda gözlenmesi durumlarında ishal her zaman kanlı değildir. Dışkı muayenesinde *Coccidia* ookistlerin görülmesi ile tam kesin tanı sağlanmış olur. Ancak kanlı ishalin ilk 2 gününde dışkıda ookiste rastlanmaz. Bu nedenle tek bir hayvanın dışkısının muayenesi ile kesin tanı sağlanmaz (Batmaz, 2010).

2.3.3. Parazit Kaynaklı Neonatal İshallerin Tedavisi

2.3.3.1. *Cryptosporidiosis*

Halofuginon laktat (100 g/kg) periyodik olarak üç ile yedi gün süreyle kullanılabilir. Paromomisin, ekstra sitoplazmik parazitleri bağlayan membran boyunca emilerek etkene karşı antiprotozoer etki gösterir. Paromomisin (100 mg/kg) 3 gün süreyle oral olarak kullanılır. Decoquinat (25 mg/kg) oral olarak kullanılır. Sülfonamidler enfeksiyon şiddetini azaltması için uzun süreli olarak uygulanabilir.

Dehidrasyonlu hayvanlar için 100-200 ml oral rehidrasyon sıvıları günde 4-6 kez uygulanır. Şiddetli dehidrasyon söz konusu olduğunda parenteral sıvı tedavisi uygulanır. Decoquinat, paraziter enfeksiyonlardan korunmak amacıyla yemlere eklenebilir. Etkilenen hayvanların diğer hayvanlara bulaştırma durumu söz konusu olduğunda sürüden uzak tutulmalı ve tarama teşhisi yapılmadan yeni hayvanlar sürüye alınmamalıdır. Ahırların temiz tutulması ve sıkışık barınmanın önlemesi hastalığın bulaştırılması konusunda dikkat edilmesi gereken bir durumdur. *Cryptosporidiozis*'i kontrol etmek çok zor çünkü hem dezenfektanlara hem de çevresel etkenlere

karşı dirençlidir. Fakat %10'luk formalin ve %10'luk amonyak seviyelerine karşı duyarlıdır. Dışkı yoluyla bulaşmayı önlemek için gerekli olan hijyenik ortamlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Cryptosporidiozis için şu anda etkili bir aşı bulunmamakla birlikte, gerekli araştırmalar devam etmektedir. Bu hastalık zoonoz olduğu için, veteriner hekimlerin ve işletme sahiplerinin koruma, kontrol ve önlem kurallarını en üst seviyede tutmaları önemlidir (Temizel, 2017).

2.3.3.2. *Coccidia*

Ortamdaki kontaminasyonun engellenmesi bakımından büyük ölçüde hijyenik bir ortamın meydana getirilmesi, sıkışık barınmanın önüne geçilmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra sürüde tüm stres faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Sıklıkla kullanılan birçok coccidia etkenlerine yönelik, amprolium (10 mg/kg, 5 gün, oral), sülfamethazin (50-100 mg/kg, 4 gün, peros), decoquinate (60 g/kg, 28 gün boyunca yemlere katılır), diclozauril (1 mg/kg tek doz, peros), ve toltrazuril (10 mg/kg, günde 2 kez, 2 gün oral) oral olarak pratikte en çok kullanılan ilaçlardır (Andrews ve ark., 2008; Temizel, 2017).

3. NEONATAL İSHALLERDE SIVI TEDAVİSİ

Sıvı tedavisi, veteriner hekimlikte dehidrasyon ve hipovolemik tabloların yönetiminde hacim replasmanı sağlamak açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu amaçla kristalloid çözeltiler ve sentetik kolloidler sıklıkla tercih edilmekte olup, sıvı resüsitasyonuna yönelik belirli prensipler tanımlanmıştır. Söz konusu prensipler şu şekilde özetlenebilmektedir:

- Hücre dışı sıvı kaybının telafi edilerek dolaşımdaki kan hacminin yeniden sağlanması
- Metabolik asidozun düzeltilmesi ve kan pH değerinin 7,20'nin üzerine çıkarılması
- Zihinsel depresyon tablosunun giderilmesi ve emme refleksinin yeniden kazandırılması
- Elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi
- Enerji açığının karşılanması
- Bağırsak mukozasında meydana gelen hasarın onarım sürecinin desteklenmesi.

Sıvı gereksinimi (ml) = Vücut ağırlığı X % dehidrasyon derecesi X 1000
+ günlük bakım sıvısı

Bu aşamaların etkin ve rasyonel bir şekilde yürütülebilmesi için iyi bir anamnez bilgisi ve fiziksel muayene yapılmalıdır. İshalden kaynaklanan sıvı kayıplarını düzeltmek için buzağılara sıvı ve elektrolitler genellikle ağızdan veya parenteral yolla verilir (Sen ve Constable, 2013).

İshalli buzağılarda uygulanacak sıvı tedavisi yöntemi, emme refleksinin varlığı ve dehidrasyonun derecesi dikkate alınarak belirlenmelidir. Emme refleksi bulunan ve dehidrasyon oranı %6'nın altında olan buzağılara oral elektrolit solüsyonları verilmesi önerilmektedir (göz çukurunda <3 mm çökme). Gerekğinde sıvının bir bölümü oroözofageal entübasyon ile uygulanabilmektedir. Emme refleksi bulunmayan ya da dehidrasyon düzeyi %8 ve üzerinde olan buzağılarda (göz çukurunda ≥ 4 mm çökme) ise intravenöz sıvı tedavisi tercih edilmelidir. Bu amaçla jugular veya auriküler ven kateterleri kullanılabilir. Diyareli buzağılarda sıvı replasmanı için kristalloidler, kolloidler, kan ürünleri, hemogloblin bazlı oksijen taşıyıcılar ve total parenteral beslenme solüsyonlarından yararlanılabilmektedir (Kozat, 2021).

Kan kaybına bağlı olmayan hacim kayıplarında, parenteral kolloidal solüsyonlar kullanılmalıdır. Plazma hacminin artırılmasında izotonik elektrolit solüsyonları tercih edilebilirse de, sodyum iyonları büyük ölçüde ekstraselüler alanda dağıldığından, infüze edilen sıvının yalnızca %20–25'i intravasküler alanda kalır. Bu nedenle, şok durumunun başlangıcında plazma veya diğer kolloidal solüsyonlar temin edilene kadar izotonik elektrolit solüsyonları ile destek sağlanır. Ayrıca, sıvı kaybının nedenine ve şiddetine bağlı olarak, yalnızca sıvı eksikliğinin giderilmesi değil, aynı zamanda elektrolit ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi de önem arz etmektedir (Kozat, 2021).

3.1. Kolloidal Solüsyonlar

Plazma genişleticiler gibi kolloidal solüsyonlar hipovolemik bir hastada, dolaşımdaki kan hacminin normal seviyelere geri kazandırılması amacıyla uygulanır. Tipik olarak plazma hacmini genişletmek için kolloidler kullanılır ancak son zamanlarda hipertonic, kristalloid ve kolloid kombinasyonları da kullanılmaktadır. Bu solüsyonlar 25000 daltondan daha büyük moleküler ağırlığa sahip makromoleküller içerir. Yüksek moleküler boyutları nedeniyle intravasküler alanı asla terk etmez veya ancak yok edildikten sonra terk eder. Plazma genişletici olarak tanımlanan kolloidal solüsyonlar arasında dekstran 40 veya dekstran 60 en çok önerilenlerdir. Bu solüsyonlar onkotik basıncı artırarak intrasellüler ve interstisyel bölgeden intravasküler bölgeye sıvı absorbe eder ve kan hacmini hızla artırabilmektedirler (Kozat, 2021).

3.2. Kristalloid

Kristalloid solüsyonlar, su ile çeşitli elektrolit formlarını (tuzlar dahil) veya şeker kristallerini içeren çözeltilerden oluşmaktadır. Bazı kristalloid solüsyonlar, kan pH'sını artırmaya yardımcı olmak amacıyla, vücutta bikarbonata metabolize olabilen tampon maddeler (örneğin asetat, glukonat ve laktat) içermektedir. Kristalloid çözeltiler, kullanım amacına bağlı olarak hücre dışı sıvı düzenleyiciler ve idame solüsyonları olmak üzere iki gruba ayrılır. Hücre dışı sıvı düzenleyiciler, ekstraselüler sıvının bileşimini değiştirmeden hacmini artırmayı hedefler. Bu etkiyi sağlamak için çözeltide sodyum (Na^+), bikarbonat (HCO_3^-) veya bunların öncül maddelerinin plazma seviyelerinin uygun düzeyde bulunması gerekmektedir. Zira hacim kaybı genellikle hiperkalemi ile ilişkilidir ve bu nedenle doğru iyon dengesinin sağlanması kritik öneme sahiptir (Kozat, 2021).

3.3. Verilecek Sıvı Miktarı

Anamnez verileri, fiziki muayene ve laboratuvar test sonuçları değerlendirilerek verilmesi gereken sıvı miktarları belirlenir. Deri elastikiyetinden dehidrasyon derecesi, diğer bir deyişle vücuttan sıvı kaybı kaşektik, yaşlı hayvanlarda yüksek, adipoz ve genç hayvanlarda düşük tespit edilebilir. Hastanın vücut ağırlığı, hematokrit ve total protein değerleri dehidrasyon gelişmeden önce biliniyorsa hacim eksikliği daha objektif olarak hesaplanabilir (Kozat, 2021).

İshal, buzağının hayatta kalması için gerekli olan hayati tuzların, sıvının ve enerjinin kaybına neden olur. İshalin tedavisi bu kayıpları yerine koymaya yöneliktir. Oral elektrolit solüsyonları, dengeli tuz, sıvı ve enerji sağlar. Bununla birlikte, sağladıkları enerji yeterli değildir, bu nedenle buzağı, normal süt veya süt ikamesi ile beslenmeye devam edilmelidir. Normal süt pıhtılaşmasına ve sindirimine izin vermek için süt beslemeleri ile elektrolit beslemeleri en az 2 saat arayla yapılmalıdır. Kristalloid solüsyonlar en iyi vücut sıcaklığında verilir. Bir buzağının her gün ihtiyaç duyduğu kristalloid solüsyon miktarı, buzağının ne kadar susuz kaldığına ve devam eden kayıplara bağlıdır. Bir buzağının klinik belirtileri, dehidrasyon derecesini tahmin etmeye yardımcı olabilmektedir. Dehidrasyonu düzeltmek için buzağının her gün ihtiyaç duyduğu elektrolit solüsyonu miktarı, buzağının ağırlığı ile dehidrasyon yüzdesi çarpılarak hesaplanır. İntravenöz (IV) sıvı tedavisi için geleneksel öneri ağırlıklı olarak dehidrasyon derecesine dayanmaktadır. Dehidrasyon derecesi 5-7 arasında olan, ishalli ve emme refleksi olan vakalara ağızdan sıvı verilmelidir. Ancak dehidrasyonu 8'den büyük olan ve emme refleksi olmayan buzağılara mutlaka damar içi yolla sıvı verilmelidir. İhtiyaç

duyulan sıvı miktarı hesaplandıktan sonra bu sıvı miktarı üç eşit miktara bölünür. Üç aşamada belirtilen miktarda damar içine uygulanır: Dehidrasyon derecesi %8'den yüksek olan buzağılara ilk 2 saat içinde gerekli sıvının 1/3'ü kadar hipertonic sodyum bikarbonat verilmelidir. 6. saatte kalan sıvının 1/3'ü oranında kolloidal solüsyon verilmeli ve 12. saatte izotonik kristalloid solüsyonlar verilmelidir. İshalli buzağılarda metabolik asidoz gelişimi bikarbonat iyonlarının (HCO_3^-) kaybına, dehidrasyon ve böbrek kan akışının azalmasıyla ilişkili olarak hidrojen iyonlarının (H^+) böbreklerden atılımının azalmasına ve plazmada tanımlanamayan organik asitlerin varlığına neden olur. Metabolik asidozu giderebilmek için intravenöz olarak bikarbonat uygulanması yapılabilmektedir. Bu amaçla bikarbonat hesabı yapılarak IV olarak uygulanmaktadır (Temizel, 2017; Kozat, 2021).

$\text{Bikarbonat Hesabı (mEq)} = \text{Canlı Ağırlık} \times \text{Baz açığı} \times 0,6 \text{ mEq}$
--

3.4. İmmunoterapi

Ruminant yavruları, doğum sonrası dönemde, patojenik ve fırsatçı gram negatif (G -) mikroorganizmaların yoğun bulunduğu bir çevreye maruz kalırlar. Ruminant yavruları hipogamaglobulinemik doğdukları için, enfeksiyöz hastalıklara (ishal, bronşit, pnömoni) karşı savunmasız hale gelirler. Neonatal ölümlere *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Respiratuar sinsityal virus*, enteropatojenik *E. coli*, *Pasteurella* spp. *Salmonella* spp. ve *Cryptosporidium* türlerinin yanı sıra buzağıya özgü immün yetmezlik, iklim şartları, konjenital kusurlar ve kötü yönetim koşulları neden olmaktadır. Binlerce hayvan yetiştiren süt çiftliklerinde, genellikle profilaktik amaçla süte veya süt ikamelerine antimikrobiyal ilaçlar eklenmektedir. Gıda hayvanı üretiminde antibiyotik kullanımının insan patojenlerinde antibiyotik direncini artırma potansiyeline sahip olduğu yönündeki endişeler nedeniyle alternatif stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, pasif transfer yetmezliği (PTY) olarak tanımlanan doğumdan sonra buzağı serumunda düşük Ig konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. PTY durumu, doğumdan 24 saat sonra 50 g/L'ye eşit veya daha düşük toplam serum protein (TP) konsantrasyon ve 10 g/L'ye eşit veya daha düşük IgG konsantrasyonu ile karakterize sekonder bir immün yetmezliktir. Bu nedenle, yüksek kaliteli bir kolostrumun 50 g/L'den fazla IgG konsantrasyonu sunması gerektiği tanımlanmıştır (Lanz Uhde ve ark., 2008; Çitil ve Gökçe, 2013).

Yenidoğan buzağılarda pasif bağışıklık, ya doğal kolostrum yoluyla immünoglobulinlerin alınmasıyla ya da kolostrum eşdeğerleri ile sağlanabilir. Kolostrum eşdeğerleri, yeterli doğal kolostrum bulunmadığında veya pastörize edilmemiş kolostrum yoluyla bulaşabilecek hastalık riskini azaltmak

amacıyla kullanılmaktadır. Bu antikolar, ayrıca özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hayvanlarda, bulaşıcı hastalıkların tedavisinde pasif immünoterapi amacıyla da uygulanmaktadır. Ticari olarak, kurutulmuş peynir altı suyu, kan/serum, normal süt veya yumurtadan elde edilen kolostrum ürünleri, doğal kolostruma ek olarak kullanılabilir. Araştırmalar, bu ürünlerin maternal kolostrum ile birlikte uygulandığında, buzağılarda yeterli antikor düzeyi sağlayarak pasif immün transferi desteklediğini ve patojenlerin kolostrum yoluyla bulaşma riskini azalttığını göstermektedir (Çitil ve Gökçe, 2013; Kozat, 2021).

4. İSHALLERDEN KORUNMA

Buzağı ishalleri çok faktörlü olup ishalinin ortaya çıkmasında aşağıdaki faktörler rol oynarlar.

- a) Doğum öncesi buzağı bakım yönetimi,
- b) Buzağı bağışıklığı
- c) Strese maruz kalma veya çevresel kontaminasyona maruz kalmak olarak özetlenebilir

Her bir etiyolojik ajana göre hastalık gelişimi ve buzağı ishalinin önlenmesi modelleri arasında çok fazla fark yoktur. Etken patojenlerinin bilinmesi, etkilenen çiftliğin mevcut durumunu doğru bir şekilde değerlendirmek ve daha ileri müdahaleler geliştirmek için önemlidir. Günümüzde, üretim hayvanlarında hastalık kontrolü ve önlenmesi, kamu veya tüketici açısından hayvan refahını, hayvancılık üreticisi açısından ise verimliliği artırmayı içermektedir (Lanz Uhde ve ark., 2008).

4.1. Doğum öncesi buzağılama yönetimi

Gebelik süresince ineğin dengeli beslenmesi, doğumda ineğin süt üretim miktarı, yeni doğan yavrunun emme refleksi ve zor doğum gibi faktörler yenidoğan buzağının hastalıklara yakalanması ve büyümesi ile yakından ilişkilidir. Gebe inekler, gebeliğin son üç ayında yetersiz yem alımı ve makro veya mikro besin madde eksiklikleri ile doğan buzağıkların hastalık morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır (Kozat, 2021). Yetersiz beslenen ineklerden doğan buzağıklar düşük büyüme performansına, düşük verimliliğe ve hastalıklara karşı daha yüksek duyarlılığa sahiptirler (Lanz Uhde ve ark., 2008; Kozat, 2021).

4.2. Bağışıklık ve Aşılama

Sığır plasentası yapısal olarak pasif antikorun fetüse geçmesine izin vermez. Bu nedenle, yeni doğan buzağılar annelerinden herhangi bir antikor almadan doğdukları için çevresel patojenlere karşı çok hassastırlar. Yeni doğan buzağının çevresel patojenlere karşı dirençli olabilmesi için, doğumdan sonraki ilk 2 saat içinde yeterli miktarda yüksek kaliteli kolostrumun zamanında tüketilmesi, buzağının patojenlere karşı dirençli olması ve gelişimi için çok önemlidir (Kozat, 2021). Kolostrum, antikorlar (immünoglobulin G sığır kolostrumunda bulunan primer antikor türüdür) bağışıklık hücreleri (nötrofiller, makrofajlar, T hücreleri ve B hücreleri), yağ, protein, yağda çözünen vitaminler (örn. retinol, tokoferol, β -karoten), suda çözünen vitaminler (örn. niasin, tiamin, riboflavin, B₁₂ vitamini, piridoksal, piridoksamin, piridoksin), mineraller (örn. Ca, P, Mg, Na, K, Zn, Fe, Cu, S, Mn) ve spesifik olmayan antimikrobiyal faktörler (örn. laktoferrin) örnek olarak verilebilir. Yeni doğan buzağı, doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde ideal olarak vücut ağırlığının %6-8'i kadar kolostrum almalıdır. İneğin kolostrumunun kalitesi buzağılama sayısına, beslenme durumuna ve ineğin aşılmasına bağlıdır. Kolostruma ek olarak, yeni doğan buzağılarda bağışıklık oluşturmak için enterik patojenlere karşı ticari multivalent aşılar mevcuttur. Bu aşılarda çoğu canlı modifiye veya öldürülmüş organizmaları ya da ikisinin bir kombinasyonunu içerir. Bazı aşılarda inekler için spesifik iken, diğerleri buzağılar için tasarlanmıştır (Kozat, 2021).

Gebe ineklere gebeliğin son döneminde kombine ishal aşısı uygulanarak kolostrumdaki maternal antikor seviyesi artırılarak buzağıda pasif bağışıklık sağlanır. Bazı aşılarda, doğumdan 2 ay önce sağlıklı bir anneye deri altına (SC), 2 hafta arayla 2 kez veya 1 hafta arayla 3 kez uygulanmaktadır. İneklerin *E. coli*, *Rotavirus* ve *Coronavirus* antijenleri içeren aşılarda aşılama, kolostrum ve süte bu patojenlere karşı spesifik antikor miktarını artırır (Batmaz, 2010).

4.3. Çevresel Faktörler

Düşük sıcaklık, yağmur, yoğun kar yağışı, rüzgar ve barınakların yüksek nem oranı gibi hava koşulları yeni doğan buzağılarda strese neden olur ve bu koşullarda buzağının ishale karşı hassasiyeti artar. Kötü hava koşullarına maruz kalan buzağılar vücut ısılarını etkili bir şekilde düzenleyemezler. Sonuç olarak, buzağıda hipotermi veya hipertermiye yol açabilir ve bağışıklık sisteminin bozulmasına neden olabilir. Söz konusu olumsuz faktörleri azaltmak için kontrollü bir yetiştirme programı uygulanarak buzağılama mevsimi çevresel koşulların daha uygun olduğu bir zamana ayarlanmalıdır. Neonatal dönem ishallerinin insidansını minimuma indirmek için belirtilen stratejik noktalar olarak:

1-) İlk buzağılama planlanarak düvelerin patojene maruz kalması azaltılmalı, böylece yeni doğan buzağuların patojenlere maruziyeti azaltılmış olacaktır.

2-) Çevresel patojenlerin yükü azaltılmalı

3-) Buzağılama alanları temiz tutulmalıdır (Kozat, 2021).

Kaynaklar

- Acres, S. D. (1985). Enterotoxigenic *Escherichia coli* infections in newborn calves: a review. *Journal of dairy science*, 68(1), 229-256.
- Akyüz, E., Naseri, A., Erkılıç, E. E., Makav, M., Uzlu, E., Kırmızıgül, A. H., & Gökce, G. (2017). Neonatal buzağı ishalleri ve sepsis. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 181-191.
- Andres, S., Jiménez, A., Sánchez, J., Alonso, J. M., Gómez, L., Lopez, F., & Rey, J. (2007). Evaluation of some etiological factors predisposing to diarrhoea in lambs in "La Serena"(Southwest Spain). *Small Ruminant Research*, 70(2-3), 272-275.
- Andrews, A. H., Blowey, R. W., Boyd, H., & Eddy, R. G. (Eds.). (2008). *Bovine medicine: diseases and husbandry of cattle*. John Wiley & Sons.
- Arslan, M. Ö. (1997). Kars yöresi buzağlarında *Eimeria* türlerinin yaygınlığı. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(2), 141-149.
- Arslan, M. Ö., & Sarı, B. (2010). Eimeridae (Memelilerde Coccidiosis). In. *Veteriner Protozooloji*, 75-98.
- Aydoğdu, U., Şen, İ., & Güzelbekteş, H. (2019). Buzağlarda pasif transfer yetmezliğinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 9(2), 104-111.
- Bastani, S. Bauer, C. & Radostits, O. M. (2012). Protozooloji Ders Notları. Akdeniz Üniversitesi Burdur Veteriner Fakültesi Yayını, Ders Notu, (7), 56-64.
- Batmaz, H. (2010). Sığırların iç hastalıkları. *Semptomdan Tanıya Tanıdan Tedaviye*. Genişletilmiş İkinci Baskı. Bursa: F Özsan Mat San ve Tic Ltd Şti, 308-12.
- Batmaz, H. (2013). Koyun ve keçilerin iç hastalıkları: *Semptomdan Tanıya Tanıdan Sağaltıma*. Nobel Tıp Kitabevi.
- Bilal, T. (2007). Yenidoğanların iç hastalıkları. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi*, İstanbul, 158-69.
- Bilal, T. (2005). Koyun-Keçilerin İç Hastalıkları ve Beslenmesi. *İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü*, İstanbul, 17-21.
- Brown, C. C., Baker, D. C., & Barker, I. K. (2007). Infectious and parasitic diseases of the alimentary tract In: Maxie, MG (Hrsg.), *Pathology of domestic animals* 4th Ed. Saunders Ltd. Philadelphia, 2, 206-209.
- Chatzopoulos, D. C. Athanasiou, L. V. Spyrou, V, Fthenakis, G. C. & Billinis, C. (2013). Rotavirus infections in domestic animals. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 64(2), 145-160.
- Cho, Y. I. & Yoon, K. J. (2014). An overview of calf diarrhoea-infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of veterinary science*, 15(1), 1-17.

- Ciarlet, M. Hoffmann, C. Lorusso, E. Baselga, R. Cafiero, M. A. Bányai, K, ... & Martella, V. (2008). Genomic characterization of a novel group A lamb rotavirus isolated in Zaragoza, Spain. *Virus Genes*, 37, 250-265.
- Constable, P. (2003). Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 19(3), 557-597.
- Coşkun, A. & Kaya, U. (2018). Tokat bölgesindeki neonatal buzağı ishallerinin etiyolojisinin belirlenmesi. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 8(1), 75-80.
- Çitil, M., & Gökçe, E. (2013). Neonatal sepsisemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 4(1), 62-70.
- Dendrickson, J. (2017). *Coccidia lifecycle j prevention and treatment of coccidiosis*. Corid.
- Denizhan, V., & Kozat, S. (2022). Evaluation of the concentrations of some trace elements (Fe, Cu, Se, Zn and Co) in calves naturally infected with coccidiosis. *Journal of Elementology*, 27(1), 155-164.
- Divers, T. J, & Peck, S. F. (2007). *Rebhun's diseases of dairy cattle*. Elsevier Health Sciences.
- Evermann, J. F. & Benfield, D. A. (2001). Coronaviral infections. *Infectious diseases of wild mammals*, 246-253.
- Fanaroff, A. A. Stoll, B. J. Wright, L. L, Carlo, W. A, Ehrenkranz, R. A, Stark, A. R, ... & NICHD Neonatal Research Network. (2007). Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(2), 147-e1.
- Fayer, R. (2010). Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Experimental parasitology*, 124(1), 90-97.
- Fayer, R. Santín, M. Trout, J. M, & Greiner, E. (2006). Prevalence of species and genotypes of *Cryptosporidium* found in 1–2-year-old dairy cattle in the eastern United States. *Veterinary parasitology*, 135(2), 105-112.
- Ferrarezi, M. C. Cardoso, . C. & Dutra, I. S. (2008). Genotyping of *Clostridium perfringens* isolated from calves with neonatal diarrhea. *Anaerobe*, 14(6), 328-331.
- Ferrer, L. M., de Jalón, J. A. G., & de las Heras Guillamón, M. (2013). *Atlas of ovine pathology*. Servet, Grupo Asís Biomedica, SL.
- Francis, D. H. Allen, S. D. & White, R. D. (1989). Influence of bovine intestinal fluid on the expression of K99 pili by *Escherichia coli*. *American journal of veterinary research*, 50(6), 822-826.
- Frydendahl, K. (2002). Prevalence of serogroups and virulence genes in *Escherichia coli* associated with postweaning diarrhoea and edema disease in pigs and a comparison of diagnostic approaches. *Veterinary microbiology*, 85(2), 169-182.

- Gazal, S. Mir, I. A., Iqbal, A., Taku, A. K., Kumar, B., & Bhat, M. A. (2011). Ovine rotaviruses. *Open Veterinary Journal*, 1(1), 50-54.
- Gazal, S. Taku, A. K. & Kumar, B. (2012). Predominance of rotavirus genotype G6P [11] in diarrhoeic lambs. *The Veterinary Journal*, 193(1), 299-300.
- Gökçe, E. & Erdoğan, H. M. (2009). An epidemiological study on neonatal lamb health. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(2).
- Gül, Y. (2006). Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi). II. Baskı. Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., Malatya, 452, 454.
- Güneş, V. Varol, K. Keleş, İ. Onmaz, A. C. Ulasan, M. & Ekinci, G. (2015). Kuzularda Viral İshaller. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Internal Medicine-Special Topics*, 1(3), 72-80.
- Hadimli, H. H, Erganiş, O, Sayin, Z. & Aras, Z. (2012). Toxinotyping of *Clostridium perfringens* isolates by ELISA and PCR from lambs suspected of enterotoxemia. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 36(4), 409-415.
- Heller, M. C. & Chigerwe, M. (2017). Diagnosis and treatment of infectious enteritis in neonatal and juvenile ruminants. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 34(1), 101.
- Kaper, J. B. Nataro, J. P. & Mobley, H. L. (2004). Pathogenic escherichia coli. *Nature reviews microbiology*, 2(2), 123-140.
- Karaer, Z. & Nalbantoğlu, S. (2005). Gevişgetirenlerin parazit hastalıklarında tedavi. *Parazit Hastalıklarında Tedavi. Bölüm*, 1(1), 1-19.
- Klein, D., Kern, A., Lapan, G., Benetka, V., Möstl, K., Hassl, A., & Baumgartner, W. (2009). Evaluation of rapid assays for the detection of bovine coronavirus, rotavirus A and *Cryptosporidium parvum* in faecal samples of calves. *The veterinary journal*, 182(3), 484-486.
- Kocabatmaz, M., Aslan, V., Sezen, Y., & Nizamlioğlu, M. (1987). İshalli neonatal buzağların prognozu ve tedavisi. *Türk Veteriner Hekimliği*, 1, 23-25.
- Kozat, S. (2021). Treatment principles in calf diarrhea. *Proceedings Book*, 113.
- Lanz Uhde, F., Kaufmann, T., Sager, H., Albini, S., Zanoni, R., Schelling, E., & Meylan, M. (2008). Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. *Veterinary Record*, 163(12), 362-366.
- Laurent, F. McCole, D. Eckmann, L. & Kagnoff, M. F. (1999). Pathogenesis of *Cryptosporidium parvum* infection. *Microbes and Infection*, 1(2), 141-148.
- Maclachlan, N. J. & Dubovi, E. J. (Eds.). (2010). *Fenner's veterinary virology*. Academic press.

- Mancini, N. L., Rajceev, S. Jayme, T. S, Wang, A. Keita, Å. V. Workentine, M. L. ... & McKay, D. M. (2021). Crohn's disease pathobiont adherent-invasive E coli disrupts epithelial mitochondrial networks with implications for gut permeability. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 11(2), 551-571.
- Mimioğlu, M. Göksu, K. & Sayın, F. (1969). Veteriner ve Tıbbi Protozooloji II. Ankara Üniversitesi Basımevi, 607-684.
- Muktar, Y., Mamo, G., Tesfaye, B., & Belina, D. (2015). A review on major bacterial causes of calf diarrhea and its diagnostic method. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 7(5), 173-185.
- O'Hara, S. P. & Chen, X. M. (2011). The cell biology of *Cryptosporidium* infection. *Microbes and infection*, 13(8-9), 721-730.
- Özcel, M. A. (1964). Sığırlarda Protozoon Hastalıkları. *Bornova Vet Araş Enst Derg*, 10, 195-219.
- Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constableeds, P. D. (2006). Disease associated with Viruses and Chlamydia I-II. In: Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constableeds, P. D. *Veterinary Medicine A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; p.1157-433
- Ratanapob, N. (2017). Increasing Lamb Survival in Prince Edward Island Sheep Flocks (Doctoral dissertation, University of Prince Edward Island).
- Sajid, M. S, Malik, M. A. Maqbool, M. López-Pérez, A. M. & Imran, M. (2021). Pathobiology Of The Tick-Borne Piroplasmosis. *Veterinary Pathobiology & Public Health*, 47.
- Sari, B. Arslan, M. Ö, Gıcık, Y, Kara, M. & Taşçi, G. T. (2009). The prevalence of *Cryptosporidium* species in diarrhoeic lambs in Kars province and potential risk factors. *Tropical animal health and production*, 41, 819-826.
- Scott, P. R. (2015). *Sheep medicine*. CRC press.
- Sen, I., & Constable, P. D. (2013). General overview to treatment of strong ion (metabolic) acidosis in neonatal calves with diarrhea. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 29(3), 114-120.
- Sevinç, F, Irmak, K., & Sevinç, M. (2003). The prevalence of *Cryptosporidium parvum* infection in the diarrhoeic and non-diarrhoeic calves.
- Sharif, L. Obeidat, J. & Al-Ani, F. (2005). Risk factors for lamb and kid mortality in sheep and goat farms in Jordan. *Bulgarian journal of veterinary medicine*, 8(2), 99-108.
- Temizel, E. M. (2017). Kuzularda İshalle Seyreden Hastalıklarda Tanı ve Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Internal Medicine-Special Topics*, 3(1), 30-37.

- Theil, K. W. Grooms, D. L, McCloskey, C. M. & Redman, D. R. (1995). Group B rotavirus associated with an outbreak of neonatal lamb diarrhea.
- Thompson, R. A, Palmer, C. S.& O'Handley, R. (2008). The public health and clinical significance of Giardia and Cryptosporidium in domestic animals. The veterinary journal, 177(1), 18-25.
- Thomson, S, Hamilton, C. A. Hope, J. C. Katzer, F. Mabbott, N. A. Morrison, L. J. & Innes, E. A. (2017). Bovine cryptosporidiosis: impact, host-parasite interaction and control strategies. Veterinary research, 48, 1-16.
- Thrusfield, M. (2018). Veterinary epidemiology. John Wiley & Sons.
- Turgut, K. & Ok, M. (1997). Veteriner Gastroenteroloji Semptomdan Teşhis. Konya: Bahçivanlar Basım AŞ.
- Türk, S., & Emlık, F. (2022). Neonatal Buzağı İshali Etiyolojisindeki Ajanlar. Turkish Veterinary Journal, 3(2), 51-56.
- Ulutaş, B. & Voyvoda, H. (2004). Cryptosporidiosis in diarrhoeic lambs on a sheep farm. Türkiye Parazitolojisi Dergisi, 28, 15-17.
- Varol, K, Gezer, T., Batı, Y. U., Gökce, G., Tuzcu, M., Akçakavak, G., ... & Yerlikaya, Z. (2022). Hayvan Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar. Livre de Lyon.
- Vermunt, J. J. (2008). Rearing and management of diarrhoea in calves to weaning. Australian veterinary journal, 71(2), 33.
- Wani, S. A., Bhat, M. A. Samanta, I. Ishaq, S. M. Ashrafi, M. A, & Buchh, A. S. (2004). Epidemiology of diarrhoea caused by rotavirus and Escherichia coli in lambs in Kashmir valley, India. Small ruminant research, 52(1-2), 145-153.
- Çelik, Ö. Y., Aslan Çelik, B., Ayan, A., Orunç Kılınç, Ö., Ercan, K., Selçuk, M. A., Baldaz, V. & Oktay Ayan, Ö. (2023). Microscopic and Molecular Prevalence of Cryptosporidium spp. in Lambs in Siirt, Turkey. Egyptian Journal of Veterinary Sciences, 54(5), 855-861.
- Zilci, İ. & Kılıç, N. (2019). Konjenital İntestinal Atresia'lı Buzağlarda Klinik, Hematolojik Ve Operatif Yaklaşımların Prospektif Olarak Değerlendirilmesi (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Blood-Derived Biological Therapies in the Management of Osteoarthritis

Tolga Meriç Dömbek¹

Osman Bulut²

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a progressive and multifactorial joint disease characterized by cartilage degeneration, subchondral bone remodeling, osteophyte formation, and synovial inflammation. OA is now understood to be a dynamic disease fueled by inflammatory mediators, catabolic enzymes, and cellular death, rather than a straightforward “wear and tear” ailment. These processes affect the synovium, joint capsule, and periarticular tissues in addition to speeding up the breakdown of cartilage, which eventually results in pain, stiffness, and impaired function. Traditional treatment approaches continue to be primarily palliative, providing brief respite without altering the course of the illness. Regenerative methods are becoming more and more popular as viable substitutes for both human and veterinary patients in recent years.

Biological products produced from blood, including autologous conditioned serum (ACS), autologous protein solution (APS), platelet-rich plasma (PRP), and platelet-rich fibrin (PRF), have shown promising outcomes. In order to promote chondrocyte activity, extracellular matrix formation, angiogenesis, and mesenchymal stem cell activation, PRP and PRF mainly work by supplying platelets, growth factors, and cytokines. ACS and APS, on the other hand, reduce pain and restore joint homeostasis by targeting inflammatory pathways, namely by regulation of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra). According to preclinical and clinical research, these products may help with both structural and symptom alleviation, particularly in cases of early to moderate OA.

- 1 DVM.; Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Milas Veterinary Medicine, Department of Surgery, tolgamericdumbek@mu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-1734-3491
- 2 DVM.; Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Milas Veterinary Medicine, Department of Surgery, obulut@mu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-2773-8243

Notwithstanding encouraging results, variations in product composition, treatment regimens, and preparation techniques restrict standardization and make cross-study comparisons more difficult. Nonetheless, blood-derived products provide OA patients enhanced function and quality of life by combining regeneration potential with symptom control, making them a valuable biological therapy.

1. Introduction

Degeneration of articular cartilage, changes in subchondral bone, the production of osteophytes, muscular weakening, and inflammation of the synovial membrane are the hallmarks of osteoarthritis (OA), a chronic and progressive illness. Although it has often been referred to be a “wear and tear” disorder, new research has shown that inflammatory processes are crucial to its emergence. In addition to cartilage, OA is a complicated disease that also affects the joint capsule, synovial membrane, subchondral bone, and surrounding supporting tissues such ligaments and muscles. By sensitizing nociceptive neurons or activating high-threshold receptors, inflammatory mediators fuel pain and accelerate the course of disease (Bilge et al., 2018; Choi et al., 2019). The primary regulators of matrix production are matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs), which are composed of synovial cells, chondrocytes, ligamentocytes, and leukocytes. Nuclear factor kappa B (NF- κ B), transforming growth factor- β (TGF- β), cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), MMP-13, and inducible nitric oxide synthase (iNOS) are important molecular mediators in the pathogenesis of OA. High levels of IL-1 β and TNF- α are present in cartilage, synovial fluid, and the synovium. They promote the release of prostaglandins and matrix-degrading enzymes, increase matrix degradation, and induce chondrocyte death. Additionally, they encourage fibroblasts to produce type I and III collagen (Janusz et al., 2001; Pelletier et al., 2001; Choi et al., 2019; Lee et al., 2020).

Clinically, middle-aged to older, large-breed, and obese dogs are more likely to have OA. Other significant risk factors include trauma, dysplasias, and developmental abnormalities. Instead of overt clinical indications, OA in cats typically manifests more discreetly, with behavioral changes, hidden lameness, or decreased activity. The impact of OA on joint function and quality of life is highlighted by its progressive nature and the scarcity of effective treatments. Thus, in both human and veterinary orthopedics, new biological therapeutic techniques that combine regeneration support

with symptomatic alleviation have drawn more attention (Goldring, 2000; Notoya et al., 2000; Aigner et al., 2002; Cope et al., 2019).

2. REGENERATIVE TREATMENT APPROACHES

Regenerative medicine aims to restore damaged tissue to its original state while reducing pain and inflammation and improving cartilage function in OA patients. This approach is especially relevant where conventional therapies provide only symptomatic control. Blood-derived biological products represent one of the most widely used and increasingly validated strategies in OA management. These products include platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), autologous conditioned serum (ACS), and autologous protein solution (APS) (Baltzer et al., 2009; Zhang et al., 2016; Li et al., 2017; Camargo Garbin & Morris, 2021; Sahin & Yesil, 2023; Gupta, 2024).

PRP is an autologous product obtained from whole blood with a high platelet concentration. It delivers platelets along with their stored growth factors and cytokines, which stimulate tissue regeneration, reduce inflammation, and create a favorable microenvironment for stem cells. The most important growth factors in PRP include platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor beta (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and epidermal growth factor (EGF). PDGF promotes chondrocyte and fibroblast proliferation; TGF- β regulates collagen synthesis and cell differentiation; VEGF and bFGF stimulate angiogenesis and tissue nutrition. Through these combined effects, PRP enhances cartilage metabolism, reduces extracellular matrix (ECM) degradation, and modulates intra-articular inflammation (Jang et al., 2013; O'Connell et al., 2019; Filardo et al., 2021).

Clinically, intra-articular PRP injections have been shown to promote cartilage regeneration, reduce pain, and improve functional outcomes in OA, particularly in the stifle joint. Literature suggests that PRP provides superior results compared to hyaluronic acid (HA) and placebo injections, especially in mild to moderate stages of OA, with prolonged symptomatic relief. However, PRP efficacy depends on platelet and leukocyte concentration, activation method, dosage, and number of injections. Classification systems such as PAW (platelet, activation, white blood cells) and DEPA (dose, efficiency, purity, activation) have therefore been proposed to allow better comparison and standardization of products (DeLong et al., 2012; Osterman et al., 2015; Magalon et al., 2016; Meheux et al., 2016).

PRF, a second-generation platelet concentrate, shares many biological properties with PRP but provides a slower and more controlled release of platelets, leukocytes, and growth factors within a fibrin matrix. PRF enhances mesenchymal stem cell (MSC) activation, cell migration, proliferation, inflammation modulation, and cartilage regeneration. PRF membranes entrap cells in a fibrin network and allow gradual release of growth factors. Preclinical and clinical studies have shown that PRF can reduce pain, improve joint function, and support cartilage regeneration. Since PRF is prepared without anticoagulants, it maintains a natural release profile of growth factors; however, its leukocyte content may have variable pro- and anti-inflammatory effects depending on the tissue context (Lo Monaco et al., 2020; Nicola, 2020; Işık et al., 2022).

Autologous conditioned serum (ACS) and autologous protein solution (APS) were developed primarily to target joint inflammation. ACS is produced by monocyte activation, leading to increased levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra), which counteracts inflammation. Clinical studies have shown that ACS improves pain and function in moderate knee OA, with benefits lasting up to two years. APS, on the other hand, offers the advantage of single-session preparation and increases the IL-1Ra/IL-1 ratio to reduce inflammation. Both ACS and APS aim to modulate symptoms, support anabolic processes within the joint, and restore homeostasis. Nevertheless, biological variability, cytokine profile differences, and lack of standardization remain limiting factors for optimizing efficacy (Baltzer et al., 2009; O'Connell et al., 2019; Camargo Garbin & Morris, 2021; Sahin & Yesil, 2023; Gupta, 2024).

3. DISCUSSION AND CLINICAL PERSPECTIVES

Blood-derived biological products provide effective therapeutic options in OA by reducing pain and inflammation while improving joint function. PRP and PRF mainly promote cartilage regeneration through stem cell activation and growth factor release, whereas ACS and APS focus on modulating inflammation to provide symptomatic relief. Among these, PRP has shown the strongest evidence, particularly in mild and moderate OA, offering functional improvement and long-term pain reduction. PRF contributes through controlled growth factor release and MSC activation, while ACS and APS help restore homeostasis by suppressing inflammatory cascades (Baltzer et al., 2009; Zhang et al., 2016; Li et al., 2017; Nicola, 2020; Sahin & Yesil, 2023).

However, the lack of randomized controlled trials, differences in preparation methods, and the diverse makeup of these products limit their uniformity in clinical practice. Disease stage, dosage, application frequency, and methodology all affect efficacy. According to recent meta-analyses and systematic reviews, PRP works better than HA and corticosteroid injections, especially when it comes to reducing pain and improving function in knee OA. As potential biological agents, PRF, ACS, and APS also seem to have positive effects in early to moderate OA (Jang et al., 2013; Nicola, 2020; Filardo et al., 2021; Işık et al., 2022).

Overall, blood-derived products represent an important therapeutic strategy for OA, addressing both symptomatic relief and regenerative potential. Future studies should focus on standardization, long-term outcomes, and optimized treatment protocols to enhance their clinical utility. Particularly in early stages of OA, these therapies may support functional recovery, improve quality of life, and offer a biological alternative to conventional symptomatic treatments (Baltzer et al., 2009; DeLong et al., 2012; Zhang et al., 2016; Otahal et al., 2020).

4. CONCLUSION

Because of its progressive nature, intricate pathophysiology, and scarcity of available treatments, osteoarthritis continues to pose a significant problem in both human and veterinary medicine. Blood-derived biological agents that combine symptomatic treatment with regeneration potential, like PRP, PRF, ACS, and APS, offer intriguing substitutes. ACS and APS control inflammatory pathways to reestablish joint homeostasis, whereas PRP and PRF promote tissue repair by growth factor release and stem cell activation. Their effectiveness in lowering pain and enhancing function is currently supported by research, but widespread clinical use is still significantly hampered by variations in preparation techniques and a lack of standardization. Future studies should concentrate on developing clinical use guidelines, elucidating long-term results, and streamlining processes. Overall, these therapies represent an important step toward biological and regenerative strategies that can enhance quality of life and functional recovery, particularly in early to moderate stages of OA.

References

- Aigner, T., Kurz, B., Fukui, N., & Sandell, L. (2002). Roles of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 14(5), 578–584. <https://doi.org/10.1097/00002281-200209000-00018>
- Baltzer, A. W. A., Moser, C., Jansen, S. A., & Krauspe, R. (2009). Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17(2), 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.014>
- Bilge, A., Ulusoy, R. G., Üstebay, S., & Öztürk, Ö. (2018). Osteoarthritis. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 8(50), 133–142. <https://doi.org/10.5505/kjms.2016.82653>
- Camargo Garbin, L., & Morris, M. J. (2021). A Comparative Review of Autologous Conditioned Serum and Autologous Protein Solution for Treatment of Osteoarthritis in Horses. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.602978>
- Choi, D. J., Choi, S.-I., Choi, B.-R., Lee, Y.-S., Lee, D. Y., & Kim, G. S. (2019). Cartilage protective and anti-analgesic effects of ALM16 on monosodium iodoacetate induced osteoarthritis in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 325. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2746-7>
- Cope, P. J., Ourradi, K., Li, Y., & Sharif, M. (2019). Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(2), 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>
- DeLong, J. M., Russell, R. P., & Mazzocca, A. D. (2012). Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 28(7), 998–1009. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.04.148>
- Filardo, G., Previtalli, D., Napoli, F., Candrian, C., Zaffagnini, S., & Grassi, A. (2021). PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CARTILAGE*, 13(1_suppl), 364S–375S. <https://doi.org/10.1177/1947603520931170>
- Goldring, M. B. (2000). Osteoarthritis and Cartilage: The Role of Cytokines. *Current Rheumatology Reports*, 2, 459–465.
- Gupta, A. (2024). Autologous Protein Solution (APS) and Osteoarthritis of the Knee: A Scoping Review of Current Clinical Evidence. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.53579>
- Işık, G., Kenç, S., Özveri Koyuncu, B., Günbay, S., & Günbay, T. (2022). Injectable platelet-rich fibrin as treatment for temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 50(7), 576–582. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2022.06.006>

- Jang, S.-J., Kim, J.-D., & Cha, S.-S. (2013). Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 23(5), 573–580. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-1037-5>
- Janusz, M. J., Hookfin, E. B., Heitmeyer, S. A., Woessner, J. F., Freemont, A. J., Hoyland, J. A., Brown, K. K., Hsieh, L. C., Almstead, N. G., De, B., Natchus, M. G., Pikul, S., & Taiwo, Y. O. (2001). Moderation of iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats by matrix metalloproteinase inhibitors. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9(8), 751–760. <https://doi.org/10.1053/joca.2001.0472>
- Lee, H., Kim, H., Seo, J., Choi, K., Lee, Y., Park, K., Kim, S., Mobasheri, A., & Choi, H. (2020). TissueGene-C promotes an anti-inflammatory micro-environment in a rat monoiodoacetate model of osteoarthritis via polarization of M2 macrophages leading to pain relief and structural improvement. *Inflammopharmacology*, 28(5), 1237–1252. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00738-y>
- Li, M. H., Xiao, R., Li, J. B., & Zhu, Q. (2017). Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 25(10), 1577–1587. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.004>
- Lo Monaco, M., Gervois, P., Beaumont, J., Clegg, P., Bronckaers, A., Vandeweerdt, J.-M., & Lambrichts, I. (2020). Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin for Osteoarthritis. *Cells*, 9(4), 980. <https://doi.org/10.3390/cells9040980>
- Magalon, J., Chateau, A. L., Bertrand, B., Louis, M. L., Silvestre, A., Giraudo, L., Veran, J., & Sabatier, F. (2016). DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 2(1), e000060. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2015-000060>
- Mecheux, C. J., McCulloch, P. C., Lintner, D. M., Varner, K. E., & Harris, J. D. (2016). Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 32(3), 495–505. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.08.005>
- Nicola, V. Di. (2020). L-PRF in Osteoarthritis Treatment: Results of a Pilot study. *Journal of Regenerative Biology and Medicine*. [https://doi.org/10.37191/Mapsci-2582-385X-2\(6\)-048](https://doi.org/10.37191/Mapsci-2582-385X-2(6)-048)
- Notoya, K., Jovanovic, D. V., Reboul, P., Martel-Pelletier, J., Mineau, F., & Pelletier, J.-P. (2000). The Induction of Cell Death in Human Osteoarthritis Chondrocytes by Nitric Oxide Is Related to the Production of Prostaglandin E2 Via the Induction of Cyclooxygenase-2. *The Journal of Immunology*, 165(6), 3402–3410. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.6.3402>

- O'Connell, B., Wragg, N. M., & Wilson, S. L. (2019). The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell and Tissue Research*, 376(2), 143–152. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-02996-x>
- Osterman, C., McCarthy, M. B. R., Cote, M. P., Beitzel, K., Bradley, J., Polkowski, G., & Mazzocca, A. D. (2015). Platelet-Rich Plasma Increases Anti-inflammatory Markers in a Human Coculture Model for Osteoarthritis. *The American Journal of Sports Medicine*, 43(6), 1474–1484. <https://doi.org/10.1177/0363546515570463>
- Otahal, A., Kramer, K., Kuten-Pella, O., Weiss, R., Stotter, C., Lacza, Z., Weber, V., Nehrer, S., & De Luna, A. (2020). Characterization and Chondroprotective Effects of Extracellular Vesicles From Plasma- and Serum-Based Autologous Blood-Derived Products for Osteoarthritis Therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fbioc.2020.584050>
- Pelletier, J.-P., Pelletier, J. M., & Abramson, S. B. (2001). Osteoarthritis, an Inflammatory Disease. *American College of Rheumatology*, 44(6), 1237–1247.
- Sahin, N., & Yesil, H. (2023). Regenerative methods in osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 37(2), 101824. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101824>
- Zhang, W., Ouyang, H., Dass, C. R., & Xu, J. (2016). Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Research*, 4(1), 15040. <https://doi.org/10.1038/boneres.2015.40>

Geriatrik Kedi ve Köpeklerde Glomerüler Filtrasyon Hızı Belirteçleri

Mehmet Ali Erfidan¹

Doğan Can Haney²

Turan Civelek³

Özet

Glomerüler filtrasyon hızı tayini böbrek fonksiyonunu tahmin etmek ve böbrek hastalığını evrelemek için değerli bir parametredir. Glomerüler filtrasyon hızını belirlemenin klinik pratikte en basit ve doğru yöntemi iyoheksol ile plazma klirensinin ölçülmesidir. Bu ölçüm teknik olarak zahmetli ve pahalı bir yöntemdir. Glomerüler filtrasyon hızı bu nedenle böbrek biyobelirteçleri ile dolaylı olarak değerlendirilir. Geriatrik kedi ve köpeklerde böbrek hastalıkları sıklıkla teşhis edilir. Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde serum kreatinin en yaygın kullanılan dolaylı biyobelirteçtir. Serum kreatinin böbrek hasarında yüksek özgüllüğe sahip olmakla birlikte üst referans sınırına yakın değerlerde duyarlılığı düşüktür. Serum kreatinin referans üst sınırını aşması için nefron kütesinin en az %75'inin kaybı gerektiği genel kabul gören bir görüştür. Geriatrik kedi ve köpeklerde yaşlanmaya bağlı kas kütesinin azalması gözlenir. Serum kreatinin düzeyi geriatrik kedi ve köpeklerde kas kütesinin nispi azlığından dolayı normalden daha düşük seyreder. Bu tip hastalarda serum kreatinin renal fonksiyonu olduğundan daha iyiymiş gibi gösterebilir. Sistatin C ve Simetrik dimetirarginin glomerüler filtrasyon hızının potansiyel bir endojen belirteci olduğu bildirilmektedir. Azalan böbrek fonksiyonunun belirlenmesi ve izlenmesinde yararlı ve umut vericidir. Geriatrik kedi ve köpeklerde böbrek hastalıkları sıklıkla teşhis edilir. Bu hayvanlarda kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı yüksektir. Böbrek hastalıklarının erken tanısını kolaylaştırabilecek yeni biyobelirteçleri belirlemeyi amaçlayan araştırmalar artarak devam etmektedir.

- 1 Öğr. Grv. Dr.; Afyon Kocatepe Üniversitesi, Emirdağ Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü. maerfidan@aku.edu.tr ORCID No: 0000-0001-7583-0488
- 2 Arş. Gör. Dr.; Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Milas Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. dogancanhaney@mu.edu.tr ORCID No: 0000-0001-9737-6722
- 3 Prof. Dr.; Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. tcivelek@aku.edu.tr ORCID No: 0000-0002-4819-3484

1. GİRİŞ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) böbrek fonksiyonunun altın standart göstergesidir. Glomerüler filtrasyon belirtecinin klirensi hesaplanarak tahmin edilir (Heiene ve Moe, 1998; McKenna ve ark., 2020). Kedi ve köpeklerde iyoheksolün plazmadan arınma tekniği ile GFR doğrudan saptanabilir. Bu yöntem klinik olarak geçerli olmakla birlikte ileri teknoloji ve analitik altyapı gerektirir. Plazma klirensi hesaplamaları karmaşık ve zaman alıcıdır (Pressler, 2013; Miyagawa ve ark., 2020). Uygulamadaki maliyet ve iş gücü gereksinimleri nedeniyle, günlük klinik pratikte GFR çoğunlukla serum kreatinin (sCr) ve simetrik dimetilarginin (SDMA) gibi kolay biyobelirteçlerle değerlendirilir (Pressler, 2013).

Geriatri, yaşlı bireylerin sağlık durumunu ve hastalıklarını inceleyen bir tıp dalıdır. Kısaca yaşlı tıbbı olarak isimlendirilir (Fornaro ve ark., 2009). Hücresel fonksiyonun kademeli olarak azalması geriatrik süreç ile ilişkilidir. Organ ve sistemlerde yapısal değişiklikler gözlenir. Bu değişiklikler ilerleyici ve kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir (Denic ve ark., 2016). Yaşlanma vücut sistemleri arasındaki hassas ilişkilerde gerçekleşen kademeli bozulma sonucu gelişir. Evcil kedi ve köpeklerde öngörülen yaşam süresinin yaklaşık %75'inin tamamlanması, bireyin geriatrik olarak sınıflanmasında pratik bir ölçüt olarak kabul edilmektedir (Dodman ve ark., 1984; Hoskins ve McCurnin, 1997; Carpenter ve ark., 2005).

Yaşlanan böbrekte renal kan akımı azalır. Geriatrik hastalarda renal iskemiye neden olur. Toplam fonksiyonel glomerül sayısında azalma meydana gelir. Glomerüler filtrasyon hızı düşer. Bu değişimler böbreği hem akut hem de kronik yetmezliğe daha duyarlı kılar (Carpenter ve ark., 2005). Geriatrik hayvanlarda böbrekler genellikle daha küçük ve daha hafiftir. Glomerüler sayıda azalma, tübüler boyutta hacim ve ağırlık azalması dikkat çeker. Renal yaşlanma fibrozis artışı ile kendini gösterir (Hoskins, 2004).

Geriatrik kedi ve köpeklerde böbrek hastalıkları sıklıkla teşhis edilir. Bu hayvanlarda kronik böbrek hastalığı (KBH) görülme sıklığı yüksektir. Çalışmalar, KBH'nin köpeklerde yaygınlığının %7 olduğu ve 10 yaşından büyük köpeklerde %15'e çıktığı bildirilmiştir (Cobrin ve ark., 2013). Kedilerde ise KBH görülme sıklığı köpeklerde gözlenenden çok daha fazladır (Brown ve ark., 2016). Kedilerde yapılan bir çalışmada KBH prevalansının %50' ye çıkabildiği rapor edilmiştir (Marino ve ark., 2014). Uluslararası Böbrek İlgi Derneği (IRIS), hem kedilerde hem de köpeklerde böbrek hastalığı için bir derecelendirme sistemi oluşturmuştur. Bu sistem akut böbrek hastalığı (AKI) ve KBH için klinik vakaların tanımlanmasına ve sınıflandırılmasına yardımcı olur. Yanı sıra en uygun terapötik müdahale

seçeneği sunar (Cianciolo ve ark., 2016). IRIS derecelendirme sistemi iki ana biyobelirteç temel alınarak oluşturulmuştur. Bu belirteçler sCR ve SDMA konsantrasyonlarıdır. IRIS bu biyobelirteçlere bakarak böbrek hastalığını proteinüri ve sistemik arteriyel kan basıncının varlığına göre alt sınıflandırma gerçekleştirir (Gregory, 2024).

Tüm gelişmelere rağmen böbrek hastalıklarındaki ölümler yüksek oranda seyretmeye devam etmektedir. Böbrek hastası olan hayvanların tanı ve takibinde daha iyi yöntemlere ihtiyaç vardır. Beşeri ve veteriner tıpta akut ve kronik böbrek hastalıklarının tanısı ve takibi için böbrek biyobelirteçlerin kullanımı giderek artmaktadır (Cobrin ve ark., 2013; Pereira ve ark., 2025). İdeal bir biyobelirteç hem AKI hem de KBH'yi tespit edebilmelidir. Spesifik olmalı, hastalığı erken dönemde tespit etmeli, ilerleyişini izleyebilmeli, hasarın yerini ve şiddetini belirleyebilmelidir. Yanı sıra düşük maliyetli ve hızlı temin edilebilir olmalıdır (Frangogiannis, 2012; Slocum ve ark., 2012). Sonuç olarak, böbrek hastalıklarının erken tanısını kolaylaştırabilecek yeni biyobelirteçleri belirlemeyi amaçlayan artan ilgi ve devam eden araştırmalar vardır (Pereira ve ark., 2025). Bu inceleme, geriatrik kedi ve köpeklerde GFR'nin dolaylı biyobelirteçleri ile ilgili güncel bilgileri özetlemeyi amaçlamaktadır. Literatürde kapsamlı olarak bildirilen birkaçına odaklanmaktadır.

2. BÖBREK FİZYOLOJİSİ VE YAŞLANMA

Böbrekler, iç ortam dengesinin (homeostaz) sürdürülmesinde merkezi bir role sahiptir. Memelilerde iki böbrek, her kardiyak atımda kalp debisinin yaklaşık %25'ini alarak yüksek düzeyde perfüze edilir (Klein, 2013). Bu sayede kanın filtrelenmesiyle metabolik atık ürünlerin uzaklaştırılması, su-elektrolit dengesinin korunması ve eritrosit üretiminin (eritropoietin aracılığıyla) uyarılması sağlanır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerinden arteriyel kan basıncı regüle edilmesini ve toplayıcı kanallarda suyun geri emiliminin kontrolünü gerçekleştirir. Yanı sıra; pH'nın düzenlenmesini, vücudun kimyasal dengesinin korunmasını sağlar. İntravasküler sıvı hacmini dengede tutar. Eritropoietin, kolelaksiferol ve D vitamini aktivasyonu yoluyla endokrin fonksiyonları icra eder (Gaschen ve ark., 2000).

İdrar; fazla su ile azotlu ve diğer metabolik atıkların atılmasını sağlayan filtrasyon sürecinin son ürünüdür. Böbreğin birincil amacı, kan hacmini düzenlemek, plazma ozmolaritesini sabit tutmak ve atıkları idrarla uzaklaştırmaktır. İdrar oluşumu sırasıyla glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve tübüler sekresyon ile gerçekleşir (Reece ve ark., 2015).

Yaşlanma diğer organ sistemlerinde olduğu gibi böbreklerde de anatomik ve fizyolojik değişikliklerle karakterizedir (Denic ve ark., 2016). İleri yaşta renal kan akımı azalır; bu durum geriatrik hastalarda renal iskekiye yatkınlığı artırır. Toplam fonksiyonel glomerül sayısındaki azalma ve GFR’de düşüş, yaşlı hayvanları böbrek yetmezliğine daha duyarlı hale getirir (Carpenter ve ark., 2005). Geriatrik köpeklerde böbrek ağırlığı ve boyutlarında küçülme; glomerül sayısında, tübüler hacimde ve organ ağırlığında azalma sık gözlenir. Parankimde fibrozis artışı belirgindir (Hoskins, 2004).

Yaşlanma özellikle böbrekler, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi yenilenme yeteneği sınırlı organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (Aresu, 2015). Böbrekler başta klinik belirti göstermeyen yapısal değişiklikler ile karakterizedir (Polzin, 1990). Yaşla birlikte glomerüler kapiller duvarın geçirgenliği ve filtrasyon bariyerinin bütünlüğü bozulur (Huber ve ark., 2012). İşlevsel nefron sayısında yaklaşık %50’ye varan azalma “normal” kabul edilebilecek ölçüde yaygındır. Bu tablo, böbrek perfüzyonunda azalma ve GFR’de düşüş ile kendini gösterir (Ko ve Galloway, 2002). Tübüler düzeyde, özellikle distal nefron segmentlerinde antidiüretik hormona (ADH) yanıt azalır. Bunun sonucunda sodyumun korunması ve idrarın konsantre etme yeteneğinin bozulmasına neden olur. Yaşlı hayvanlarda sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinde bozukluklar eskisi gibi regüle edilememesi tipiktir (Mosier, 1990; Pettifer ve Grubb, 2007).

Geriatrik hayvanlar, hem vücut su eksikliğine (dehidratasyon) hem de aşırı sıvı yüklenmesine karşı daha düşük toleransa sahiptir (Carpenter ve ark., 2005). Aşırı ve hızlı sıvı uygulamaları pulmoner ödem ve/veya kalp yetmezliğini tetikleyebilir (Pettifer ve Grubb, 2007). Yaşlılıkta hücre içi su rezervinin azalması nedeniyle hipovolemi geriatrik popülasyonda her zaman patolojik kabul edilmeli ve agresif biçimde ele alınmalıdır (Gardner ve McVety, 2017).

3. GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI BELİRTEÇLERİ

3.1. Kreatinin

Kreatinin endojen kas metabolizmasının bir yan ürünüdür (Linnetz ve Graves, 2010). Plazma kreatinin kısmen besinsel kaynaklardan elde edilir. Kaslarda ve yiyeceklerde bulunan kreatin ve kreatin fosfatın parçalanmasından kaynaklanır. Glisin, arginin ve metiyonin amino asitlerinin biyosentezinden üretilir. Molekül kütlesi 113 dalton’dur. Suda yüksek oranda çözünür. (Braun ve ark., 2003).

Serum kreatinin (sCr), insan ve veteriner hekimlikte GFR'nin belirlenmesinde en yaygın kullanılan dolaylı biyobelirteçtir (Braun ve ark., 2003). Düşük molekül ağırlığı ve nötr yükü nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtrelenir. Glomerüler filtrattaki konsantrasyonu plazmadaki ile yaklaşık olarak eşdeğerdir (Grauer, 2016; Relford ve ark., 2016). Böbrek hasarında sCr artışı yüksek özgülüğe sahip olmakla birlikte, üst referans sınırına yakın değerlerde duyarlılığı düşüktür (Braun ve ark., 2003; Michael ve ark., 2021). sCr ile GFR arasındaki ilişki ters yönlü ve doğrusal değildir. GFR azaldıkça sCr düzeyi orantısız biçimde yükselir. Bu nedenle böbrek hasarının erken dönemlerinde, klinik açıdan anlamlı GFR düşüşleri sCr'de yalnızca orta/düşük düzeyde bir değişimle yansiyabilir. Bu durum olası hasarın erken tanısını güçleştirir (Grauer, 2016; Relford ve ark., 2016).

sCr'nin referans üst sınırını aşması için nefron kütesinin en az %75'inin kaybı gerektiği klinik uygulamada genel kabul gören bir görüştür (Braun ve ark., 2003; Nabity ve ark., 2013b; Grauer, 2016). Bununla birlikte sCr, köpeklerde belirgin bireyler arası değişkenlik gösterir (Ruau ve ark., 2012). Köpeklerde ırka bağlı farklılıklar bildirilmiştir (Misbach ve ark., 2014). Yanı sıra cinsiyetten ve hastanın değerlendirildiği veteriner kliniği gibi ön-analitik/analitik değişkenler de sCr düzeylerini etkileyebilir (Concordet ve ark., 2008). Klinik pratikte her zaman uygulanabilir olmasa da sCr için her cihaz ve laboratuvara özgü, yaş ve türe göre referans aralıklarının oluşturulması önerilmektedir (Hokamp ve Nabity, 2016).

sCr'deki küçük bir artış, referans aralık içinde olmasına rağmen, hastanın GFR'sinde gelişmiş olan önemli düşüşleri yansıtabilir (Nabity ve ark., 2015). Özellikle sağlıklı köpek veya kedilerde sCr'deki değişiklik haftalar, aylar ve hatta yıllar boyunca minimum düzeydedir (Braun ve ark., 2003; Ruau ve ark., 2012). sCr düzeyi; kaşektik, geriatrik, genç, küçük ırk köpeklerde ve kedilerde kas kütlesi nispi azlığından dolayı normalden daha düşük seyreder. Bu tip hastalarda sCr renal fonksiyonu olduğundan daha iyiymiş gibi gösterebilir. Yanı sıra böbrek hasarına bağlı sCr artışı KBH'li ve yaşlı hayvanlarda devam eden kas kaybına bağlı dengelenebilir (Hall ve ark., 2014a; Hall ve ark., 2015; Relford ve ark., 2016). Bu nedenle, böbrek hasarında sCr monitorizasyonu, hastalarda eş zamanlı kas kaybı mevcutsa, GFR'deki azalmanın bir göstergesi olmayabilir (Hokamp ve Nabity, 2016; Relford ve ark., 2016). sCr'deki artış veya azalmanın önem arz etmesi yönüyle kritik eşik köpeklerde 0.3 mg/dl olarak bildirilmiştir (Pagitz ve ark., 2007). Kedilerde ise IRIS derecelendirmesine göre AKI hastaların 48 saat içerisinde 0.3 mg/dl artış klinik olarak anlamlı kabul edilir (Elliott ve Cowgill, 2017). Hall ve ark. (2016c) yaş ve vücut ağırlığına göre sınıflandırılan ve kronik hastalığı olmayan 210 geriatrik köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada,

ortalama yaşları 9.6 olan köpeklerde ortalama serum kreatinin değeri 0.86 ± 0.02 mg/dL olarak bildirmiştir. Hall ve ark. (2014b) ortalama yaşı 11.7 olan sağlıklı 21geriatrik kedide ortalama serum kreatinin değeri 1.2 mg/dl (0.7-1.6) tespit etmiştir.

Kreatinin düzeylerinin yorumlanması, yaşlanmaya eşlik eden kas kütlesi kaybı nedeniyle böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde yanıltıcı olabilir. Proteinüriye yol açan hastalıklar, neoplaziler ve diğer kronik rahatsızlıklar yağsız vücut kütle indeksini etkileyen nedenlerdir. Bu durumların varlığında sCr, böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesini olduğundan daha iyi yansıtmasına neden olabilir (Hall ve ark., 2014b; Hall ve ark., 2015). sCr GFR'nin dolaylı bir biyobelirteci olup güncel klinik uygulamada başlıca ölçüttür. Bununla birlikte kas kütlesi ve dehidrasyondan anlamlı biçimde etkilenmektedir (Jacobs ve ark., 1991; Braun ve ark., 2003; Başer ve Civelek, 2013).

3.2. Simetrik Dimetilarginin

Simetrik dimetilarginin (SDMA), metillenmiş arjinin türevleri sınıfında yer alır. Hücre içindeki protein-arjinin metiltransferaz etkinliği sonucunda proteinlerdeki L-arjinin kalıntılarının metilasyonu ile oluşur. SDMA başlıca renal yolla elimine edilir. Düşük molekül ağırlığı ve pozitif yükü nedeniyle glomerüler kapillerlerden serbestçe filtrelir (Glorieux ve ark., 2016). Renal atılımının $\geq 90\%$ olduğu bildirilmiştir (Schwedhelm ve Boger, 2011). İyohexsol klirensiyle karşılaştırmalı değerlendirmelerde, GFR azalmasını saptamada SDMA'nın duyarlılığı %100, özgüllüğü %91 olarak rapor edilmiştir. Yüksek renal klirensi ve diğer renal klirens belirteçleri ile gösterdiği korelasyon, SDMA'yı GFR'nin endojen bir biyobelirteci olarak desteklemektedir (Hall ve ark., 2014b).

SDMA konsantrasyonu, sağlıklı ve KBH'li köpeklerde GFR ile anlamlı ve güçlü bir ilişki göstermektedir (Nabity ve ark., 2013a; Nabity ve ark., 2013b; Nabity ve ark., 2015). SDMA insanlarda GFR'yi hesaplamak için doğru ve kesin bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (Bode-Boger ve ark., 2006). Bu durum SDMA'yı böbrek hastalığının önemli bir belirteci olduğu yönündeki kanıtları desteklemektedir (Kielstein ve ark., 2006). Dixon ve ark. (2013), SDMA'nın böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede sCr konsantrasyonundan daha kesin bir biyobelirteç olduğunu belirtmiştir (Dixon ve ark., 2013). Hall ve ark. (2016a) serum SDMA referans aralığının üst sınırının köpeklerde GFR'deki %49'luk ve kedilerde ise %24'lük kayba karşılık geldiğini rapor etmiştir (Hall ve ark., 2014a). KBH'li köpek ve kedilerde SDMA konsantrasyonu kreatininden daha erken artar (Hall ve ark.,

2014a; Nabity ve ark., 2015). KBH'li köpeklerde serum SDMA'nın, sCr'ye göre, ortalama 9.8 ay (294 gün) daha erken arttığı rapor edilmiştir (Hall ve ark., 2016a). Başka bir çalışmada, KBH tanısı konmuş ortalama yaşı 14,3 olan 21 geriatrik kedide serum SDMA ve sCr konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. sCr referans aralığında seyrederken; SDMA konsantrasyonunun normal referans aralığının üzerine sCr' den ortalama 14,6 ay (aralığı, 0-48 ay) erken yükseldiği tespit edilmiştir (Hall ve ark., 2014b).

KBH gibi kas kaybıyla sonuçlanan bir hastalığa sahip hayvanlarda SDMA böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde potansiyel olarak daha güvenilirdir (Hokamp ve Nabity, 2016). SDMA, AKT'yı belirlemek için de uygundur. Fakat AKI ile KBH arasında ayırım yapmak için kullanılamaz (Dahlem ve ark., 2017).

SDMA, sCr ile karşılaştırıldığında yağsız vücut kütlelerinden etkilenmemektedir (Hall ve ark., 2015). Bu yönüyle, yağsız vücut kütle kaybı nedeniyle kreatinin konsantrasyonunun daha düşük ölçüleceği geriatrik hayvanlarda, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde daha yararlı bir belirteçtir (Kovarikova, 2018). Köpeklerde böbrek dışı etkiler üzerine yapılan araştırmalar; yağsız vücut kütlesi, yaş, ırk, cinsiyet veya egzersizin serum SDMA üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir (Hall ve ark., 2015). İnsanlarda da SDMA konsantrasyonu üzerindeki böbrek dışı etkiler (obezite, cinsiyet, yaş) önemsizdir (Siroen ve ark., 2005). Beşeri hekimlikte plazma SDMA konsantrasyonun ilerleyen yaşla pozitif, böbrek fonksiyonuyla ters orantılı olduğu da belirtilmiştir (Schwedhelm ve ark., 2011).

Referans aralıkta kreatinin konsantrasyonuna sahip köpek ve kedilerde, artmış SDMA düzeyleri beslenmenin etkilerini değerlendirmek için de kullanılabilir (Hall ve ark., 2016b; Hall ve ark., 2016c). Düşük protein ve düşük fosforlu diyetle beslenen KBH'li köpekler ve kedilerde beslenmenin etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır (Jewell ve ark., 2014).

SDMA ölçümü köpek ve kedilerde sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) yöntemi ile doğrulanmıştır (Nabity ve ark., 2015). Sağlıklı yetişkin köpek ve kedilerde SDMA konsantrasyonu için referans aralık <14 mcg/dL'dir. Yavru köpek ve kedilerde SDMA seviyelerinin biraz daha yüksek olabileceği rapor edilmiştir (Relford ve ark., 2016). Genç ve büyümekte olan hayvanlar için yaşa özel referans aralıklar belirlenmiştir (O'Brien ve ark., 2014). Ancak yaşlı köpeklerde SDMA için yaşa özel bildirilmiş bir referans aralık bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda yaşlı köpek ve kedilerde de yaşa özel referans aralığın belirlenmesi gerekliliği yönünde bildirimde bulunulmuştur (Pacpe ve ark., 2013; Marynissen ve ark., 2024).

Marynissen ve ark. (2024)'nin 118 geriatrik köpek üzerinde yürüttükleri çalışma geriatrik köpekler için referans aralık bildirmektedir. LC-MS/MS yöntemi ile belirlenen referans sınırlar 4.4-15.0 mcg/dL olarak rapor edilmiştir. ELISA yöntemi ile belirlenen referans aralık ise 6.4-17.4 mcg/dL olarak bu çalışmada belirtilmiştir. ELISA değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Yanı sıra, SDMA için elde edilen yaşa özgü referans aralık, genel laboratuvar referans değerler ile karşılaştırıldığında, yaşlı köpeklerde oldukça yüksektir. Bu durum cihaza ve uygulanan yöntemle özgü referans aralık tayinine ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Paepe ve ark., 2013; Marynissen ve ark., 2024).

SDMA analizi köpeklerde ve kedilerde azalan böbrek fonksiyonunun belirlenmesi ve izlenmesinde yararlı ve umut vericidir. Ticari olarak bulunabilirliği ve analiz için gönderilen örneklerde iyi stabiliteye sahip olması bu parametrenin önemli bir avantajıdır. Bu özellikleri nedeniyle, SDMA Veteriner Hekim'likte KBH'nin erken tanısına olanak sağlar. Yeni bir belirteç olması dolayısıyla böbrek dışı bozuklukların SDMA üzerine etkileri konusunda daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (Kovarikova, 2018).

3.3. Sistatin C

Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilen düşük moleküler ağırlıklı proteindir. Renal glomerulus tarafından serbestçe filtrelendir. Proksimal tübüllerde tamamen katabolize edilir. İdrarla atılımının arttığı böbrek tübül hastalıklarında filtrasyonu değişmez. Bu nedenle serum sistatin C konsantrasyonunun GFR'nin uygun bir biyolojik belirteci olduğu düşünülmektedir (Almy ve ark., 2002; Ghys ve ark., 2014; Iwasa ve ark., 2018).

Sistatin C çeşitli çalışmalarda köpeklerde GFR'nin endojen bir belirteci olarak değerlendirilmiştir (Almy ve ark., 2002; Braun ve ark., 2002; Wehner ve ark., 2008). Sistatin C ile GFR arasındaki korelasyonun kreatinin ile GFR arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğu bildirilmektedir (Almy ve ark., 2002; Wehner ve ark., 2008). Sistatin C, beşeri tıpta yapılan çalışmalarda GFR'yi belirlemede sCr'den daha iyi bir belirteç olduğu kabul edilir. KBH'nin erken tanısı için kullanılabilir (Hari ve ark., 2014). İnsanlarda böbrek hastalıklarının prognostik sürecinin değerlendirmesinde faydalıdır (Wu ve ark., 2010).

Sistatin C, köpeklerde GFR'nin endojen bir belirteci olarak çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (Almy vd., 2002; Braun ve ark., 2002; Wehner ve ark., 2008). Sistatin C ile GFR arasındaki korelasyonun, kreatinin

ile GFR arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğu rapor edilmiştir (Almy ve ark., 2002; Wehner ve ark., 2008). İnsan hekimliği literatüründe, GFR'nin belirlenmesinde sCr'ye kıyasla üstün bir belirteç olduğu kabul edilmekte ve KBH'nin erken tanısında kullanılabilmektedir (Hari ve ark., 2014). Yanı sıra insanlarda böbrek hastalıklarının prognozunun değerlendirilmesinde yararlı olduğu belirtilmiştir (Wu ve ark., 2010).

Serum sistatin C'nin GFR'nin bir biyolojik belirtici olduğu düşünülmektedir (Almy ve ark., 2002; Ghys ve ark., 2014). İnsanlar üzerindeki çalışmalar, GFR düzeyindeki azalmanın serum kreatinininden ziyade sistatin C ile daha doğru şekilde tahmin edilebileceğini göstermektedir (Laterza ve ark., 2002; Peralta ve ark., 2011). Sistatin C insanlarda kronik böbrek hastalığının erken tespiti için bir belirteç olarak kullanılır (Hari ve ark., 2014). Yanı sıra böbrek fonksiyonu için iyi bir prognostik faktördür. (Wu ve ark., 2010). Köpekler üzerinde yapılan çalışmalar GFR'nin endojen belirtici olarak sistatin C'yi değerlendirmiştir (Almy ve ark., 2002; Braun ve ark., 2002; Wehner ve ark., 2008). Sistatin C ile GFR arasındaki korelasyonun kreatinin ile GFR arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğu rapor edilmiştir (Almy ve ark., 2002; Wehner ve ark., 2008). Bununla birlikte, sistatin C'nin köpeklerde azalan GFR'nin tespitinde daha düşük korelasyon gösterdiğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (Palender ve ark., 2019). Beşeri araştırmalarda serum sistatin C'nin yaşla birlikte arttığı belirtilmektedir. İnsanlarda sistatin C ile yaş arasındaki korelasyonun, yaşlanmaya eşlik eden GFR'deki azalmadan kaynaklandığı düşünülmüştür (Finney ve ark., 2000). Yaşlanmaya bağlı böbrek dokusunda morfolojik değişiklikler meydana gelir. Bu durum GFR'yi azaltabilir. Yanı sıra serum sistatin C'nin artmasına neden olur (Denic ve ark., 2016; Finney ve ark., 2000).

Yapılan bazı araştırmalarda köpeklerde sistatin C'nin yaşla ilişkili olmadığı belirtilmektedir (Miyagawa ve ark., 2009; Pagitz ve ark., 2007; Wehner ve ark., 2008). Fakat yaşlı köpeklerde serum sistatin C'nin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Braun ve ark., 2002; Pelander ve ark., 2019). Iwasa ve ark. (2022)'nin 250 köpek üzerinde yürüttükleri bir araştırmada azotemisi olmayan 15 kg altındaki köpeklerde sistatin C'nin kreatinin konsantrasyonuna göre ilişkili subklinik böbrek fonksiyon bozukluğuna karşı daha duyarlı olabileceği rapor edilmiştir. Yanı sıra yaşla korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir.

Poswiatowska-Kaszczyzyn (2012), GFR'yi iyoheksolün plazma klirensi temelinde hesaplanmıştır. Sistatin C konsantrasyonu ile arasında iyi bir korelasyon olduğunu rapor etmiştir. Martin ve ark. (2002), 99 sağlıklı

kedi ve böbrek hasarı klinik belirtileri olan 110 kedi üzerinde çalışma gerçekleştirdi. Böbrek yetmezliği olan kedilerde sistatin C konsantrasyonu önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Yapılan çalışmada serum kreatinin ile sistatin C'nin özgüllüğünü birbirlerine yakın düzeyde tespit etmiştir. Duyarlılığını ise sCr'nin %46,8 sistatin C'nin %15,3 belirlerleyerek serum kreatininde daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Kedilerde böbrek yetmezliğinin tanısında sistatin C kullanılmasını önermediler (Martin ve ark. 2002). Kedilerde yapılan başka bir çalışmada, KBH tanısı alan kedilerin serum sistatin C konsantrasyonunu anlamlı derecede yüksek tespit etmişlerdir. Ancak sistatin C'nin GFR düşüşlerini tespit etmedeki duyarlılığını %22 ve özgüllüğünü ise %100 olarak rapor edilmiştir. Bu nedenle sistatin C'nin KBH'li kedilerde değerlendirmesini önermemişlerdir (Ghys ve ark., 2016; Ghys ve ark., 2014).

Braun ve ark. (2002), yaş ve vücut ağırlığından bağımsız, sistatin C'nin üst referans değerini 1.3 mg/L olarak rapor etmektedir. Yaş, ağırlık ve cinsiyetin sistatin C üzerinde etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Bahsi geçen araştırmada referans aralık 0.68-1.6 mg/L olarak rapor edilmektedir (Wehner ve ark. 2008). ELISA sistatin C konsantrasyonunun, kontrol grubu (0.85 ± 0.15 mg/L) ile karşılaştırıldığında, KBH'li köpeklerde önemli düzeyde yüksek olduğu (1.23 ± 0.21 mg/L) rapor edilmiştir. Sistatin C için referans aralık, 76 köpek için, 0.55-1.15 mg/L olarak belirlemiştir (Miyagawa ve ark., 2009). Yine Iwasa ve ark. (2022), 15 kg canlı ağırlığın altında olan ortalama 9 yaşındaki köpeklerde serum sistatin C konsantrasyonu için referans aralığı 0.16-0.49 mg/L olarak rapor etmiştir. Sistatin C'nin vücut ağırlığından etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Braun ve ark., 2002; Miyagawa ve ark., 2020). Braun ve ark. (2002), ağırlığı 15 kg üstü olan 91 köpeğin, 15 kg'ın altında olan 88 köpeğe daha daha yüksek sistatin C seviyesine sahip olduğunu belirlemiştir. Bildirilen ortalamalar sırasıyla 0.68 mg/L ve 43 ± 0.52 mg/L'dir. Miyagawa ve ark. (2020) sağlıklı köpeklerde yaptıkları çalışmada ortalama sistatin C konsantrasyonunu <20 kg ağırlığındaki köpekler için 0.27 ± 0.07 mg/L ve ≥ 20 kg ağırlığındaki köpekler için 0.34 ± 0.05 mg/L olarak rapor etmiştir.

4. SONUÇ

Serum kreatinin, insan ve veteriner hekimlikte GFR'nin geleneksel dolaylı biyobelirtecidir. Böbrek hasarında serum kreatinin artışı yüksek özgüllüğe sahip olmakla birlikte, üst referans sınırına yakın değerlerde duyarlılığı düşüktür. Referans üst sınırını aşması için nefron kütesinin en az %75'inin kaybı gerektiği klinik uygulamada genel kabul gören bir görüştür. Serum kreatinin kas kütesinden etkilenir. Yaşlanmaya eşlik eden kas kütesi kaybı

nedeniyle geriatric kedi ve köpeklerin olası böbrek hasarını belirlemede ciddi bir sorundur. IRIS sınıflandırması günümüzde de öncelikle serum kreatinin konsantrasyonlarına dayanmaktadır. Serum kreatinin klinik pratikte her zaman uygulanabilir olmasa da her cihaz ve laboratuvara özgü, yaş ve türe göre referans aralıklarının oluşturulması önerilmektedir.

Simetrik dimetilarginin glomerüler filtrasyon hızını dolaylı değerlendirmede yeni ve umut verici biyobelirteçtir. Beşeri hekimlikte glomerüler filtrasyon hızını hesaplamak için doğru ve kesin bir biyobelirteçtir. Kronik böbrek hastalığında serum kreatininden aylar önce yükseldiği bilinmektedir. Serum kreatinin ile karşılaştırıldığında yağsız vücut kütesinden etkilenmemektedir. Bu durum yaşlanmaya bağlı kas kaybı ile sonuçlanan geriatric hayvanlarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde potansiyel olarak daha güvenilirdir. Simetrik dimetilarginin üzerine gelecekte yapılacak çalışmaların daha da geliştirmesi beklenmektedir. Geleneksel biyobelirteç olan serum kreatinin ile simetrik dimetilarginin birlikte kullanımı, glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında daha kesin bir sonuç verir. Ticari olarak bulunabilirliği ve analiz için gönderilen örneklerde iyi stabiliteye sahip olması da bu parametrenin önemli bir avantajıdır.

Sistatin C glomerüler filtrasyon hızının dolaylı biyobelirtecidir. Sistatin C'nin glomerüler filtrasyon düzeyindeki azalmayı serum kreatininden daha doğru belirleyeceği beşeri hekimlikte bilinmektedir. İnsanlarda kronik böbrek hastalığının prognostik bir göstergesidir. Veteriner hekimlikte böbrek hasarında serum kreatininden üstün olduğu günümüz verileriyle söylenemez. Yanı sıra sistatin C' nin vücut ağırlığından etkilendiğini/etkilenmediğini belirten çalışmalar mevcuttur. Bu durum geriatric kedi ve köpeklerde daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Referanslar

- Almy, F.S., Christopher, M.M., King, D.P., Brown, S.A. (2002): Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 45–51.
- Aresu, L. (2015). Aging in the Canine Kidney. *Veterinary Pathology*, 299-308.
- Başer, D. F., Civelek, T. (2013). Akut ishalli neonatal buzağlarda venöz asit-baz durumu ve renal fonksiyon arası korelasyon. *Kocatepe Veterinary Journal*, 6(1), 25-31.
- Bode-Boger, S.M., Scalera, F., Kielstein, J.T., Martens-Lobenhoffer, J., Breithardt, G., Fobker, M., Reinecke, H. (2006). Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 17, 1128–1134.
- Braun, J.P., Lefebvre, H.P., Watson, A. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology* 32, 162-179.
- Braun, J.P., Perxachs, A., Pecherau, D., De La Farge, F. (2002). Plasma cystatin C in the dog: Reference values and variations with renal failure. *Comparative Clinical Pathology* 11, 44–49.
- Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., & Brown, S. A. (2016). Chronic kidney disease in aged cats: clinical features, morphology, and proposed pathogeneses. *Veterinary pathology*, 53(2), 309-326.
- Carpenter, R.E., Pettifer G.R., Tranquilli, W.J. (2005). Anesthesia for Geriatric Patients. *Vet Clin Small Animal* 35:571-580.
- Cianciolo R., Hokamp J., Nabity M. Advances in the Evaluation of Canine Renal Disease. *Vet. J.* 2016;215:21–29.
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647-655.
- Concordet, D., Vergez, F., Trumel, C. (2008). A multicentric retrospective study of serum/plasma urea and creatinine concentrations in dogs using univariate and multivariate decision rules to evaluate diagnostic efficiency. *Vet Clin Pathol.* 37:96–103.
- Dahlem, D.P., Neiger, R., Schweighauser, A., Francey, T., Yerramilli, M., Obare, E., Steinbach, S.M. (2017). Plasma symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, 799–804.
- Denic, A., Glasscock, R. J., Rule, A. D. (2016). Structural and functional changes with the aging kidney. *Advances in chronic kidney disease*, 23(1), 19-28.

- Dixon, J.J., Lane, K., Dalton, R.N., MacPhee, I.A., Philips, B.J. (2013). Symmetrical dimethylarginine is a more sensitive biomarker of renal dysfunction than creatinine. *Critical Care* 17, P423.
- Dodman, N.H., Seeler, D.C., Court, M.H. (1984). Aging changes in the geriatric dog and their impact on anesthesia. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 6: 1106-1113.
- Elliott, J., & Cowgill, L. D. (2017). Diagnostic algorithms for grading acute kidney injury and staging the chronic kidney disease patient. In *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (pp. 151-160). BSAVA Library.
- Finney, H., Newman, D.J., Price, C.P. (2000). Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 37:49–59.
- Fornaro, M., Clementi, N., & Fornaro, P. (2009). Medicine and psychiatry in Western culture: Ancient Greek myths and modern prejudices. *Annals of General Psychiatry*, 8(21).
- Frangogiannis, N. G. (2012). Biomarkers: hopes and challenges in the path from discovery to clinical practice. *Translational Research* 159, 197-204.
- Gardner, M., & McVety, D. (Eds.). (2017). *Treatment and care of the geriatric veterinary patient*. John Wiley & Sons.
- Gaschen, L., Menninger, K., Schuurman, H.J. (2000). Ultrasonography of the normal kidney in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*): morphologic and doppler findings. *J Med Primatol* 29: 76-84.
- Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S (2014a): Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1152–1164.
- Ghys LE, Paepe D, Lefebvre HP, Reynold BS, Croubels S, Meyer E, Delanghe JR, Daminet S (2016): Evaluation of cystatin C for the detection of chronic kidney disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 1074– 1082.
- Ghys, L., Paepe, D., Smets, P., Lefebvre, H., Delanghe, J., Daminet, S. (2014). Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1152–1164.
- Glorieux, G., Neiryneck, N., Pletnick, A. (2016). Uraemic toxins: overview. In: Turner N, Lamiere N, Goldsmith DJ, et al, editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 4th edition. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; p. 2161–73.
- Grauer, G. (2016). Early diagnosis of chronic kidney disease in dogs & cats: use of serum creatinine & symmetric dimethylarginine. *Today's Vet Pract*. 6:68–72.

- Gregory F. IRIS Kidney—Education—Using Urine Specific Gravity. [(accessed on 28 December 2024)]. Available online: <https://www.iris-kidney.com/urine-specific-gravity>
- Hall, J.A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., Pactau-Robinson, I., Jewell, D.E. (2016c). Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric dogs. *PloS One* 11, doi: 10.1371/journal.pone.0153653.
- Hall, J.A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., Pactau-Robinson, I., Jewell, D.E. (2016b). Positive impact of nutritional 57 interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., Jewell, D.E. (2016a). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 794–802.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Jewell, D.E. (2014b). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1676–1683.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L.D., Jewell, D.E. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 808–814.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., Jewell, D.E. (2014a). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and mediumchain triglycerides. *Veterinary Journal* 202, 588–596.
- Hari, P., Ramakrishnan, L., Gupta, R., Kumar, R., Bagga, A. (2014). Cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in early chronic kidney disease. *Indian Pediatr* 51:273–277.
- Heiene, R., Moe, L. (1998). Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. *J Vet Intern Med* 12 (6):401-414.
- Hokamp, J. A., Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary clinical pathology*, 45(1), 28-56.
- Hoskins, J.D. (2004). The Urinary System. *Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat*. Chapter 19. 311-329.
- Hoskins, J.D., McCurnin, D.M. (1997). *Geriatrics and Vet. Clin North Am. Small Anim.Pract.* 27:195-616.

- Huber, T.B., Edelstein, C.L., Hartleben, B. (2012). Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging. *Autophagy*. 8(7):1009-1031.
- Iwasa, N., Takashima, S., Iwasa, T., Iwasa, K., Suzuki, T., Kobatake, Y., Kitagawa, H., Nishii, N. (2018). Serum cystatin C concentration measured routinely is a prognostic marker for renal disease in dogs. *Research in veterinary science*, 119, 122-126.
- Iwasa, N., Takashima, S., Iwasa, T., Kumazawa, R., Nomura, S., Asami, S., & Nishii, N. (2022). Effect of age, sex, and breed on serum cystatin C and creatinine concentrations in dogs. *Veterinary Research Communications*, 46(1), 183-188.
- Jacobs, R.M., Lumsden, J.H., Taylor, J.A., Grift, E. (1991). Effects of interferents on the kinetic Jaffé reaction and an enzymatic colorimetric test for serum creatinine concentration determination in cats, cows, dogs and horses. *Canadian Journal of Veterinary Research* 55, 150–154.
- Jewell, D.E., Fritsch, D., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Hall, J.A. (2014). Feeding reduced protein and phosphorus food to dogs with naturally occurring 60 renal disease reduces serum concentrations of creatinine and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1079–1080.
- Kielstein, J.T., Salpeter, S.R., Bode-Boeger, S.M., Cooke, J.P., Fliser, D. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 21, 2446–2451.
- Ko, J.K.H., Galloway, D.S. (2002). Anesthesia of the geriatric patient. In: Greene SA, editor. *Veterinary anesthesia and pain management secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus. p. 215–23.
- Kovarikova, S. (2018). Indirect markers of glomerular filtration rate in dogs and cats: a review. *Veterinárni medicína*, 63(9), 395-412.
- Laterza, O.F., Price, C.P., Scott, M.G. (2002). Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:699–707.
- Linnetz, E. H. & Graves, T. K. (2010) Glomerular Filtration Rate in General Small Animal Practice. *Compendium Continuing Education for Veterinarians* 32, E1-E5.
- Marino, C. L., Lascelles, B. D. X., Vaden, S. L., Gruen, M. E., & Marks, S. L. (2014). Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *Journal of feline medicine and surgery*, 16(6), 465-472.
- Martin C, Pecherau D, de la Farge, Braun JP (2002): Plasma cystatin C in the cat: current techniques do not allow to use it for the diagnosis of renal failure (in French). *Revue Medecine Veterinaire* 153, 305–310.

- Marynissen, S., Junius, G., Van den Steen, E., Patteet, L., Duchateau, L., Croubels, S., Pacpe, D. (2024). Serum symmetric dimethylarginine in older dogs: Reference 63 interval and comparison of a gold standard method with the ELISA. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- McKenna, M., Pelligand, L., Elliott, J., Walker, D., Jepson, R. (2020). Clinical utility of estimation of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(1), 195-205.
- Michael, H. T., Mack, R. M., Hegarty, E., McCrann, D. J., Grauer, G. F. (2021). A longitudinal study of the persistence of increased creatinine and concordance between kidney biomarkers in cats and dogs. *The Veterinary Journal*, 276, 105729.
- Misbach, C., Chetboul, V., Concordet, D. (2014). Basal plasma concentrations of routine variables and packed cell volume in clinically healthy adult small-sized dogs: effect of breed, body weight, age, and gender, and establishment of reference intervals. *Vet Clin Pathol*. 2014;43:371–380.
- Miyagawa, Y., Akabane, R., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., Takemura, N. (2020). Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(12), 1828-1834.
- Miyagawa, Y., Takemura, N., Hirose, H. (2009). Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 71, 1169–1176.
- Mosier, J.E. (1990). Caring for the aging dog in today's practice. *Vet Med* 1990;85:460–71.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Bogges, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Aguiar, J., Relford, R. (2013b). Week-to-week variability of iohexol clearance, serum creatinine, and symmetric dimethylarginine in dogs with stable chronic renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27(3), 604-756.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Bogges, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Aguiar, J., Relford, R. (2013a). Correlation of symmetric dimethylarginine with glomerular filtration rate in dogs with chronic progressive renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 733.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Bogges, M.M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Rakitin, A., Aguiar, J., Relford, R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 1036–1044.
- O'Brien, M.B., McMichael, M.A., Le Boedec, K., Lees, G. (2014). Reference intervals and age-related changes for venous biochemical, hematological,

- electrolytic, and blood gas variables using a point of care analyzer in 68 puppies. *J Vet Emerg Crit Care*. 24:291-301.
- Paepe, D., Verjans, G., Duchateau, L., Piron, K., Ghys, L., Daminet, S. (2013). Routine health screening findings in apparently healthy middle-aged and old cats. *J Feline Med Surg*. 15:8-19.
- Pagitz, M., Frommlet, F., Schwendenwein, I. (2007). Evaluation of biological variance of cystatin c in comparison with other endogenous markers of glomerular filtration rate in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 21:936-942.
- Pelander, L., Häggström, J., Larsson, A., Syme, H., Elliott, J., Heiene, R., & Ljungvall, I. (2019). Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), 630-639.
- Peralta, C.A., Shlipak, M.G., Judd, S. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 305:1545-52.
- Pereira, A. F., Jota Baptista, C., Faustino-Rocha, A., Oliveira, P. A., & Coelho, A. C. (2025). Renal Biomarkers in Companion Animals—A Review. *Animals*, 15(6), 818.
- Pettifer, G.R., Grubb, T.L. (2007). Neonatal and geriatric patients. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4th edition. Ames (IA): Blackwell. p. 986-91.
- Polzin, D.J. (1990). The effects of aging on the canine urinary tract. *Vet Med*. 85:472-82.
- Poswiatowska-Kaszczyszyn I (2012): Usefulness of serum cystatin C measurement for assessing renal function in cats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 56, 235-239.
- Pressler, B.M. (2013). Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 43:1193-208.
- Reece, W. O., Erickson, H. H., Goff, J. P., & Uemura, E. E. (Eds.). (2015). *Dukes' physiology of domestic animals*. John Wiley & Sons. 157-192.
- Relford, R., Robertson, J., Clements, C. (2016). Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 941-960.
- Ruau, C.G., Carney, P.C., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M. (2012). Estimates of biological variation in routinely measured biochemical analytes in clinically healthy dogs. *Vet Clin Pathol*. 41:541-547.
- Schwedhelm, E., Böger, R.H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 7:275-85.

- Schwedhelm, E., Bo"ger, R.H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 7:275–85.
- Siroen, M.P., van der Sijp, J.R., Teerlink, T., van Schaik, C., Nijveldt, R.J., van Leeuwen, P.A. (2005). The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology* 41, 559–565.
- Slocum, J. L., Heung, M. & Pennathur, S. (2012). Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Translational Research* 159, 277-289.
- Wu, C., Lin, J., Cafrey, J.L., Chang, M., Hwang, J., Lin, Y. (2010). Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatininebased estimated glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol* 56:1930–1936.

Şap Hastalığı (Foot-And-Mouth Disease, Fmd) Epidemiyolojik Durum ve Kontrol Stratejileri

Erdal Polat¹

Ayfer Fındık Pakrooh²

Özet

Şap hastalığı (FMD), başta sığır, koyun, keçi ve domuz olmak üzere çift tırnaklı hayvanları etkileyen, son derece bulaşıcı ve akut seyirli viral bir hastalıktır. Etkeni, *Picornaviridae* ailesine ait olan *Aphthovirus* cinsidir. Virüsün yedi ana serotipi (O, A, C, SAT-1, SAT-2, SAT-3 ve Asia-1) bulunmakta olup, serotipler arasında çapraz bağışıklık olmaması hastalığın küresel kontrolünü ciddi şekilde güçleştirmektedir. Hastalık, yüksek morbidite oranlarına (%100'e kadar) ulaşarak hayvanlarda et ve süt veriminde büyük kayıplara yol açmakta, dolayısıyla ulusal ekonomiler ve uluslararası hayvansal ürün ticareti için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Türkiye, uzun yıllardır endemik bir coğrafya olarak FMD ile mücadele etmektedir. Ülkemizdeki tarihsel salgınlar O, A ve Asia-1 serotipleri tarafından tetiklenmişken, son dönemde Afrika'ya özgü SAT-1 ve SAT-2 serotiplerinin görülmesi, hastalığın epidemiyolojik haritasında yeni bir risk alanı yaratmıştır. Tarım ve Orman Bakanlığı'nın 2024 yılı için Şap hastalığı oranında %80'lik bir düşüş bildirmesine rağmen, Kurban Bayramı gibi dönemlerde artan hayvan hareketleri ve yeni serotipler, sürekli bir dikkat ve proaktif mücadele stratejileri gerektirmektedir. Bu derlemede hastalığın etiyolojisinden patogeneze, klinik bulgularından teşhis yöntemlerine kadar tüm yönlerini ele almakta, Türkiye'deki güncel durumu literatür taramasıyla incelemekte ve geleceğe yönelik bütüncül kontrol stratejilerine dair öneriler sunmaktadır.

- 1 Arş. Gör. Erdal POLAT, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, erdal.polat@siirt.edu.tr, ORCID No: 0000-0003-3234-2083
- 2 Dr. Öğr. Üyesi Ayfer FINDIK PAKROOH, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, dr.findik@gmail.com ORCID No: 0009-0000-5929-9594

1. GİRİŞ

Şap hastalığı, halk arasında “dabak” veya “tabak” olarak da bilinen, çift tırnaklı hayvanları etkileyen, hızlı yayılma potansiyeli yüksek, akut seyirli viral bir enfeksiyondur. Başta sığır, manda, koyun, keçi ve domuz olmak üzere tüm çift tırnaklı evcil ve yabani hayvanlarda görülebilen bu hastalık, nadiren insanlara da bulaşabilen bir zoonoz olarak kabul edilmektedir. Ancak, insanlar üzerindeki etkisi genellikle hafif seyretmekte ve ciddi sağlık sorunlarına yol açmamaktadır (Prempeh ve ark., 2001; Grubman ve Baxt, 2004).

Şap hastalığının en önemli yönü, biyolojik etkilerinden ziyade ekonomik ve ticari sonuçlarıdır. Hastalık, yüksek bulaşma oranıyla hassas hayvan popülasyonlarında %100'e varan morbiditeye neden olabilmektedir. Bu durum, hayvancılık sektöründe et, süt ve iş gücü kaybına bağlı olarak yıkıcı verim düşüşlerini beraberinde getirmektedir. Eldeki verilere göre, FMD süt verimini %70'e, et verimini ise %40'a kadar azaltabilmektedir. Bu kayıplar, özellikle genç hayvanlarda miyokarditis gibi ciddi komplikasyonlara bağlı ölümlerle birleştiğinde, bir işletme için telafisi zor zararlar oluşturmaktadır (Pendell ve ark., 2007; Lee ve ark., 2012; Knight-Jones ve ark., 2013; Wittwer, 2023).

Hastalığın ekonomik yansımaları ulusal boyutta da derinleşmektedir. Şap hastalığının Türkiye ekonomisine yıllık maliyetinin en az 4,1 milyar dolar (yaklaşık 162 milyar TL) olduğu hesaplanmıştır. Bu toplam kaybın önemli bir kısmı, et üretim kaybından (yaklaşık 2,3 milyar \$) ve süt üretim kaybından (yaklaşık 875 milyon \$) kaynaklanmaktadır. Bu maliyetlere ek olarak, aşı uygulamaları ve tedavi için yapılan harcamalar (toplamda 466 milyon \$) ve buzağı ölümlerinden kaynaklanan kayıplar (25 milyon \$) da önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu rakamlar, hastalığın sadece hayvan sağlığı için değil, aynı zamanda gıda güvenliği ve ulusal istihdam için de kritik bir tehdit olduğunu ortaya koymaktadır (Tarpol, 2025).

Bu derleme Şap hastalığının etiyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, klinik bulguları, prognozu, immünitesi, teşhis ve ayırıcı tanı yöntemleri gibi temel bilimsel ve klinik yönlerini detaylı olarak inceleyecektir.

2. ETİYOLOJİ

Şap hastalığının etkeni, *Picornaviridae* ailesinin *Aphthovirus* cinsine ait, tek iplikli bir RNA virüsüdür. Bu virüs, zarfsız ve ikosaedral yapıda olup, yüksek düzeyde bulaşıcılık ve genetik değişkenlik göstermektedir. Bu varyasyonlar, hastalığın kontrolünü zorlaştıran en temel biyolojik özelliklerinden birisidir (Grubman ve Baxt, 2004; Esposito ve Principi, 2018; Raoof, 2024)

Virüs, antijenik olarak farklılık gösteren yedi ana serotipe (O, A, C, SAT-1, SAT-2, SAT-3 ve Asia-1) sahiptir ve bu serotiplerin her birinin de çok sayıda alt tipi bulunmaktadır. En dikkat çekici özellik, bu serotipler arasında çapraz bağışıklığın olmamasıdır. Bu durum, bir hayvanda herhangi bir serotipe karşı gelişen bağışıklığın, onu diğer serotiplerden korumadığı anlamına gelmektedir. Bu genetik heterojenite, aşılama programlarının karmaşıklığını artırarak, her bir serotip için spesifik aşılarda geliştirilmesi ve uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Serotipler, başlıca yayılım bölgeleri ve Türkiye'deki durumları Tablo 1 de gösterilmiştir (Jamal ve Belsham, 2013; Raoof, 2024; Elrashedy ve ark., 2025).

Tablo 1: Serotipler, başlıca yayılım bölgeleri ve Türkiye'deki durumları.

Serotip	Başlıca Yayılım Bölgeleri	Türkiye'deki Durumu
O	Dünya genelinde en yaygın olanı, birçok bölgede endemik.	Türkiye'de endemik olarak görülmektedir; salgınların çoğundan sorumludur.
A	Asya ve Afrika bölgelerinde yaygın, genetik olarak değişken.	Türkiye'de endemik olarak görülmektedir (örneğin, A İran).
C	Günümüzde yaygınlığı azalmış ve nadiren görülmektedir.	Türkiye'de geçmişte görülmüş, ancak güncel salgınlara neden olmamaktadır.
Asia-1	Özellikle Asya kıtasında yaygındır.	Türkiye'de endemik olarak görülmektedir; 1970'ler ve sonrasında salgınlara neden olmuştur.
SAT (SAT-1, SAT-2, SAT-3)	Başlıca Afrika'ya özgü kabul edilir.	Türkiye'de SAT-1 serotipi geçmişte (1962-1965) ve yakın zamanda 2024 yılında tekrar tespit edilmiştir. 2025 yılında SAT-2 tespit edildi.

Şap virüsü, dış etkenlere karşı belirli bir direnç göstermektedir. pH 6.0'nın altında ve 9.0'un üzerinde hızla inaktive olsa da nötr pH değerlerinde (pH 7.2-7.6) oldukça dayanıklıdır. Isıya karşı duyarlı olup, 37°C'de 12 saatte, 60-65°C'de 30 dakikada ve 85°C'de birkaç dakika içinde etkisiz hale gelmektedir (Grubman ve Baxt, 2004). Ancak, düşük sıcaklıklara ve ani donma-çözülme döngülerine karşı oldukça dirençlidir. Enfekte karkaslarda, kemik iliğinde ve lenf bezlerinde uzun süre canlı kalabilmesi, hastalığın yayılımını ve eradikasyonunu zorlaştıran önemli bir faktördür. Bu direnç, virüsün çevre yüzeylerinde haftalarca kalabilmesine ve kontamine ekipmanlar aracılığıyla yayılmasına olanak tanımaktadır (Woodbury, 1995; Moonen ve Schrijver, 2000; Salt, 2019; Zhu ve ark., 2020)

3. EPİDEMİYOLOJİ

Şap hastalığı, dünya genelinde endemik olarak Asya, Afrika, Güney Amerika ve Orta Doğu gibi coğrafyalarda yayılım göstermektedir. Hastalığın küresel yayılımı, canlı hayvan ve hayvansal ürünlerin ticareti, yasal olmayan hayvan hareketleri ve çevresel faktörler gibi dinamikler tarafından sürekli olarak şekillenmektedir (Jamal ve Belsham, 2013; Raoof, 2024; Elrashedy ve ark., 2025).

4. TÜRKİYE'DE ŞAP HASTALIĞININ TARİHSEL VE GÜNCEL DURUMU

Türkiye, coğrafi konumu nedeniyle Şap hastalığı açısından sürekli yüksek risk altında bulunan bir ülkedir. Hastalığın ilk istatistiki kayıtlarına 1914 yılında Osmanlı döneminde rastlanmakta ve 1957 yılında yaşanan büyük O tipi salgın, modern mücadele stratejilerinin başlangıcı olmuştur. 1960'lı yıllarda O1, SAT1 ve A22 tipleri, 1970'ler ve sonrasında ise Asia-1 tipi salgınlara neden olmuştur. Ülkemiz, tarih boyunca bu egzotik tipleri eradike etme çabaları göstermiş, ancak virüsün yeni varyantları ve tipleri zaman zaman yeniden ortaya çıkmıştır (Parlak ve ark.,2007; Knight-Jones ve ark., 2014; Bayir ve Gürcan, 2022).

Günümüzde, Türkiye'de endemik olarak O1, A İran ve Asia-1 serotipleri görülmeye devam etmektedir. Ancak, 2024 ve 2025 yıllarında tipik olarak Afrika'ya özgü kabul edilen SAT-1 ve SAT-2 serotiplerinin yeniden tespit edilmesi, ülkenin epidemiyolojik haritasında yeni bir alarm durumu yaratmıştır. Bu gelişme, hastalığın yalnızca yerel serotiplerle sınırlı kalmadığını, aynı zamanda komşu ülkelerden virüs girişine karşı da savunmasız olduğunu göstermektedir. Bu durum, Şap hastalığının aslında bir "sınır ötesi salgın" olduğu gerçeğini somutlaştırmaktadır; tek başına ulusal kontrol önlemleri, virüsün coğrafi sınırları aşma potansiyeli karşısında yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, reaktif (hastalık çıktığında müdahale eden) bir yaklaşımdan, komşu ülkelerle koordineli aşılama, biyogüvenlik ve dijital takip sistemlerini içeren proaktif ve çok boyutlu bir stratejiye geçişin zorunlu olduğu savunulmaktadır (Knight-Jones ve ark., 2015; İnce ve ark., 2023).

Tarım ve Orman Bakanlığı, 2024 yılında Şap hastalığı oranında bir önceki yıla göre %80'lik bir düşüş sağladığını belirtmiştir. Bu başarı, uygulanan aşılama kampanyaları ve hayvan hareketlerinin kısıtlanması gibi tedbirlerle ilişkilendirilmektedir. Ancak, özellikle Kurban Bayramı sonrası artan hayvan hareketleri nedeniyle SAT-1 mihraklarında bir artış gözlemlenmiştir. Bu veriler, hayvan hareketlerinin ve toplu satış yerlerinin hastalığın yayılımındaki

kritik rolünü vurgulamaktadır ve kontrol mekanizmalarının sürekli olarak güncellenmesi gerektiğini kanıtlamaktadır.

5. BULAŞMA YOLLARI VE VEKTÖRLER

Şap hastalığının yüksek bulaşıcılığı, virüsün farklı ve karmaşık yayılım yollarına sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

5.1. Doğrudan Temas

En yaygın ve en etkili bulaşma yolu, enfekte hayvanlarla sağlıklı hayvanların doğrudan temasıdır. Virüs, hastalıklı hayvanların salyası, burun akıntısı, idrarı, dışkı ve sütü gibi vücut sıvıları aracılığıyla yayılır. Özellikle ahır gibi kapalı ve kalabalık ortamlarda burun buruna temas, virüsün tüm sürüye hızla yayılmasına zemin hazırlamaktadır (Cottam ve ark., 2008).

5.2. Dolaylı Bulaşma Yolları

Virüsün çevresel direnci, cansız maddeler (fomitler) aracılığıyla bulaşmayı da önemli hale getirmektedir. Virüs bulaşmış yem, su kaynakları, ekipmanlar, araçlar ve ahır zeminleri, hastalığın bir işletmeden diğerine taşınmasında kritik rol oynar. Hayvan pazarları ve panayırlar gibi hayvanların toplu bulunduğu yerler, bu tür dolaylı bulaşmalar için ideal ortamlardır ve hastalığın yayılımını hızlandırmaktadır (Li ve ark., 2021).

5.3. Hava Yoluyla Yayılım (Aerosol Bulaşma)

Şap virüsü, uygun iklim koşullarında, özellikle sıcak ve nemli havalarda, havada asılı kalan aerosol damlacıkları ile kilometrelerce uzaklara taşınabilme potansiyeline sahiptir. Bu uzun mesafeli yayılım, bölgesel karantina önlemlerini tek başına yetersiz kılabilir ve salgınların beklenmedik bölgelerde ortaya çıkmasına neden olabilir (Björnham ve ark., 2020; Brown ve ark., 2022).

6. VEKTÖRLER VE TAŞIYICILAR

6.1. İnsanlar

Virüsle enfekte hayvanlarla ilgilenen kişiler, giysileri ve ekipmanları üzerinde virüsü taşıyarak dolaylı vektör görevi görebilirler. Bu nedenle, biyogüvenlik protokollerinin titizlikle uygulanması, virüsün insan aracılığıyla yayılımını engellemek için hayati önem taşımaktadır (Colenutt ve ark., 2020).

6.2. Yabani Hayvanlar ve Diğer Canlılar

Kuşlar, kemirgenler ve yabani geviş getiren hayvanlar da hastalığın doğal yayılmasında rol oynayabilir. Özellikle endemik bölgelerde, yabani hayvan popülasyonları virüs için bir rezervuar görevi görebilmektedir (Arzt ve ark., 2011; Fukai ve ark., 2019; Rahman ve ark., 2020).

6.3. Taşıyıcı (Latent) Hayvanlar

Şap hastalığını atlatan bazı hayvanlar, özellikle sığırlar, virüsü faringeal lenfoid dokularında uzun süre (2,5 yıla kadar) taşıyabilmektedir. Bu taşıyıcı hayvanlar, klinik belirti göstermemelerine rağmen, virüsü yaymaya devam ederek salgınların tekrar başlamasına neden olabilecek “gizli” kaynaklar haline gelebilirler (Arzt ve ark., 2019).

Tüm bu bulaşma yollarının ve vektörlerin oluşturduğu karmaşık ağ, hastalığın kontrolünün yalnızca tek bir stratejiye dayandırılmayacağını göstermektedir. Etkili bir mücadele, karantina, dezenfeksiyon, aşılama ve hayvan hareketlerinin kısıtlanması gibi birden fazla önlemin eş zamanlı ve koordineli bir şekilde uygulanmasını gerektirmektedir.

7. PATOGENEZ

Şap hastalığının patogenezi, virüsün vücuda girmesi, çoğalması ve klinik belirtilere yol açan lezyonların oluşması sürecini içermektedir (Alexandersen ve Mowa, 2005).

7.1. Virüsün Vücuda Girişi ve Sistemi Yayılımı

Şap virüsü, genellikle solunum veya sindirim yoluyla oro-nazal bölgeden hayvanın vücuduna girer. İlk olarak faringeal lenfoid dokularda çoğalmaya başlar. Bu çoğalma sonrasında virüs, lenfatik sisteme geçerek kan dolaşımına katılır ve sistemik bir viremi (kanda virüs varlığı) tablosu oluşturur. Bu viremi dönemi, klinik belirtilerin ortaya çıkmasından birkaç gün önce başlayabilir (Alexandersen ve ark., 2003; Cottam ve ark., 2008; Kabir ve ark., 2024).

7.2. Hedef Dokular ve Lezyonların Oluşumu

Virüs, kan yoluyla yayılıp özellikle ağız, dil, dudaklar, burun, meme ve tırnak aralığı gibi epitel dokularındaki hedef hücrelere yerleşir. Bu dokularda virüsün replikasyonu, hücreler arası bağlantıların bozulmasına ve hücrelerin şişkinleşerek “balon dejenerasyonu” olarak bilinen bir duruma uğramasına neden olur. Bu süreç, içi seröz sıvı dolu, ağrılı veziküllerin (su toplamaları) oluşumuyla sonuçlanır. Veziküller kısa sürede patlar ve altlarında nekrotik

(ölü) epitel dokuyla çevrili, kırmızı ve açık yaralar (erozyonlar) bırakır (Sarry ve ark., 2022).

7.3. Hayvan Türüne Göre Seyir Farklılıkları

Hastalığın klinik seyri, hayvanın türüne ve virüsün serotipine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Patogenezdeki bu türler arası farklılık, hastalığın epidemiyolojik dinamiklerini doğrudan etkilemektedir. Sığırlardaki şiddetli klinik belirtiler salgının hızlı bir şekilde fark edilmesini sağlarken, koyun ve keçilerdeki hafif seyir, onları fark edilmeyen virüs taşıyıcıları haline getirebilir. Bu durum, virüsün bir sürü içerisinde veya bir çiftlikten diğerine sessizce yayılmasına olanak tanıyarak, kontrol çabalarını karmaşıklaştırmaktadır. Bu nedenle, kapsamlı bir surveyans ve kontrol programı, tüm hayvan türlerine odaklanmalıdır (Stenfelt ve ark., 2016; Muthukrishnan ve ark., 2020; Azcem, 2020)

8. KLİNİK BULGULAR

Şap hastalığının klinik belirtileri, enfekte olan hayvanın türüne, yaşına, bağışıklık durumuna ve virüsün virülansına bağlı olarak değişebilir. Klinik bulgular hayvan türüne göre Tablo 2 de verilmiştir (Stenfelt ve ark., 2016; Muthukrishnan ve ark., 2020; Azcem, 2020).

Tablo 2: Hayvan türlerine göre klinik bulgular.

Klinik Bulgu	Sığırlar	Koyun ve Keçiler	Genç Hayvanlar
Ateş	Sık, yüksek ve ani yükseliş	Genellikle hafif veya fark edilmeyebilir	Sık, yüksek ateş
Salya Akıntısı	Bol, ip gibi uzayan ve köpüklü	Genellikle daha az belirgin	Genellikle az belirgin
Ağız Lezyonları	Yaygın, büyük veziküller ve derin ülserler	Küçük, kısa süreli ve kolayca gözden kaçır	Nadiren görülür, hiperakut vakalarda görülmeyebilir
Topallık	Yaygın ve şiddetli	En belirgin ve sürekli bulgu	Genellikle görülmez
Süt Verimi	Ani ve belirgin düşüş	Hafif düşüş	Geçerli değil
Mortalite Oranı	Genellikle düşük (%2-5)	Genellikle düşük (%2-5)	Çok yüksek (%50-60)

Bu karşılaştırmalı tablo 2, sahadaki veteriner hekimlerin karşılaştığı zorlukları net bir şekilde göstermektedir. Sığırlardaki bariz semptomlar ön tanı için iyi bir gösterge sağlarken, koyun ve keçilerdeki hafif klinik seyir, onları fark edilmeyen virüs taşıyıcıları haline getirebilir.

9. PROGNOZ

Şap hastalığının prognozu, hayvanın bireysel sağlığı üzerindeki etkilerinden ziyade, bir sürü veya ulusal hayvancılık sektörü üzerindeki yıkıcı ekonomik sonuçlarıyla değerlendirilmektedir.

9.1. Mortalite (Ölüm Oranı)

Genel olarak, sağlıklı yetişkin hayvanlarda Şap hastalığı nadiren ölümcüldür ve mortalite oranı %2-5 gibi düşük bir seviyede seyretmektedir. Ancak, virüsün kalp kasına yerleşerek miyokardite neden olduğu genç buzağılar ve kuzularda mortalite oranı %50-60'a kadar çıkabilmektedir (Rahman ve ark., 2024).

9.2. Morbidite (Hastalık Oranı)

Hastalığın bulaşma oranı (morbidity) hassas hayvan popülasyonlarında %100'e kadar ulaşabilmektedir (Ji ve ark., 2019; Rahman ve ark., 2024). Bu yüksek oran, bir salgının başladığı andan itibaren tüm sürünün etkileneceği anlamına gelmektedir.

9.3. Uzun Vadeli Etkiler

Hastalığı atlatan hayvanlar tam olarak iyileşse bile, kronik topallık, süt ve et veriminde kalıcı düşüş, kısırılık ve hayvan refahında genel bir bozulma gibi uzun vadeli sorunlar yaşayabilirler. Hastalığı geçiren hayvanların verim seviyelerine geri dönmesi uzun zaman almaktadır (Arz ve ark., 2011).

Bu tablo, hastalığın soyut “ekonomik kayıp” kavramını somut verilere dönüştürerek, verim kayıplarının (et ve süt) toplam maliyetin en büyük kısmını oluşturduğunu göstermektedir. Bu detaylı döküm, politika yapıcılar ve endüstri liderleri için stratejik bir rehberlik sağlamaktadır.

Prognozun bu yönü, Şap hastalığıyla mücadelenin sadece veteriner hekimliği uzmanlığını değil, aynı zamanda ekonomik ve sosyal politika dinamiklerini de gerektirdiğini ortaya koymaktadır. Hastalığın kontrol altına alınamaması, sadece bireysel çiftliklerin değil, aynı zamanda ulusal gıda güvenliğinin ve istihdamın da tehlikeye girmesine neden olabilmektedir.

10. İMMÜNİTE

Şap hastalığına karşı bağışıklık, hastalığı geçirerek kazanılan doğal immünite veya aşılama yoluyla sağlanan aktif immünite olmak üzere iki ana yolla oluşur. Yeni doğan yavrular, annelerinden kolostrum (ağız sütü) yoluyla pasif bağışıklık kazanabilir ve bu koruma genellikle 5 aya kadar sürebilmektedir (Yang ve ark., 2020; Kabir ve ark., 2024).

10.1. Doğal Bağışıklık ve Çapraz Bağışıklık Eksikliği

Hastalığı atlatan hayvanlar, enfekte oldukları serotipe karşı bağışıklık geliştirmektedir. Ancak, virüsün yedi farklı serotipi arasında çapraz bağışıklık bulunmamaktadır. Bu durum, bir serotipe karşı bağışıklığı olan bir hayvanın, farklı bir serotipten virüsle enfekte olması durumunda yeniden hastalanabileceği anlamına gelmektedir. Virüsün genetik yapısındaki bu çeşitlilik ve çapraz bağışıklığın olmaması, tek bir aşının tüm salgınları engelleyemeyeceğini ve hastalığın sürekli bir tehdit olarak kalmasına neden olduğunu göstermektedir (Kitson ve ark., 1990; Li ve ark., 2016; Medina ve ark., 2018; Peng ve ark., 2020; Manikandan ve ark., 2025).

10.2. Aşı Bağışıklığı ve Aşılama Programları

Aşılama, Şap hastalığına karşı en etkili ve yaygın korunma yöntemidir. Türkiye’de kullanılan aşılar, genellikle BHK21 hücre kültürlerinde üretilen ve belirli serotipleri içeren inaktive aşılardır. Aşılama programları, hastalığın kontrolünde kritik bir rol oynamaktadır (Segundo ve ark., 2017).

10.3. Aşı Takvimi: Türkiye’deki aşılama programları genellikle 6 ayda bir aşı uygulamasını içermektedir. Ancak, hastalığın yoğun olarak görüldüğü bölgelerde etkin bir koruma sağlamak amacıyla bu süre 4 aya kadar düşürülebilmektedir.

10.4. Yavru Hayvanlar

Aşılı annelerden doğan ve ilk günlerde kolostrum alan yavruya ilk aşılama 2 aylıktan itibaren yapılmalıdır. Aşısız annelerin yavruları ise 2 haftalıktan itibaren aşılanmalıdır (Jamal ve Belsham ,2013).

10.5. Yeni Serotiplere Yanıt

Şap virüsünün sürekli değişen genetik yapısı ve yeni serotiplerin ortaya çıkması, aşılama stratejilerini dinamik ve adaptif hale getirmektedir. Türkiye’nin, yerel serotiplere (O, A, Asia-1) uygun aşıları üretme kabiliyetine ek olarak, son dönemde ortaya çıkan egzotik SAT-1 serotipine karşı hızla yeni bir aşı geliştirip sahada uygulamaya başlaması, bu adaptif politikanın somut bir örneğidir (Dahiya ve ark., 2020; Seeyo ve ark., 2020; Li ve ark., 2023; Elrashedy ve ark., 2025).

Bu durum, Şap hastalığı ile mücadelenin sadece aşılardan varlığına değil, aynı zamanda doğru aşının doğru zamanda ve yeterli miktarda hayvanlara uygulanmasını gerektiren dinamik bir politika ve lojistik yönetim meselesi olduğunu vurgulamaktadır. Etkin bir mücadele için, aşı uyumunun sürekli olarak izlenmesi ve gerekli durumlarda aşı portföyünün hızla güncellenmesi zorunludur.

11. TEŞHİS

Şap hastalığının teşhisi, hastalığın hızlı yayılma potansiyeli ve ekonomik etkileri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Teşhis süreci, klinik bulgularla yapılan ön tanı ve laboratuvar testleriyle doğrulanmış kesin tanı olmak üzere iki aşamalıdır (Yessimbekova ve ark., 2025).

11.1. Ön Tanı (Klinik Teşhis)

Veteriner hekimler, arazide yaptıkları ilk muayenede hayvanlarda gözlemledikleri klinik belirtilerle ön tanı koyabilmektedirler. Bu belirtiler arasında yüksek ateş, aşırı salya akıntısı, topallık ve ağız, tırnak veya memelerde içi sıvı dolu veziküllerin varlığı yer almaktadır. Ancak, özellikle koyun ve keçilerdeki hafif klinik belirtiler nedeniyle, sadece klinik bulgulara dayanarak kesin teşhis koymak büyük salgınlar dışında güçtür (Clavijo ve Kitching, 2003; Wong ve ark., 2020).

11.2. Laboratuvar Teşhisi

Kesin teşhis, enfekte hayvandan alınan uygun numunelerin (marazi madde) laboratuvar ortamında incelenmesiyle konulur. Laboratuvar testleri, virüsün veya virüse karşı gelişen antikorların tespitine dayanmaktadır. Tablo 3 kesin teşhiste kullanılan laboratuvar yöntemleri gösterilmiştir (Rémond ve ark., 2002; Clavijo ve Kitching, 2003; Wong ve ark., 2020; Dahiya ve ark., 2021).

Tablo 3: Kesin teşhis ve tanıda kullanılan moleküler yöntemler.

Test Yöntemi	Tespit Edilen Madde	Amacı ve Önemi
ELISA	Virüs Antijeni	Lezyonlu dokulardan alınan örneklerde virüsün spesifik antijenini tespit eden en sık kullanılan ve yüksek duyarlılığa sahip testtir. Virüsün serotipini de belirleyebilmektedir.
RT-PCR	Virüs RNA'sı	Virüsün genetik materyalini (RNA) tespit ederek hastalığın varlığını kesin olarak doğrulamaktadır. Hızlı ve spesifik bir teşhis yöntemi olarak önc çıkmaktadır.
Virus Nötralizasyon Testi	Antikorlar	Hayvanın kanında virüse karşı gelişen nötralizan antikorları tespit etmektedir. Enfeksiyonun kronik seyrinde veya aşılama sonrası bağışıklık durumunu değerlendirmek için kullanılır.
Nukleotid Dizi Analizi	Virüs Genomu	Virüsün genetik dizisini belirleyerek, alt tipler ve varyantlar hakkında detaylı bilgi sağlamakta ve epidemiyolojik takip için kritik veriler sunmaktadır.

11.2. Marazi Madde Alma ve Gönderme

Doğru bir laboratuvar teşhisi için numune alımı ve taşıma süreci hayati önem taşımaktadır. Örnekler, mümkünse patlamamış, yeni oluşmuş veziküllerden steril şırınga ile alınmalıdır. Alınan kan, doku ve salya örnekleri, virüsün yayılmasını engellemek amacıyla soğuk zincir kurallarına uygun şekilde Tarım ve Orman Bakanlığı'na bağlı Şap Enstitüsü gibi yetkili laboratuvarlara sevk edilmelidir.

12. AYIRICI TANI

Şap hastalığı, klinik olarak benzer belirtilere neden olan diğer enfeksiyonlarla karıştırılabilir. Doğru ayırıcı tanı, gereksiz karantina ve ekonomik kayıpları önlemek, aynı zamanda gerçek bir Şap salgınının gözden kaçarak kontrolsüzce yayılmasını engellemek için büyük önem taşımaktadır. Tablo 4 klinik olarak karıştırılacak bilinecek hastalıklar göstermiştir (Rémond ve ark., 2002; Wong ve ark., 2020; Dahiya ve ark., 2021).

Tablo 4: Klinik olarak karıştırılan hastalıklar

Hastalık	Benzerlik	Ayırıcı Özellik
Veziküler Stomatit (Vesicular Stomatitis)	Ağız lezyonları, Şap'a benzer. Ek olarak atlarda da görülür.	Atları da etkiler (Şap atlarda görülmez).
Sığır Herpes Mammitis (Bovine Herpes Mammitis)	Ağız ve meme lezyonları ile Şap ile karışabilir.	Meme lezyonları daha tipiktir.
Sığır Papiller Stomatit (Bovine Papular Stomatitis)	Sadece ağız bölgesinde papüller. Ayak ve meme tutulumu yok.	Ayak ve meme lezyonları olmaz, sadece ağız.
Malign Kataral Ateş (Malignant Catarrhal Fever)	Mukozal lezyonlar yapar, sistemik bulgular da vardır.	Sistemik belirtiler (ateş, lenfadenopati, göz bulguları) belirgindir.
Rinderpest (Sığır Vebası)	Mukozal lezyonlar ve sistemik bulgular görülür.	Yüksek ateş, ciddi sistemik tablo. 2011'den beri eradike edilmiştir.

Ayırıcı tanının önemi, Şap hastalığının ihbarı mecburi bir hastalık olmasından kaynaklanmaktadır. Yanlış bir teşhis, bir çiftlik için ciddi ekonomik yükler (hayvan hareketlerinin kısıtlanması, karantina) yaratırken, doğru teşhisin gecikmesi tüm bölgeyi tehlikeye atabilmektedir. Bu nedenle, klinik gözlemlerden yola çıkılarak şüphe duyulan her durumda, kesin teşhis için laboratuvar testlerine başvurulması, doğru ve etkin bir salgın yönetimi için temel bir gerekliliktir.

13. TÜRKİYE'DE ŞAP HASTALIĞI KONTROL VE KORUNMA STRATEJİLERİ

Türkiye’de Şap hastalığı, yasal olarak ihbarı mecburi hastalıklar arasında yer almaktadır. Tarım ve Orman Bakanlığı’na bağlı Şap Enstitüsü Müdürlüğü, aşı üretimi ve hastalığın takibi konularında merkezi bir otorite olarak faaliyet göstermektedir. Tablo 5 ülkemizde hastalığın kontrolü için uygulanan stratejiler, dünya genelinde kabul gören yöntemleri içermektedir (Parida ve ark., 2009; İnce ve ark., 2023; Myrzakhmetova ve ark., 2024; Abbas ve ark., 2025).

Tablo 5: Ülkemizde hastalığın kontrolü için uygulanan stratejiler.

Kontrol Yöntemi	Açıklama
Aşılama Kampanyaları	1962’den beri uygulanıyor. 2024’te yoğun kampanya ile %80 düşüş sağlandı. SAT-1’c karşı hızla yeni aşı geliştirildi ve uygulandı.
Biyogüvenlik Önlemleri	Aşılama tek başına yeterli değildir, biyogüvenlik önlemleriyle desteklenmelidir.
Çiftlik Düzeyinde Uygulamalar	Ahır girişlerinde dezenfektan paspas, özel elbise/ayakkabı kullanımı, yabancı girişlerinin kısıtlanması, kontamine yem/altlıkların imhası.
Hayvan Hareketlerinin Kontrolü	Salgınlarda ve riskli dönemlerde (ör. Kurban Bayramı) hayvan pazarları kapatılır, hayvan hareketleri kısıtlanır.
İtlaf (Kesim) Stratejisi	Hastalıklı ve temashı hayvanların itlaf edilmesiyle virüs kaynağı ortadan kaldırılır. Ekonomik kayıplar büyük dezavantajdır.

13.1. Türkiye’ye Özgü Zorluklar ve Geleceğe Yönelik Stratejiler

Türkiye’nin FMD ile mücadelesi, sahip olduğu coğrafi ve stratejik konum nedeniyle sürekli ve dinamik bir süreçtir. Ülkenin “yüksek riskli” statüsünden çıkabilmesi için bütüncül bir mücadele stratejisi gereklidir. Bu strateji, sadece reaktif (mevcut salgına müdahale eden) yaklaşımlardan ziyade, proaktif ve önleyici önlemleri de içermelidir. Şap hastalığının, geleceğe yönelik çözüm önerileri şunlardır:

Sınır Ötesi İş Birliği: Komşu ülkelerle koordineli aşılama kampanyaları ve bilgi paylaşımı, virüsün sınır ötesi yayılımını engellemek için elzemdir.

Dijital Takip Sistemleri: Çipli hayvan kimliklendirme ve mobil vaka bildirim sistemleri, hayvan hareketlerinin ve hastalık mihraklarının daha etkin bir şekilde izlenmesini sağlayabilir.

Sürekli Sürveyans: Aşıların güncelliğini korumak için, sahada düzenli testlerle virüsün serotip ve alt tiplerinin eşleştirilmesi gerekmektedir.

Hazırlıklı Olma: Olası yeni serotiplerin ortaya çıkmasına karşı acil durum aşı stoku ve aşılama planlarının hazır bulundurulması önemlidir.

Ekonomik Destekler: Salgın sonrası dönemde üreticilere yem, veteriner hizmeti ve finansman desteği gibi ekonomik rehabilitasyon paketleri sunulması, sektörün toparlanmasını kolaylaştırabilir.

14. SONUÇ

Şap hastalığı, çift tırnaklı hayvanlar için sadece bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda ekonomik, sosyal ve uluslararası ticaret üzerinde derin etkileri olan çok boyutlu bir problemdir. Hastalığın etiyolojisindeki genetik çeşitlilik ve virüsün çevresel direnci, kontrol çabalarını karmaşıklaştıran temel biyolojik faktörlerdir. Türkiye'nin epidemiyolojik durumu, hastalığın sınır ötesi bir tehdit olduğunu ve mücadelede bölgesel iş birliğinin hayati önem taşıdığını açıkça göstermektedir.

Mortalite oranı düşük olmasına karşın, yüksek morbidite ve yol açtığı yıkıcı verim kayıpları, Şap hastalığının prognozunu ekonomik açıdan son derece kritik hale getirmektedir. Bu durum, hastalığın kontrolünün sadece bir hayvan refahı meselesi değil, aynı zamanda ulusal gıda güvenliği ve ekonominin sürdürülebilirliği için de bir zorunluluk olduğunu ortaya koymaktadır.

Hastalıkla mücadelede tek başına aşılama veya karantina gibi yöntemler, hastalığın karmaşık doğası karşısında yetersiz kalmaktadır. Etkili bir kontrol için biyogüvenlik önlemleri, hayvan hareketlerinin kısıtlanması, sürekli sürveyans, erken teşhis ve proaktif aşılamayı içeren entegre bir yaklaşım hayati önem taşımaktadır. Türkiye'nin, yeni serotiplerin ortaya çıkışına karşı hızla aşı geliştirme ve uygulama yeteneği, bu adaptif mücadelenin bir göstergesidir.

Sonuç olarak, Şap hastalığı ile mücadele, dinamik ve sürekli bir süreçtir. Dijital teknolojilerin, uluslararası iş birliğinin ve bütüncül politikaların entegrasyonu, Türkiye'nin FMD'yi kontrol altına alarak "arı bölge" statüsüne ulaşması ve hayvancılık sektörünün geleceğini güvence altına alması için kritik adımları temsil etmektedir.

15. Kaynakça

- Abbas, R. Z., Ambrose, S., Khan, A. M. A., Mobashar, M., & Mohamed, K. (2025). Nanoparticles as an alternative strategy to control foot and mouth disease virus in bovines. *Biological Trace Element Research*, 1-17.
- Alexandersen, S., & Mowat, N. (2005). Foot-and-mouth disease: host range and pathogenesis. *Foot-and-mouth disease virus*, 9-42.
- Alexandersen, S., Zhang, Z., Donaldson, A. I., & Garland, A. J. M. (2003). The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *Journal of comparative pathology*, 129(1), 1-36.
- Arzt, J., Baxt, B., Grubman, M. J., Jackson, T., Juleff, N., Rhyan, J., ... & Rodriguez, L. L. (2011). The pathogenesis of foot-and-mouth disease II: viral pathways in swine, small ruminants, and wildlife; myotropism, chronic syndromes, and molecular virus-host interactions. *Transboundary and emerging diseases*, 58(4), 305-326.
- Arzt, J., Branam, M. A., Delgado, A. H., Yadav, S., Moreno-Torres, K. I., Tildesley, M. J., & Stenfeldt, C. (2019). Quantitative impacts of incubation phase transmission of foot-and-mouth disease virus. *Scientific reports*, 9(1), 2707.
- Arzt, J., Juleff, N., Zhang, Z., & Rodriguez, L. L. (2011). The pathogenesis of foot-and-mouth disease I: viral pathways in cattle. *Transboundary and emerging diseases*, 58(4), 291-304.
- Azceem, A., Rashid, I., Hassan, M. M., Asad, M., Kaukab, G., Tehseen, A., & Aamir, S. (2020). 10. A review on foot and mouth disease in dairy animals, etiology, pathogenesis and clinical findings. *Pure and Applied Biology (PAB)*, 9(1), 821-832.
- Bayir, T., & Gürcan, I. (2022). Spatiotemporal Distributions of Foot and Mouth Disease Between 2010-2019 in Turkey. *Acta Veterinaria*, 72, 334-347. <https://doi.org/10.2478/acve-2022-0027>.
- Björnham, O., Sigg, R., & Burman, J. (2020). Multilevel model for airborne transmission of foot-and-mouth disease applied to Swedish livestock. *PLoS One*, 15(5), e0232489.
- Brown, E., Nelson, N., Gubbins, S., & Colenutt, C. (2022). Airborne transmission of foot-and-mouth disease virus: a review of past and present perspectives. *Viruses*, 14(5), 1009.
- Clavijo, A., & Kitching, P. (2003). The nature and diagnosis of foot-and-mouth disease. *Clinical Microbiology Newsletter*, 25(11), 81-88.
- Colenutt, C., Brown, E., Nelson, N., Paton, D. J., Eblé, P., Dekker, A., ... & Gubbins, S. (2020). Quantifying the transmission of foot-and-mouth disease virus in cattle via a contaminated environment. *MBio*, 11(4), 10-1128.

- Cottam, E. M., Thébaud, G., Wadsworth, J., Gloster, J., Mansley, L., Paton, D. J., ... & Haydon, D. T. (2008). Integrating genetic and epidemiological data to determine transmission pathways of foot-and-mouth disease virus. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 275(1637), 887-895.
- Cottam, E. M., Wadsworth, J., Shaw, A. E., Rowlands, R. J., Goatley, L., Maan, S., ... & Knowles, N. J. (2008). Transmission pathways of foot-and-mouth disease virus in the United Kingdom in 2007. *PLoS pathogens*, 4(4), e1000050.
- Dahiya, S. S., Subramaniam, S., Biswal, J. K., Das, B., Prusty, B. R., Ali, S. Z., ... & Singh, R. K. (2021). Genetic characterization of foot-and-mouth disease virus serotype O isolates collected during 2014–2018 revealed dominance of O/ME-SA/Ind2001c and the emergence of a novel lineage in India. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68(6), 3498-3508.
- Dahiya, S., Punia, A., Choudhary, P., Sharma, N., Balhara, M., Dangi, M., & Chhillar, A. K. (2021). Diagnostic Tools for the Identification of Foot-and-Mouth Disease Virus. In *Advances in Animal Disease Diagnosis* (pp. 193-203). CRC Press.
- Diaz-San Segundo, F., Medina, G. N., Stenfeldt, C., Arzt, J., & de Los Santos, T. (2017). Foot-and-mouth disease vaccines. *Veterinary microbiology*, 206, 102-112.
- Elrashedy, A., Nayel, M., Salama, A., Zaghawa, A., El-Shabasy, R. M., & Hasan, M. E. (2025). Foot-and-mouth disease: genomic and proteomic structure, antigenic sites, serotype relationships, immune evasion, recent vaccine development strategies, and future perspectives. *Veterinary Research*, 56(1), 78.
- Esposito, S., & Principi, N. (2018). Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37(3), 391-398.
- Fukai, K., Nishi, T., Morioka, K., Yamada, M., Yoshida, K., & Yamakawa, M. (2020). Horizontal transmission of foot-and-mouth disease virus O/JPN/2010 among different animal species by direct contact. *Transboundary and emerging diseases*, 67(1), 223-233.
- Grubman, M. J., & Baxt, B. (2004). Foot-and-mouth disease. *Clinical microbiology reviews*, 17(2), 465-493.
- İnce, Ö. B., Şevik, M., Şener, R., & Türk, T. (2024). Spatiotemporal analysis of foot and mouth disease outbreaks in cattle and small ruminants in Türkiye between 2010 and 2019. *Veterinary Research Communications*, 48(2), 923-939.

- Jamal, S. M., & Belsham, G. J. (2013). Foot-and-mouth disease: past, present and future. *Veterinary research*, 44(1), 116.
- Ji, H., Fan, H., Lu, P. X., Zhang, X. F., Ai, J., Shi, C., ... & Jin, Y. (2019). Surveillance for severe hand, foot, and mouth disease from 2009 to 2015 in Jiangsu province: epidemiology, etiology, and disease burden. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 79.
- Kabir, A., Ullah, K., Kamboh, A. A., Abubakar, M., Shafiq, M., & Wang, L. (2024). The pathogenesis of foot-and-mouth disease virus infection: how the virus escapes from immune recognition and elimination. *Arch Immunol Ther Exp*, 72(1310.2478).
- Knight-Jones, T. J. D., Bulut, A. N., Gubbins, S., Stärk, K. D. C., Pfeiffer, D. U., Sumption, K. J., & Paton, D. J. (2014). Retrospective evaluation of foot-and-mouth disease vaccine effectiveness in Turkey. *Vaccine*, 32(16), 1848-1855.
- Knight-Jones, T. J., & Rushton, J. (2013). The economic impacts of foot and mouth disease—What are they, how big are they and where do they occur?. *Preventive veterinary medicine*, 112(3-4), 161-173.
- Knight-Jones, T. J., Bulut, A. N., Gubbins, S., Stärk, K. D. C., Pfeiffer, D. U., Sumption, K. J., & Paton, D. J. (2015). Randomised field trial to evaluate serological response after foot-and-mouth disease vaccination in Turkey. *Vaccine*, 33(6), 805-811.
- Lee, B., Park, J., Gordon, P., Moore, J. E., & Richardson, H. W. (2012). Estimating the state-by-state economic impacts of a foot-and-mouth disease attack. *International Regional Science Review*, 35(1), 26-47.
- Li, D., Yang, W., Yang, F., Liu, H., Zhu, Z., Lian, K., ... & Shu, H. (2016). The VP3 structural protein of foot-and-mouth disease virus inhibits the IFN- β signaling pathway. *The FASEB Journal*, 30(5), 1757-1766.
- Li, K., Wang, C., Yang, F., Cao, W., Zhu, Z., & Zheng, H. (2021). Virus–host interactions in foot-and-mouth disease virus infection. *Frontiers in immunology*, 12, 571509.
- Manikandan, R., Gollapalli, S. K., Shreya, G., Basagoudanavar, S., Sreenivasa, B. P., Dubey, S., ... & Hosamani, M. (2025). Mapping novel antigenic determinants on foot-and-mouth disease virus serotype Asia 1 using neutralising monoclonal antibody resistant mutants. *Virology*, 604, 110421.
- Medina, G. N., Segundo, F. D. S., Stenfeldt, C., Arzt, J., & De Los Santos, T. (2018). The different tactics of foot-and-mouth disease virus to evade innate immunity. *Frontiers in microbiology*, 9, 2644.
- Moonen, P., & Schrijver, R. (2000). Carriers of foot-and-mouth disease virus: A review. *Veterinary Quarterly*, 22(4), 193-197.

- Parida, S. (2009). Vaccination against foot-and-mouth disease virus: strategies and effectiveness. *Expert review of vaccines*, 8(3), 347-365.
- Parlak, Ü., Özyörük, F., Knowles, N. J., Armstrong, R. M., Aktas, S., Alkan, F. E. R. A. Y., ... & Christensen, L. S. (2007). Characterisation of foot-and-mouth disease virus strains circulating in Turkey during 1996–2004. *Archives of virology*, 152(6), 1175-1185.
- Pendell, D. L., Leatherman, J., Schroeder, T. C., & Alward, G. S. (2007). The economic impacts of a foot-and-mouth disease outbreak: a regional analysis. *Journal of agricultural and applied economics*, 39(s1), 19-33.
- Peng, J., Yi, J., Yang, W., Ren, J., Wen, Y., Zheng, H., & Li, D. (2020). Advances in foot-and-mouth disease virus proteins regulating host innate immunity. *Frontiers in Microbiology*, 11, 2046.
- Prempeh, H., Smith, R., & Müller, B. (2001). Foot and mouth disease: the human consequences: The health consequences are slight, the economic ones huge. *Bmj*, 322(7286), 565-566.
- Rahman, A. U., Dhama, K., Ali, Q., Raza, M. A., Chaudhry, U., & Shabbir, M. Z. (2020). Foot and mouth disease in a wide range of wild hosts: a potential constraint in disease control efforts worldwide particularly in disease-endemic settings. *Acta Tropica*, 210, 105567.
- Rahman, M. A., Zereen, F., Rana, M. L., Hossain, M. G., Shimada, M., & Saha, S. (2025). Foot-and-mouth disease in Asia. *Virus Research*, 351, 199514.
- Rémond, M., Kaiser, C., & Lebreton, F. (2002). Diagnosis and screening of foot-and-mouth disease. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 25(5-6), 309-320.
- Salt, J. (2019). Persistence of foot-and-mouth disease virus. In *Foot and Mouth Disease* (pp. 103-143). CRC Press.
- Sanchez, M., Romey, A., Lefebvre, D., Benfrid, S., Dufour, B., Durand, B., ... & Blaise-Boisseau, S. (2022). Foot-and-mouth disease virus: Transmission, pathogenesis, diagnosis, and monitoring. *Virologie*, 26(5), 355-373.
- Seeyo, K. B., Nishi, T., Kawaguchi, R., Ungvanijban, S., Udon, R., Fukai, K., ... & Rukkwamsuk, T. (2020). Evolution of antigenic and genetic characteristics of foot-and-mouth disease virus serotype A circulating in Thailand, 2007–2019. *Virus Research*, 290, 198166.
- Stenfeldt, C., Diaz-San Segundo, F., De Los Santos, T., Rodriguez, L. L., & Arzt, J. (2016). The pathogenesis of foot-and-mouth disease in pigs. *Frontiers in veterinary science*, 3, 41.
- Tarpol Temmuz 2025 Şap Raporu, <https://www.tarpol.org.tr/>
- Wittwer, G. (2024). The economic impacts of a hypothetical foot and mouth disease outbreak in Australia. *Australian Journal of Agricultural and Resource Economics*, 68(1), 23-43.

- Wong, C. L., Yong, C. Y., Ong, H. K., Ho, K. L., & Tan, W. S. (2020). Advances in the diagnosis of foot-and-mouth disease. *Frontiers in veterinary science*, 7, 477.
- Woodbury, E. L. (1995). A review of the possible mechanisms for the persistence of foot-and-mouth disease virus. *Epidemiology & Infection*, 114(1), 1-13.
- Yang, B., Zhang, X., Zhang, D., Hou, J., Xu, G., Sheng, C., ... & Liu, X. (2020). Molecular mechanisms of immune escape for foot-and-mouth disease virus. *Pathogens*, 9(9), 729.
- Zhu, J. J., Stenfeldt, C., Bishop, E. A., Canter, J. A., Eschbaumer, M., Rodriguez, L. L., & Arzt, J. (2020). Mechanisms of maintenance of foot-and-mouth disease virus persistence inferred from genes differentially expressed in nasopharyngeal epithelia of virus carriers and non-carriers. *Frontiers in veterinary science*, 7, 340.
- Есимбекова, Н. Б., Исмагамбетов, Б. М., & Ершебулов, З. Д. (2025). Ящур: Этиология, Патогенез, Профилактика И Меры Борьбы С Ним. Биобезопасность и Биотехнология, (21), 4-14.
- Лб, К., Бш, М., & Кб, Б. (2024). Ящур В Республике Казахстан: История И Стратегия Профилактики И Борьбы. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*, (3).

Kedi ve Köpeklerde Diyafram Hernisi 8

Ezgi Sude Aybak¹

Özet

Diyafram, göğüs ve karın boşluklarını ayıran, solunumu destekleyen kas-deri yapısıdır. Diyafram hernisi, bu yapıda oluşan kusur nedeniyle karın organlarının göğüs boşluğuna geçmesiyle ortaya çıkar ve solunum yetmezliği ile organ sıkışması riski taşır. Konjenital (özellikle PPDH) veya travmaya bağlı edinsel olabilir. Travmatik herniler genellikle trafik kazası, düşme veya çarpma sonrası gelişir. Klinik bulgular arasında dispne, taşikardi, siyanoz, kolaps, kusma ve karın içeriğinin palpe edilememesi yer alır. Kronik olgularda iştahsızlık, letarji ve kilo kaybı görülür. Tanı, travma öyküsü, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle konur. Radyografi temel tanı aracıdır; diyafram çizgisinin kaybı, toraksta gaz birikimi ve organ göçü gibi bulgular karakteristiktir. Kontrastlı radyografi ve ultrasonografi tanıyı destekleyebilir. Cerrahi tedaviyle yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir. Diyafram hernisi, genellikle travma sonrası gelişen ve cerrahi müdahale gerektiren ciddi bir klinik durumdur. Tanıda bilgisayarlı tomografi (BT), radyografi ve ultrasonografi kullanılır; karaciğer herniasyonu gibi durumlar tanıyı zorlaştırabilir. Tedavi öncesi hayvanın stabilizasyonu, sıvı desteği, oksijen uygulaması ve gerekirse antibiyotik ile steroid premedikasyonu önemlidir. Cerrahi yaklaşım hastanın durumuna göre değişir; genellikle ventral orta hat laparotomi tercih edilir. Anestezi sırasında pozitif basınçli ventilasyon uygulanmalı, yüksek basınçlardan kaçınılmalıdır. Diyafram defekti basit sürekli dikişlerle kapatılır, gerekirse göğüs tüpü yerleştirilir. Postoperatif dönemde hipoventilasyon, pulmoner ödem ve ağrı kontrolü dikkatle izlenmelidir. Komplikasyonlar hastaların yaklaşık %50'sinde görülür; pnömotoraks, plevral efüzyon, kardiyak disritmi ve gastrointestinal sorunlar en sık bildirilenler arasındadır.

1 Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye, esaybak@nku.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-5701-6159

GİRİŞ

Diyafram, karın ve göğüs boşluğunu ayıran, solunumu destekleyen ve lenfatik sıvı akışında rol oynayan bir kas-deri yapısıdır. Embriyolojik olarak, ventral tarafta septum transversumdan, dorsal tarafta ise iki plevroperitoneal yapraktan ve ince bağırsakların mezenterinden gelişir. Memelilere özgü olan bu kas, göğüs boşluğunu karın boşluğundan ayırır ve bel omurları, kaudal kaburgalar ve sternumdan köken alan tendonlu bir merkez ve kaslı bir çevreden oluşur. (Yaygıngül ve ark., 2019; Mogenicato ve ark., 2024).

Diyafram hernisi, diyafram kasında bir kusur veya delik olup, karın boşluğunda bulunan bir veya daha fazla organın göğüs boşluğuna geçmesine neden olur. Abdominal organların torasik boşluğa doğru fıtıklaşması durumu hayati tehlike oluşturan solunum yetmezliği ve abdominal organların sıkışma riskini beraberinde getirir. Konjenital veya edinsel olabilir (Gibson ve ark., 2005; Yaygıngül ve ark., 2019).

Edinsel diyafram hernilerinin neredeyse tamamı travmaya bağlıdır. Travma genellikle bir araba kazası sonucu meydana gelir, ancak düşme, çarpma veya delici yaralanmalar gibi herhangi bir künt travma da herni oluşumuna yol açabilir. Diyafram hernisi, hastanın yakın zamanda travma geçirdiği durumlarda veya travma öyküsü olsun ya da olmasın, nefes darlığı şikayetiyle değerlendirilen hastalarda mutlaka düşünülmelidir. Küçük çaplı konjenital diyafram hernileri, yavru köpeklerde katı gıdaya geçiş sırasında kolik benzeri belirtilere yol açabilir. Kusma, abdominal ağrı, kanama, ishal ve nefes darlığı görülebilir. Etkilenen hayvanlar genellikle gelişme geriliği gösterir (Levine, 1987).

Etkilenen hayvanlarda taşipne, dispne, siyanoz, taşikardi ve kalp seslerinde azalma gibi solunum ve kardiyak değişiklikler görülebilir (Pereira ve ark., 2023).

En önemli tanı yöntemi radyografidir. Ancak, özellikle plevral effüzyon bulunan olgularda tanısal radyografik bulguları belirlemek her zaman kolay değildir. Bu nedenle, radyografik tanı, kontrast çalışmalar ve ultrasonografi gibi diğer tanısal yöntemlerle desteklenmelidir (Hyun, 2004).

Diyafram hernisi genellikle cerrahi olarak zorlanmadan düzeltilebilir. Yüksek sağkalım oranı, anestezi protokollerindeki ve yoğun bakım uygulamalarındaki ilerlemelere sağlanabilir (Leong ve ark., 2024).

Bu bölümde kedi ve köpeklerde diyafram hernisinin etiyolojisi, klinik bulguları, tanı ve tedavisi ele alınmıştır.

1. DİYAFRAM

Diyaframın kas kısmı dorsal olarak pars lumborum, ventral olarak pars sternalis ve lateral olarak pars costalis'ten oluşur. Birbirine eş pars lumborum kasları, diyaframın en dorsal bağlantısıdır, üçüncü ve dördüncü lumber vertebralardan köken alarak diyafragmatik crura'yı oluşturur. Diyaframın kostal kasları kostalardan köken alır ve merkezi tendona bağlanmak üzere merkezi olarak uzanır. Pars sternalis kası tektir ve kostal kaslarla devamlılık gösterir, kifoid kıkırdak tabanından ve sekizinci kostal kıkırdaklardan köken alır ve merkezi tendonun gövdesine bağlanır. Diyaframda, aort hiatusu, özofagus hiatusu ve kaval foramen gibi birçok açıklık bulunur ve bu açıklıklardan çok sayıda nörovasküler ve gastrointestinal yapı geçer (O'Byrne ve ark., 2022).

2. DİYAFRAM HERNİSİ ETİYOLOJİSİ

Bu durum konjenital veya edinsel olabilir. Edinsel vakalarda, etioloji genellikle travmadır. Travmanın kaynağı yüksekten düşme, trafik kazası veya başka bir hayvan saldırısı olabilir. Konjenital diyafram hernilerinde, peritonealperikardiyal diyafram hernisi (PPDH) daha yaygındır ve PPDH, fetüsün gelişiminin bozukluğundan kaynaklanır (Burton ve White, 1997; Kanay ve ark., 2024).

Küçük hayvanlarda künt travma sonrası karın ve göğüs basınçlarında meydana gelen ciddi değişiklikler nedeniyle diyafram rupturu meydana gelebilir. Çarpma anında karın basıncındaki ani artış kranial olarak dağılır ve diyaframın yırtılmasına neden olur. Göğüs ve karın boşluklarını ayıran ince kas-tendon yapısının rupturu, karın organlarının göğüs boşluğuna fıtıklaşmasına neden olarak, yaşamı tehdit eden solunum yetmezliğine ve karın organlarının sıkışmasına yol açabilir. Literatürde, diyafragmatik herninin cerrahi olarak düzeltilmesinden sonra %54 ile %90 arasında değişen perioperatif sağkalım oranları bildirilmiştir (Schmiedt ve ark., 2003; Gibson ve ark., 2005).

3. DİYAFRAM HERNİ KLİNİK BULGULARI

En sık görülen klinik bulgu nefes darlığıdır. Diğer klinik bulgular, fıtıklaşan organlara ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir. Köpek ve kedilerde gecikmiş belirtiler çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir; defekt iyileşirken kademeli olarak kasılır ve yerinden çıkan karaciğer loblarını hapseder, bu da hidrotoraksa yol açar. Buna ek olarak, başka organ göçü veya mide dilatasyonu, solunum yetmezliğini daha da hızlandırabilir (Sullivan ve Reid, 1990; Deveci ve ark., 2022).

Travmatik diyafram yırtılması/hernisi meydana geldiğinde, omentum, mide, karaciğer ve bağırsaklar gibi organlar karın boşluğundan göğüs boşluğuna girebilir ve akciğerlerin sıkışmasına neden olarak, akciğerlerin tam olarak şişmesini engelleyebilir ve nefes darlığı olarak bilinen solunum sıkıntısına neden olabilir (Şekil 1). Ayrıca, kalp kasının tahrişi sıklıkla anormal kalp ritimlerine neden olur. Göğüs boşluğuna sıvı sızabilir ve bu da kardiyopulmoner fonksiyonu daha da karmaşılaştırıp kötüleştirebilir (Ersöz Kanay ve ark., 2024).



Şekil 1: Solunum sıkıntısı yaşayan kedi.

Diyafram rupturu olan hayvanlarda görülen klinik belirtiler arasında akut dispne, kolaps, kusma veya öğürme ve palpe edilebilir karın içeriğinin olmaması sayılabilir. Klinik belirtiler, özellikle şiddetli kanama, miyokardiyal kontüzyon, gastrik timpani veya yer değiştirmiş bağırsağın strangülasyonu varsa, hızla ilerleyebilir ve yaşamı tehdit edebilir. Ayrıca, klinik belirtiler hafif olabilir ve diyafram rupturlarının bir kısmı aylar veya yıllar sonra tesadüfen tespit edilebilir (Spattini ve ark., 2003).

Kronik (> 2 hafta süren) diyafram hernilerinde, iştahsızlık, letarji ve kilo kaybı gibi eşzamanlı nonspesifik belirtiler yaygındır (O'Byrne ve ark., 2022).

Yakın zamanda veya daha önce geçirilmiş travma öyküsü, diyafram hernisini akla getirir. Klinik belirtiler genel olarak yırtığın ciddiyetine ve göğüs boşluğuna fitiklaşan karın iç organlarının miktarına bağlıdır. Solunum sıkıntısı, siyanoz, huzursuzluk ve ağrı, büyük yırtıkların birkaç belirtisidir. Küçük veya kronik yırtıkları olan hayvanlarda sıklıkla klinik

belirtiler görülmez, ancak egzersiz genellikle durumu ağırlaştırır. Fıtıklaşan organlar kaynaklı kalp ve akciğer üzerinde oluşan basıncı hafifletmek için hayvan oturmayı tercih eder ve hareket etmekten çekinir. Şok sıklıkla akut travmatik hernilerle ilişkili olduğundan, semptomları baskındır. Bu gibi durumlarda belirgin depresyon, soluk mukoza zarları, taşikardi, periferik dolaşımda azalma, iştahsızlık, hafif ateş ve oligüri gelişebilir. İskelet, karın iç organları, akciğerler ve merkezi sinir sistemindeki yaralanmalar, spesifik diyafram hernisi belirtilerini gölgeleyen ilk travma sonrası şoka yol açar (Al-Nakeeb, 1971).

4. DİYAFRAM HERNİ TANISI

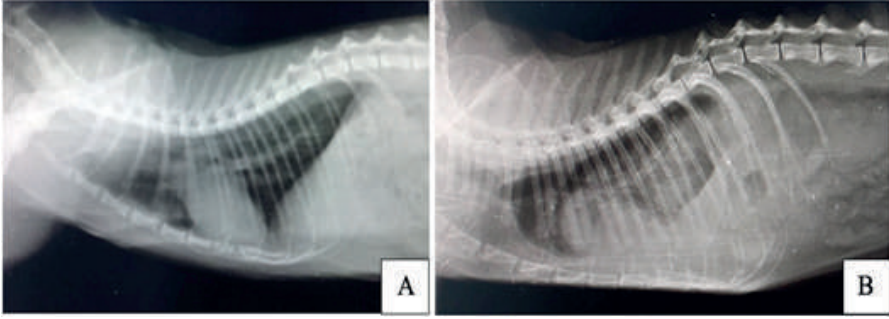
Tanı; travma öyküsü, klinik bulgular, fiziksel muayene ve görüntüleme yöntemlerine dayanılarak konulabilir (Pereira ve ark., 2023).

Oskültasyonda boğuk solunum sesleri duyulabilir. Oskültasyonda mide veya bağırsaklar göğüs boşluğuna fıtıklaşmışsa, toraksta peristaltik sesleri duyulur. Büyük yırtıklarda kalbin yer değiştirmesi ve akciğerin bazı bölümlerinin çökmesi görülebilir. Fıtıklaşan organlar gazla dolu değilse, akciğer bölgesi üzerinde yapılan perküsyon, rezonansın azaldığını gösterir. Aksi takdirde, rezonansın arttığı fark edilir. Karın palpasyonu, büyük yırtıklarda yararlıdır; hareketli karın organlarının kaygan yapısı, mide, bağırsaklar, dalak ve karaciğerin göğüs kafesine kaymasına neden olur ve sabit organlar karın içinde kalır. Bu durumdan etkilenen hayvanlarda karın boyutunda azalma da görülür (Al-Nakeeb, 1971).

Klinik bulguların rehberliğinde, diyafram hernisi tespitinde en önemli ve basit yöntem radyografidir. Düz radyografide diyafram sınırının kaybı, kalbin gölgelenmesi, toraksın yoğunluğunun artması ve torasik kaviteye fıtıklaşmışsa mide veya ince bağırsakta gaz birikimi görülür. Akut durumlarda travmatik diyafram rupturunun tespiti, spesifik klinik belirtilerin genellikle belirgin olmaması nedeniyle sorun teşkil etmektedir. Bazı durumlarda, direkt radyografi diyafram sınırının net bir şekilde görülmesini sağlamazsa, kontrastlı radyografi veya ultrasonografi gerekebilir. Pozitif kontrastlı radyografi (celiografi), köpek ve kedilerde abdominal viseraların radyografik değerlendirmesi ve diyafram hernisinin tanısında yardımcı olarak tanımlanmıştır (Stickle, 1984; Deveci ve ark., 2022).

Diyafram çizgisinin ve kalp silüetinin kaybolması, karın organlarının, bağırsak kıvrımlarının veya gazın toraksta görünmesi, karın bölgesinin ince görülmesi karakteristik radyografik belirtilerdir (Şekil 2). Hemen hemen tüm karın yapılarının torasik kaviteye doğru çıkıntı yaptığı bildirilmiştir; karaciğer, mide, ince bağırsaklar, dalak, omentum, pankreas genellikle

fitıklaşan organlardır, ancak nadir durumlarda böbreğin de fitıklaşan organlar arasında olduğu bildirilmiştir (Besalti ve ark., 2011).



Şekil 2: A) Diyafram sınırı düzgün, sağlıklı kedi ve B) Diyafram sınırı düzgün olmayan, kalp silüeti abdomen organlarıyla kapanmış, diyafram hernili kedinin laterolateral röntgen görüntüleri.

Bilgisayarlı tomografi (BT), diyafram hernisinin en ince belirtilerini daha iyi gösterir. Ayrıca, BT çoklu travmatik yaralanmaları olan hastaların değerlendirilmesinde de yararlı araçlardır (Magu ve ark., 2012).

Solunum anormalliklerine neden olan herhangi bir hastalık (örneğin plevral efüzyon, pnömotoraks, pnömoni), travmatik diyafram hernisi için ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Karaciğer herniasyonu olan birçok hayvanda plevral efüzyonun eşzamanlı olarak bulunması, diyafram hernisi tanısını güçleştirebilir (Fossum ve Duprey, 2013).

5. DİYAFRAM HERNİ TEDAVİSİ

Diyafram hernileri cerrahi olarak tedavi edilir; vakaların çoğu, daha ciddi olan ve acil bakım gerektiren çeşitli derecelerde travmatik şok ile ilişkilidir. Şok şüphesi olduğunda, hayvanın genel durumu değerlendirilmeli ve kanama, kırık veya açık yaralar gibi sorunlara ilk yardım sağlamak için uygun önlemler alınmalıdır. PCV değerlerini normal aralıkta tutmak amacıyla uygun sıvı tedavisi başlatılır. Hayvanların anestezi ve cerrahi öncesinde stabilize edilmesi, dehidratasyon, hipovolemik ve distribütif şok ile hipoksemiye bağlı komplikasyonlardan kaynaklanan mortalite oranlarını azaltabilir (Al-Nakeeb, 1971; Legallet ve ark., 2017).

Diyafram hernisinin çoğu travmatik olaydan kısa süre sonra teşhis edilir. Diyafram hernilerinin tedavisinde, ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında birçok faktör hayatta kalma oranını etkiler. Metabolizmayı doğrudan

etkileyen solunum ve sindirim gibi sistemlerde önemli bozukluklara yol açtığı için mortalite riski yüksek bir durumdur (Deveci ve ark., 2022).

Cerrahi müdahalenin zamanlaması, herniorafi ile tedavi edilen köpek ve kedilerde ölüm için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Boudricau ve Muir, travmadan sonraki 24 saat içinde veya 1 yıldan sonra yapılan ameliyatlarda mortalite oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Sullivan ve Reid, acil cerrahi müdahalenin tek endikasyonunun toraks içinde genişlemiş mide olduğunu ve diğer tüm etkilenen hayvanların ameliyattan önce 24 ila 48 saat kafes istirahati ve stabilizasyon alması gerektiğini belirtmiştir (Şekil 3) (Boudricau ve Muir, 1987; Sullivan ve Reid, 1990; Gibson ve ark., 2005).



Şekil 3: Operasyon öncesi küvezde oksijen ve sıvı desteği verilmesi.

Eğer hayvan dispneikse, oksijen yüz maskesi, nazal kanül veya oksijen kafesi ile sağlanmalıdır. Hayvanın sternale yatırılması ve ön ekstremitelerinin yükseltilmesi ventilasyona yardımcı olabilir. Orta veya şiddetli plevral efüzyon mevcutsa, torakosentez yapılmalıdır. Hayvan şokta ise sıvı tedavisi ve antibiyotik uygulanmalıdır. Hepatik herniasyonu olan hayvanlarda, anestezi indüksiyonundan önce profilaktik antibiyotik verilmelidir. Hepatik strangülasyon veya vasküler bozulma durumlarında toksinler dolaşıma salınabilir. Bu tür hastaların operasyon öncesinde steroid ile premedikasyonu faydalı olabilir. Tüm travma hastalarında cerrahi öncesinde elektrokardiyogram (EKG) yapılmalıdır (Fossum ve Duprey, 2013; Drobotz ve ark., 2019).

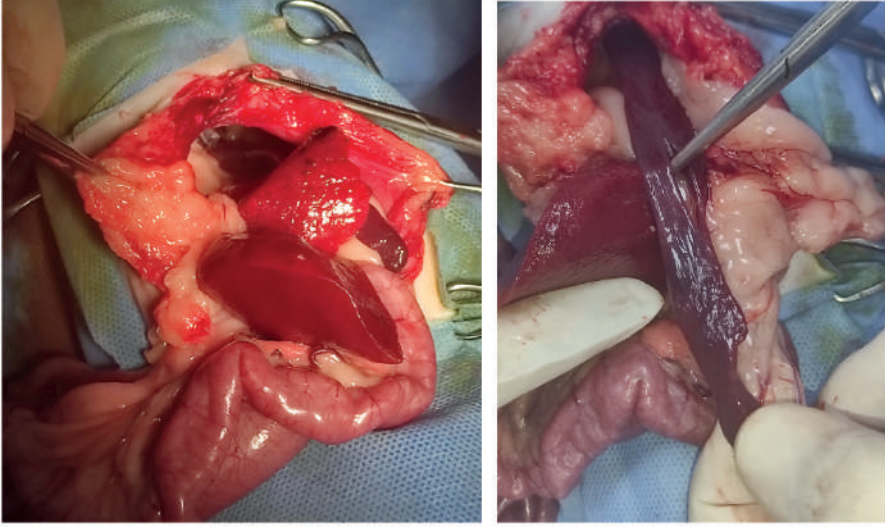
Cerrahi için hayvanın stabil kardiyorespiratuvar durumda olması gerekir. Cerrahi yaklaşım değişiklik gösterir. Sekizinci--dokuzuncu interkostal aralıktan torakotomi, median sternotomi, parakostal laparotomi ya da orta hat laparotomisi yapılabilir (Stokhof, 1986).

İndüksiyondan önce, hastalar preoksijenize edilmeli ve benzodiazepinler ile opioidler kullanılarak premedike edilmelidir. Hızlı etkili bir intravenöz indüksiyon için etomidate, alfaxalone veya propofol kullanılmalı; bu, sorunsuz bir indüksiyonu ve hızlı endotrakeal entübasyonu kolaylaştırır. Reperfüzyon pulmoner ödemi, bu hastalarda hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Cerrahi işlem süresince aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır ve basınç 15–20 cm H₂O'yu aşmamalıdır. Atelektazik akciğer lobları zorla genişletilmemelidir, kendi kendine yavaşça genişlemelerine izin verilmelidir. Cerrahi sırasında bir torakostomi tüpü yerleştirilir ve hastaya iyi ventilasyon sağlarken torasik boşluktaki hava boşaltılır. Kalan pnömotoraks, sonraki 8–12 saat içinde kademeli olarak giderilebilir (Drobatz ve ark., 2019).

Anestezinin sürdürülmesi için inhalasyon anestezikleri kullanılmalıdır. Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalı ve mümkünse yüksek inspiratuvar basınçlardan kaçınılmalıdır. Yeterli ağrı yönetimi, özellikle solunum yetmezliği olan hastalarda önemlidir. Postoperatif dönemde, bu hastaların yavaş ve derin nefes alabilmesi gerekir; ancak ağrısı olan bir hasta hızlı ve yüzeysel nefes alır. Epidural, interkostal sinir blokları, insizyonel lokal blok ve intravenöz opioidler kombinasyon halinde kullanılabilir ve ağrıyı minimize etmeye yardımcı olur (Fossum ve Duprey, 2013).

Diyafram yırtığının onarımı genellikle ventral orta hattın laparotomi ile yapılır. Bazen, toraks içindeki abdomen organlarının geniş yapışıklıklarının kesilmesi gerekiyorsa, kaudal median sternotomi de uygulanır. İdeal olarak, doğru bir median sternotomi yapmak için titreşimli kemik testeresi kullanılmalı ve stabil bir kapatma sağlamak için sekiz şekilli polipropilen (Prolene; Ethicon) kullanılmalıdır. Bazı durumlarda, karın duvarı kaslarının kontraktürü nedeniyle kronik diyafram defektlerinin onarımından sonra linea alba insizyonunu kapatmak zor olabilir. Hayvan, orta hat abdominal insizyon için dorsoline yatırılır (Burton ve White, 1997; Fossum ve Duprey, 2013).

Ventral orta hat abdominal insizyon sonrası abdominal organlar karın boşluğuna geri yerleştirilir (gerekirse diyafram defekti genişletilir) (Şekil 4). Adezyonlar varsa, pnömotoraks veya kanamayı önlemek için dokular torasik yapılardan nazikçe ayrılır. Kronik hernilerde, kapamadan önce defektin kenarı debride edilir. Diyafram defekti basit sürekli dikiş paterni ile kapatılır. Diyafram kaburgalardan ayrılmışsa, ek dayanıklılık için sürekli dikişe bir kaburga dahil edilir. Defekt kapandıktan sonra plevral boşluktaki hava çıkartılır. Sürekli pnömotoraks veya efüzyon olasılığı varsa, göğüs tüpü yerleştirilir (Fossum ve Duprey, 2013).



Şekil 4: Toraksa fıtıklaşan organların çıkarılması.

Hastalar postoperatif dönemde hipoventilasyon açısından izlenmeli ve gerekirse oksijen sağlanmalıdır. Reperfüzyon pulmoner ödem, diyafram hernisi onarımını takiben akciğerin hızlı şekilde yeniden genişlemesiyle ilişkili olabilecek bir komplikasyondur. Postoperatif intravenöz sıvı sağaltımı ve analjezi sağlanmalıdır (Fossum ve Duprey, 2013; Drobotz ve ark., 2019).

Komplikasyonlar hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Bildirilen hayatı tehdit eden postoperatif komplikasyonlar arasında pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner ödem, kardiyak disritmi, hemotoraks, şok, kardiyak arrest ve gastrointestinal ruptur/strangülasyon veya herni ile ilgisiz nedenler yer almaktadır (Drobotz ve ark., 2019).

Kaynakça

- Al-Nakeeb, S. M. (1971). Canine and feline traumatic diaphragmatic hernias. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 159(11), 1422-1427.
- Besalti, O., Pekcan, Z., Caliskan, M., & Aykut, Z. G. (2011). A retrospective study on traumatic diaphragmatic hernias in cats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 58(3), 175-179.
- Boudrieau, R. J., & Muir, W. W. (1987). Pathophysiology of traumatic diaphragmatic hernia in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 379-385.
- Burton, C., & White, R. (1997). Surgical approach to a ruptured diaphragm in the cat. *In Practice*, 19(6), 298-305.
- Yılmaz Deveci, M. Z., Yurtal, Z., İşler, C. T., Emiroğlu, S. B., Alakuş, İ., & Altuğ, M. E. (2022). Herniorrhaphy and surgical outcomes of diaphragmatic hernia in cats. *Slovenian Veterinary Research/Slovenski Veterinarski Zbornik*, 59(1).
- Drobatz, K. J., Hopper, K., Rozanski, E. A., & Silverstein, D. C. (Eds.). (2018). *Textbook of small animal emergency medicine*. John Wiley & Sons.
- Kanay, B. E., Yayla, S., Altan, S., Çatalkaya, E., Saylak, N., Canli, R., & Taşdemir, L. (2024). Traumatic Diaphragmatic Hernia in Cats and Factors Affecting Survival (A Clinical Study with 24 Cats). *Harran University Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*, 13(2), 128-134.
- Fossum, T. W., & Duprey, L. P. (2013). *Small animal surgery*. Elsevier Mosby.
- Gibson, T. W., Brisson, B. A., & Sears, W. (2005). Perioperative survival rates after surgery for diaphragmatic hernia in dogs and cats: 92 cases (1990–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(1), 105-109.
- Hyun, C. (2004). Radiographic diagnosis of diaphragmatic hernia: review of 60 cases in dogs and cats. *Journal of Veterinary Science*, 5(2), 157-162.
- Legallet, C., Thieman Mankin, K., & Selmic, L. E. (2016). Prognostic indicators for perioperative survival after diaphragmatic herniorrhaphy in cats and dogs: 96 cases (2001-2013). *BMC veterinary research*, 13(1), 16.
- Leong, N., Tung, H., Noviana, D., & Lukman, D. W. (2024). Case Study of Traumatic Diaphragmatic Hernia Repair in a Cat at Pet First Veterinary Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. *Acta Veterinaria Indonesiana*, 12(2), 160-167.
- Levine, S. H. (1987). Diaphragmatic hernia. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal Practice*. 17(2), 411-430.
- Magu, S., Agarwal, S., & Singla, S. (2012). Computed tomography in the evaluation of diaphragmatic hernia following blunt trauma. *Indian Journal of Surgery*, 74(4), 288-293.

- Mogicato, G., Cavalerie, R., Daniels-Treffandier, H., Cartiaux, B., Montel, C., Verwaerde, P., & Jourdan, G. (2024). Morphological comparative study of canine and feline diaphragms: Effect of bodyweight, body condition score, gender, age and breed. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 53(3), e13039.
- O'Byrne, K. L., Smalle, T., & Ryan, S. D. (2022). Repair of a delayed, traumatic dorsal diaphragmatic hernia using a single paracostal approach in a dog. *New Zealand Veterinary Journal*, 70(1), 55-62.
- Percira, G. J., Rahal, S. C., Melchert, A., Abibe, R. B., Brandão, C. V. S., Quitzan, J. G., ... & Mamprim, M. J. (2023). Eleven-year retrospective analysis of acquired diaphragmatic hernia in 49 dogs and 48 cats. *The Canadian Veterinary Journal*, 64(2), 149-152.
- Schmiedt, C. W., Tobias, K. M., & Stevenson, M. M. (2003). Traumatic diaphragmatic hernia in cats: 34 cases (1991–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(9), 1237-1240.
- Spattini, G., Rossi, F., Vignoli, M., & Lamb, C. R. (2003). Use of ultrasound to diagnose diaphragmatic rupture in dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44(2), 226-230.
- Stickle, R. L. (1984). Positive-contrast celiography (peritoneocography) for the diagnosis of diaphragmatic hernia in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185(3), 295-298.
- Stokhof, A. A. (1986). Diagnosis and treatment of acquired diaphragmatic hernia by thoracotomy in 49 dogs and 72 cats. *Veterinary Quarterly*, 8(3), 177-183.
- Sullivan, M., & Reid, J. (1990). Management of 60 cases of diaphragmatic rupture. *Journal of Small Animal Practice*, 31(9), 425-430.
- Yaygingül, R., Bozkan, Z., Şen, Z. B., Kurt, B. K., & Belge, A. (2019). Traumatic diaphragmatic hernia in cats: A retrospective study of 15 cases (2016-2017). *Kocatepe Veterinary Journal*, 12(2), 205-212.

Kedi ve Köpeklerde Akut Pankreatit: Klinik Değerlendirme ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

Mahsum Başak¹

Gülşah Akgül²

Özet

Kedi ve köpeklerde akut pankreatit (AP), hafif seyirli olgulardan yaşamı tehdit eden tablolara kadar değişebilen, ekzokrin pankreasta ani gelişen inflamasyonla karakterize önemli bir hastalıktır. Tanıda en büyük güçlükler özgül olmayan klinik bulgular, altın standart bir testin olmayışı ve olgular arası heterojenliktir. Patofizyolojide intra-asiner zimojen aktivasyonu, otofaji bozuklukları ve kalıcı inflamatuvar süreçler merkezi rol oynamakta, ağır olgularda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliği gelişebilmektedir. Klinik bulgular türler arasında farklıdır; köpeklerde kusma, anoreksi ve abdominal ağrı daha yaygındır, kedilerde letarji ve iştahsızlık daha yaygındır, ayrıca triaditis birlikteliği tanıyı zorlaştırır. Tanısal yaklaşımda pankreas spesifik lipaz ölçümleri ve abdominal ultrasonografi birlikte kullanılmalıdır. Tedavi esas olarak destekleyici olup sıvı tedavisi, elektrolit dengesi, analjezi, antiemetikler ve erken enteral beslenme temelinin oluşturur. Köpeklerde düşük yağlı, kedilerde iyi sindirilebilir yüksek proteinli diyetler önerilir. Kortikosteroid ve antibiyotikler yalnızca belirli endikasyonlarda kullanılmalıdır. Son yıllarda CRP, sitokin profilleri ve metabolik parametreler prognostik değer açısından önem kazanmıştır. Kısaca akut pankreatitin yönetiminde erken tanı, yoğun destek tedavisi ve komplikasyonların hızlı kontrolü kritik öneme sahiptir. Yeni biyomarkerler ve klinik skorlamalar, bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

1 Arş. Gör., Siirt üniversitesi, Veteriner fakültesi, mahsum.basak@siirt.edu.tr, 0000-0003-1257-8283

2 Doç. Dr., Siirt üniversitesi, Veteriner fakültesi, gulsahvet@hotmail.com, 0000-0003-4804-6502

1. GİRİŞ

Kedi ve köpeklerde akut pankreatit (AP), pankreasın ekzokrin bölümünde ani başlayan inflamasyonla seyreden ve hafiften, yaşamı tehdit eden tablolara kadar geniş bir şiddet spektrumu gösteren bir hastalıktır. Klinik pratikte en önemli güçlükler; belirtilerin özgül olmaması, tek başına “altın standart” bir testin bulunmaması ve olgular arası heterojenliktir. Son yıllarda yayımlanan derleme ve uzlaşi metinleri, hem tanısal yaklaşımın (özellikle pankreatik lipaz ölçümleri ve abdominal ultrason) hem de klinik yönetimin çerçevesini güncellemiştir (Cridge ve ark., 2021).

AP'nin patofizyolojisinde ortak tema, intra-asiner zimojen aktivasyonu ve bunu izleyen lokal doku hasarı + sistemik inflamatuvar yanıt döngüsüdür. Klasik modelde erken tripsinojen→tripsin aktivasyonu merkezi kabul edilse de, güncel çalışmalar tripsinin her şeyin “sebebi” olmaktan çok bazı yanıtların aracısı olabileceğini, bozulmuş otofaji ve kalıcı inflamasyon gibi süreçlerin de tabloyu sürüklediğini vurgulamaktadır. Bu kaskad ağır olgularda SIRS/MODS ile sonuçlanabilir (Mansfield ve Jones, 2001).

Türler arası sunum farkları klinisyenin tanısal sezgisini doğrudan etkiler. Köpeklerde kusma-anoreksi-abdominal ağrı gibi gastrointestinal belirtiler ön planda iken, kedilerde tablo sıklıkla silik/nonspesifik seyreder (letarji, iştahsızlık, hafif kusma), ayrıca triaditis (pankreatit + kolanjit/kolangiohepatitis + kronik enteropati) birlikteliği tanıyı güçleştirir; hasta popülasyonlarında triaditis prevalansı %~17–39 bildirilmiştir (Forman ve ark., 2021).

Güncel klinik yaklaşımda tanının kilit taşları, (i) pankreatik lipaz immünoaktivitesi (köpek: cPL; kedi: fPL) ile seri/uyumlu ölçümler, (ii) abdominal ultrasonografi bulgularının klinik bağlamda yorumlanması ve (iii) şiddet değerlendirmesidir; bu üçlü, tek tek kusursuz olmasa da birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu artırır (Mitchell ve ark., 2024).

Tedavide odak destekleyici ve semptomatik bakımdadır: hemodinamik stabilizasyon ve elektrolit yönetimi, analjezi ile antiemetik destek ve erken enteral besleme; köpeklerde düşük yağlı, kedilerde iyi sindirilebilir yüksek proteinli diyetler ön plandadır. Altta yatan/çşlik eden nedenlerin tanınması ve yönetimi nüksleri azaltır. Bu bölümün amacı, klinisyene kanıta dayalı, pratik ve adım adım bir yol haritası sunmaktır (Lim ve ark., 2024).

2. KLİNİK BELİRTİLER VE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

2.1. Klinik Belirtiler

Köpeklerde akut pankreatitin klinik tablosu oldukça değişkendir; en yaygın bulgular anoreksi, kusma, letarji, abdominal ağrı ve ishaldir. Klinik bulguların çeşitliliği ve spesifik olmayışı, hastalığın tanısını güçleştiren en önemli faktörlerden biridir (Xenoulis, 2015). Fatal seyirli akut pankreatit olgularının incelendiği 70 köpekte anoreksi, şiddetli abdominal ağrı, kusma ve dehidratasyonun ön planda olduğu; ayrıca laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun sık geliştiği bildirilmiştir (Hess ve ark., 1998). Retrospektif çalışmalar, klinik belirtilerin pankreatik tutulum bölgesine göre de değişebileceğini ortaya koymuştur. Sağ lob, sol lob veya diffüz pankreatik tutulumun farklı klinik tablolarla ilişkili olduğu ve özellikle sol lob tutulumu olan köpeklerde gastrointestinal semptomların daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Lobetti ve ark., 2020). Akut pankreatitli köpeklerde hastalığın şiddetini değerlendirmek için çeşitli klinik skorlamalar geliştirilmiştir. Bu çalışmalarda anoreksi, letarji, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi semptomların yanı sıra taşikardi, hipotermi ve ikterus gibi sistemik bulguların da prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kuzi ve ark., 2020). Kedilerde ise klinik belirtiler çoğunlukla silik ve non-spesifiktir. Kusma ve abdominal ağrı köpeklere göre daha az sıklıkta görülürken; iştahsızlık, letarji ve kilo kaybı en sık bildirilen semptomlardır. Bu durum, pankreatitin kedilerde genellikle kronikleşmeye meyilli olmasıyla ilişkilidir (Xenoulis, 2015).

2.2. Predispozan Faktörler

2.2.1. Diyet ve Beslenme Alışkanlıkları

Yüksek yağlı gıdalarla beslenen köpeklerde pankreatit gelişme riskinin belirgin olarak arttığı deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (James ve ark., 2009; Lem ve ark., 2008).

2.2.2. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar

Diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklar pankreatit için önemli predispozan faktörlerdir. Endokrin hastalıklarla pankreatit arasındaki ilişkinin çift yönlü olabileceği, özellikle diyabetik köpeklerde pankreatitin hem komplikasyon hem de predispozan faktör olabileceği bildirilmiştir (Davison, 2015; Kim ve ark., 2019).

2.2.3. İlaçlar ve Toksinler

Kortikosteroidler, antikonvülzanlar ve bazı kemoterapötik ajanlar pankreatit riskini artıran faktörler arasında sayılmıştır. İnsan tıbbında da benzer bulgulara rastlanmış olup, ilaç ilişkili pankreatit olgularının veteriner hekimlikte de göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (Badalov ve ark., 2007).

2.2.4. Genetik ve Irksal Yatkınlık

Irka özgü predispozisyonun önemli olduğu; özellikle Miniature Schnauzer, Yorkshire Terrier ve Cavalier King Charles Spaniel gibi ırklarda daha yüksek insidans görüldüğü bildirilmiştir. Post-mortem incelemelerde kronik pankreatitin de belirli ırklarda daha sık olduğu vurgulanmaktadır (Watson ve ark., 2010).

3. TANIDA BİYOKİMYA, ULTRASONOGRAFİ VE YENİ BİYOMARKERLER

3.1. Biyokimyasal Bulgular

Akut pankreatitli köpeklerde ve kedilerde rutin biyokimyasal parametreler tanı için spesifik değildir, ancak şüphe uyandırıcı bulgular sağlar. Serum amilaz ve lipaz aktiviteleri uzun yıllardır kullanılan parametreler olmakla birlikte, düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle tanıda güvenilir değildir (Xenoulis, 2015).

Şiddetli olgularda hepatik enzimlerde yükselme, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipokalsemi ve azotemi görülebilir. Özellikle fatal seyirli akut pankreatit olgularında klinikopatolojik değişikliklerin sistemik inflamatuvar yanıtla paralellik gösterdiği bildirilmiştir (Hess ve ark., 1998).

3.2. Pankreas Spesifik Lipaz Testleri

Son yıllarda geliştirilen pankreas spesifik lipaz testleri (Spec cPL, SNAP cPL, VetScan cPL rapid, Precision PSL) tanısal doğruluk açısından devrim niteliğinde olmuştur. Çok merkezli çalışmalarda, Spec cPL ve SNAP cPL testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün diğer biyokimyasal testlerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (McCord ve ark., 2012; Haworth ve ark., 2014; Cridge ve ark., 2018). Bununla birlikte, lipaz aktivitelerinin pankreas dışı hastalıklarda da yükselebileceği bildirilmiştir. DGGR lipaz gibi yeni nesil testlerin pankreas özgüllüğünün sınırlı olduğu ve yorumlanırken dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Lim ve ark., 2020). Ayrıca cPL ile birlikte C-reaktif protein (CRP) ölçümlerinin hastalığın şiddetini ve prognozunu değerlendirmede faydalı olabileceği ortaya konmuştur (Keany ve ark., 2021).

3.3. Ultrasonografi

Abdominal ultrasonografi, pankreatit tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Pankreasın büyümesi, hipokoik parankim, çevresel hiperekoik yağ dokusu ve peritoneal sıvı varlığı pankreatit için tipik ultrason bulgularıdır (Newman ve ark., 2004). Köpeklerde ultrason bulguları ile klinik skorlamalar, cPL testleri ve histopatoloji arasında orta derecede korelasyon olduğu gösterilmiştir (Cridge ve ark., 2020). Ultrasonografik bulguların pankreatik tutulum bölgesine göre değişebileceği de ortaya konmuştur. Sol lob, sağ lob veya diffüz tutulumun farklı klinik ve ultrasonografik paternlerle seyrettiği, bu nedenle değerlendirmede tüm pankreasın dikkatlice incelenmesi gerektiği bildirilmiştir (Lobetti ve ark., 2020). Ayrıca köpeklerde klinik öykü, lipaz aktivitesi ve ultrason bulgularının bir arada değerlendirilmesinin tanısal doğruluğu artırdığı, tek bir yöntemin tek başına yeterli olmayabileceği belirtilmiştir (Hammes ve Kook, 2022).

3.4. Yeni Biyomarkerler

Son yıllarda akut pankreatit tanısında CRP, sitokin profilleri ve yeni biyobelirteçlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Özellikle CRP'nin hastalık şiddetinin takibinde yararlı olduğu; bazı çalışmaların IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin de prognostik değer taşıyabileceğini gösterdiği belirtilmiştir (Kuzi ve ark., 2020; Keany ve ark., 2021). Ayrıca hipertrigliseridemi ve hiperlipidemi gibi metabolik parametrelerin de pankreatit gelişiminde hem predispozan faktör hem de biyokimyasal belirteç olarak değerlendirilebileceği ortaya konmuştur (Kim ve ark., 2019).

4. DESTEKLEYİCİ TEDAVİ VE KOMPLİKASYON YÖNETİMİ

4.1. Sıvı Tedavisi

Akut pankreatitli köpeklerde tedavinin temelini agresif sıvı tedavisi oluşturur. Hipovolemik şok ve dehidratasyonun hızlı düzeltilmesi, pankreasın perfüzyonunu artırarak nekroz ve sistemik komplikasyonların önlenmesine yardımcı olur. Klinik vakaların retrospektif değerlendirmelerinde, sıvı tedavisi uygulanmayan veya geciken köpeklerde mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Hess ve ark., 1998).

4.2. Analjezi

Abdominal ağrı akut pankreatitli olguların önemli bir bulgusudur ve uygun analjezi sağlanmadığında mortalite artabilir. Klinik raporlar, opioid analjeziklerin etkinliğini ortaya koyarken, NSAID'lerin potansiyel

gastrointestinal yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmasını önermektedir (Xenoulis, 2015).

4.3. Beslenme Yönetimi

Geleneksel yaklaşımda pankreatitli hastalarda uzun süreli açlık önerilmiş olsa da, yeni çalışmalar erken enteral beslenmenin mukozal bütünlüğü koruyarak komplikasyonları azalttığını göstermektedir. Köpeklerde düşük yağlı, yüksek sindirilebilir diyetlerle beslenmenin iyileşme sürecini desteklediği vurgulanmıştır (Lem ve ark., 2008; James ve ark., 2009).

4.4. İlaç Tedavisi

Kortikosteroidlerin pankreatit tedavisindeki yeri uzun yıllardır tartışmalıdır. Deneysel ve klinik vakalara dayalı incelemelerde, immünsüpresif dozlarda kortikosteroidlerin hastalığın prognozunu olumsuz etkilemediği; hatta bazı olgularda faydalı olabileceği yönünde kanıtlar vardır (Okanishi ve ark., 2019; Bjørnkjær-Nielsen ve Bjørnvad, 2021). Ayrıca antibiyotikler, yalnızca sekonder bakteriyel enfeksiyon riski veya kanıtı olduğunda kullanılmalıdır. Prospektif çalışmalarda, antibiyotiklerin rutin kullanımının mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Cridge ve ark., 2022).

4.5. Komplikasyon Yönetimi

Akut pankreatit olgularında akut böbrek hasarı, hipokalsemi, DIC (dissemine intravasküler koagülasyon) ve sepsisemi gibi komplikasyonlar sık karşılaşılan durumlardır. Köpeklerde pankreatit ile birlikte akut böbrek hasarı insidansının yüksek olduğu ve bu durumun prognozu olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Gori ve ark., 2019). Histopatolojik incelemeler, özellikle nekrotizan pankreatit olgularında çoklu organ disfonksiyonunun mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (Newman ve ark., 2004; Pratschke ve ark., 2015).

5. SONUÇ

Akut pankreatit, kedi ve köpeklerde klinik olarak sık karşılaşılan fakat tanı ve tedavisi güç bir hastalıktır. Klinik belirtiler çoğu zaman non-spesifik olduğundan, erken tanıda anamnez, fizik muayene ve uygun laboratuvar testlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (Xenoulis, 2015). Biyokimyasal parametrelerin tek başına tanısal değeri sınırlıdır; ancak spesifik pankreatik lipaz testleri (Spec cPL, SNAP cPL) ve abdominal ultrasonografinin birlikte kullanılması tanısal doğruluğu artırmaktadır (McCord ve ark., 2012; Cridge ve ark., 2020). Erken dönemde sıvı tedavisi

ve uygun analjezi sağlanması mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Beslenme yönetiminde düşük yağlı ve yüksek sindirilebilir içerikli diyetler iyileşme sürecini desteklemekte, erken enteral beslenme mukozal bütünlüğü korumaktadır (Lem ve ark., 2008; James ve ark., 2009). Kortikosteroidler ve antibiyotiklerin kullanımı vaka bazında dikkatle değerlendirilmelidir; gereksiz kullanımın faydadan çok zarar verebileceği vurgulanmaktadır (Okanishi ve ark., 2019; Cridge ve ark., 2022). Son yıllarda CRP, inflamatuvar sitokinler ve metabolik belirteçlerin (ör. hiperlipidemi) hem prognoz tayininde hem de hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği gösterilmiştir (Kim ve ark., 2019; Kuzi ve ark., 2020; Keany ve ark., 2021). Tüm veriler değerlendirildiğinde, akut pankreatitin yönetiminde en önemli nokta erken tanı, yoğun destekleyici tedavi ve komplikasyonların hızlıca kontrol altına alınmasıdır. Gelişen tanısal biyomarkerler ve klinik skorlamalar, hastalığın prognozunu daha iyi öngörmeye ve bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

6. Kaynaklar

- Badalov, N., Baradaran, R., Iswara, K., Li, J., Steinberg, W., & Tenner, S. (2007). Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 5(6), 648-661. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.11.023>
- Bjørnkjær-Nielsen, K. A., & Bjørnvad, C. R. (2021). Corticosteroid treatment for acute/acute-on-chronic experimental and naturally occurring pancreatitis in several species: a scoping review to inform possible use in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 63(1), 28.
- Cridge, H., Lim, S. Y., Algül, H., & Steiner, J. M. (2022). New insights into the etiology, risk factors, and pathogenesis of pancreatitis in dogs: potential impacts on clinical practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(3), 847-864. <https://doi.org/10.1111/jvim.16437>
- Cridge, H., MacLeod, A. G., Pachtinger, G. E., Mackin, A. J., Sullivant, A. M., Thomason, J. M., ... & Wills, R. W. (2018). Evaluation of SNAP cPL, Spec cPL, VetScan cPL rapid test, and precision PSL assays for the diagnosis of clinical pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 658-664. <https://doi.org/10.1111/jvim.15039>
- Cridge, H., Sullivant, A. M., Wills, R. W., & Lee, A. M. (2020). Association between abdominal ultrasound findings, the specific canine pancreatic lipase assay, clinical severity indices, and clinical diagnosis in dogs with pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 636-643. <https://doi.org/10.1111/jvim.15693>
- Cridge, H., Twedt, D. C., Marolf, A. J., Sharkey, L. C., & Steiner, J. M. (2021). Advances in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), 2572-2587.
- Davison, L. J. (2015). Diabetes mellitus and pancreatitis—cause or effect?. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 50-59. <https://doi.org/10.1111/jsap.12295>
- Forman, M. A., Steiner, J. M., Armstrong, P. J., Camus, M. S., Gaschen, L., Hill, S. L., ... & Steiger, K. (2021). ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 703-723.
- Gori, E., Lippi, I., Guidi, G., Perondi, F., Pierini, A., & Marchetti, V. (2019). Acute pancreatitis and acute kidney injury in dogs. *The Veterinary Journal*, 245, 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.002>
- Hammes, K., & Kook, P. H. (2022). Effects of medical history and clinical factors on serum lipase activity and ultrasonographic evidence of pancreatitis: analysis of 234 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(3), 935-946. <https://doi.org/10.1111/jvim.16426>
- Haworth, M. D., Hosgood, G., Swindells, K. L., & Mansfield, C. S. (2014). Diagnostic accuracy of the SNAP and Spec canine pancreatic lipase tests

- for pancreatitis in dogs presenting with clinical signs of acute abdominal disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(2), 135-143. <https://doi.org/10.1111/vec.12158>
- Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., Shofer, F. S., & Washabau, R. J. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(5), 665-670. <https://doi.org/10.2460/javma.1998.213.05.665>
- James, F. E., Mansfield, C. S., Steiner, J. M., Williams, D. A., & Robertson, I. D. (2009). Pancreatic response in healthy dogs fed diets of various fat compositions. *American journal of veterinary research*, 70(5), 614-618. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.5.614>
- Kcany, K. M., Fosgate, G. T., Perry, S. M., Stroup, S. T., & Steiner, J. M. (2021). Serum concentrations of canine pancreatic lipase immunoreactivity and C-reactive protein for monitoring disease progression in dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2187-2195. <https://doi.org/10.1111/jvim.16218>
- Kim, H., Kang, J. H., Heo, T. Y., Kang, B. T., Kim, G., Chang, D., ... & Yang, M. P. (2019). Evaluation of hypertriglyceridemia as a mediator between endocrine diseases and pancreatitis in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(2), 92-100. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6791>
- Kuzi, S., Mazor, R., Segev, G., Nivy, R., Mazaki-Tovi, M., Chen, H., ... & Aroch, I. (2020). Prognostic markers and assessment of a previously published clinical severity index in 109 hospitalised dogs with acute presentation of pancreatitis. *Veterinary Record*, 187(2), e13-e13. <https://doi.org/10.1136/vr.105364>
- Lcm, K. Y., Fosgate, G. T., Norby, B., & Steiner, J. M. (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(9), 1425-1431. <https://doi.org/10.2460/javma.233.9.1425>
- Lim, S. Y., Cridge, H., Twedt, D. C., Ohta, H., Nuruki, T., & Steiner, J. M. (2024). Management of acute-onset pancreatitis in dogs: a Narrative Review. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(9), 1231-1240.
- Lim, S. Y., Xenoulis, P. G., Stavroulaki, E. M., Lidbury, J. A., Suchodolski, J. S., Carrière, F., & Steiner, J. M. (2020). The 1, 2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) lipase assay in cats and dogs is not specific for pancreatic lipase. *Veterinary Clinical Pathology*, 49(4), 607-613. <https://doi.org/10.1111/vcp.12906>
- Lobetti, R., Lindquist, E., Frank, J., Ondreka, N., & McLean, J. (2016). a comparison of ultrasonographic and clinical findings in 293 dogs with acute

pancreatitis: different clinical presentation with left limb, right limb, or diffuse involvement of the pancreas: escg-o-12. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 362.

- Mansfield, C. S., & Jones, B. R. (2001). Review of feline pancreatitis part one: the normal feline pancreas, the pathophysiology, classification, prevalence and aetiologies of pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3(3), 117-124.
- McCord, K., Morley, P. S., Armstrong, J., Simpson, K., Rishniw, M., Forman, M. A., ... & Twedt, D. (2012). A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the Spec c PL™ and SNAP® c PL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(4), 888-896. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00951.x>
- Mitchell, L., Wang, S., Lawver, J., & Cridge, H. (2024). Serial monitoring of pancreatic lipase immunoreactivity, C-reactive protein, abdominal ultrasonography, and clinical severity in dogs with suspected pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(2), 987-994. <https://doi.org/10.1111/jvim.17020>
- Newman, S., Steiner, J., Woosley, K., Barton, L., Ruaux, C., & Williams, D. (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 488-493. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02572.x>
- Okanishi, H., Nagata, T., Nakane, S., & Watari, T. (2019). Comparison of initial treatment with and without corticosteroids for suspected acute pancreatitis in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 60(5), 298-304. <https://doi.org/10.1111/jsap.12994>
- Pratschke, K. M., Ryan, J., McAlinden, A., & McLauchlan, G. (2015). Pancreatic surgical biopsy in 24 dogs and 19 cats: postoperative complications and clinical relevance of histological findings. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 60-66. <https://doi.org/10.1111/jsap.12262>
- Watson, P. J., Roulois, A. J. A., Scase, T. J., Irvine, R., & Herrtage, M. E. (2010). Prevalence of hepatic lesions at post-mortem examination in dogs and association with pancreatitis. *Journal of Small Animal Practice*, 51(11), 566-572. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00996.x>
- Xenoulis, P. G. (2015). Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 13-26. <https://doi.org/10.1111/jsap.12274>

Sığırlarda *Pasteurella Multocida* Enfeksiyonlarının Tarihçesi, Etiyolojisi, Epidemiyolojisi, Patogenezi, Patolojisi, Klinik Bulguları, Tanısı ve Tedavisi 8

İkram Selçuk Virdil¹

Berrah Gözegir²

Yavuz Selim Sağlam³

İsmail Bolat⁴

Özet

Pasteurella multocida enfeksiyonları, sığırlarda önemli ekonomik kayıplara neden olan bakteriyel hastalıklar arasındadır. 19. yüzyılın sonlarında ilk kez tanımlanan bu etken, özellikle solunum sistemi hastalıkları ile ilişkilendirilmiş ayrıca bovin respiratuvar hastalık kompleksi içinde zamanla kritik bir rol oynadığı anlaşılmıştır. *P. multocida*, gram negatif olan, fakültatif anaerob özelliği gösteren ve kapsüllü yapıda bulunan bir kokobasildir. Bu bakteri beş kapsül tür (A, B, D, E ve F) ile sınıflandırılmaktadır. En sık tip A ve B sığırlarda izole edilmekte olup bu serotipler hemorajik sepsis ile pnömoni tablolarından sorumlu olmaktadır. IBR), bağışıklık yetmezliği ve de eş zamanlı enfeksiyonlar rol oynamaktadır. IBR, BRSV ve PI3 gibi faktörler yanında bağışıklık durumu önemli rol oynamaktadır.

Bakterinin kapsül yapısı patogeneze fagositozu engeller sayesinde. Lipopolisakaritler de inflamasyonu başlatır doku yıkımına toksinlerle

- 1 Veteriner Hekim, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., selcukvirdil@gmail.com, ORCID ID: 0008-0005-4536-657X
- 2 Araş. Gör., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., berrahgzgr@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-3580-912X
- 3 Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., ysağlam@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-7861-9642
- 4 Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., ismail.bolat@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-1398-7046

katkıda bulunur. Pnömoni, solunum yollarında kolonizasyona sebep olmakta bakteriyemi ise alveoler makrofajların tepkisiz kalmasıyla hemorajik septisemiye sebep olmaktadır. Akciğerlerde patolojik olarak fibrinli, hemorajik ve nekrotik lezyonlar görülmektedir. Klinik bulgular arasında ateş durumu, öksürük hali, depresyon hissi ve iştahsızlık durumu yer almaktadır. Ani ölümler ile birlikte hızlı seyirli olgularda nazal akıntı da görülebilir.

Tanıda bakteriyolojik kültür, serotiplendirme ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır. Direnç sorunları göz önünde bulundurulmalı, tedavide antibiyotikler sayesinde (tetrasiklinler, florokinolonlar, sefalosporinler) etkili olmaktadır. Koruyucu hekimlik alanında aşılama çok temel bir yaklaşımdır. Stres faktörlerinin kontrol edilmesi de bir o kadar önemlidir.

Sonuç olarak *P. multocida* enfeksiyonları, tanı ve kontrolü için multidisipliner bir yaklaşım gerektiren ve patogeneğinde çevresel ayrıca immün faktörlerin rol oynadığı sığırlarda solunum sağlığını tehdit eden önemli bir enfeksiyondur.

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Pasteurella multocida, üç alt türe, beş kapsüler serogruba (A, B, D, E ve F) (Townsend, K. M. ve ark., 2001) ve 16 serotipe sınıflandırılmış patojenik bir Gram-negatif bakteridir. *P. multocida* serogrup A izolatları, sığır nazofaringeal komensalleri, sığır patojenleri ve sığır solunum yolu hastalığından (BRD) yaygın izolatlardır, enzootik neonatal buzağı pnömonisi gibi sendromlarda daha genç sığırları etkileyen solunum yolu hastalıklarında ve yeni sütten kesilmiş, yüksek stresli buzağuların nakliye ateşinde daha yaygın olarak tanımlanır. *P. multocida* ile ilişkili pnömoni gelişimi için ek predispozan faktörler gereklidir. Bu faktörler arasında olumsuz iklim ve diğer çevresel koşullar gibi bağışıklığı baskılayıcı stres faktörleri, hasarlı yem maddeleri ve ani rasyon değişiklikleri gibi olumsuz beslenme koşulları, hayvanların taşınması ve nakliyesi gibi durumlar rol oynar. *P. multocida* A:3, BRD'den izole edilen en yaygın serotiptir (Dabo ve ark., 2007). *Pasteurella multocida* fırsatçı bir patojendir ve yaygın olarak hem evcilleştirilmiş hem de evcil olmayan hayvanların üst solunum yollarında yaşayan dünya çapında ekonomik açıdan önemli birçok hastalığın etkenidir, örneğin enzootik sığır ve koyunlarda bronkopnömoni ve sığırlarda hemorajik septisemiye neden olan önemli bir enfeksiyon kaynağıdır (De Alwis, 1992) ve virülans faktörleri kapsüller, dış membran proteinleri, fimbria ve adhezinler gibi *P. multocida*'nın neden olduğu hastalıkların patogeneğinde önemlidir.

1.2. *Pasteurella multocida*'nın Önemi:

Pasteurella multocida BRD ile ilişkili yaygın etiyolojik ajan olarak kabul edilir. Bu ajan klinik BRD vakalarında üst ve alt solunum yollarında yaygın olsa da, bazıları normal flora olarak da bulunur ve bu da yalnızca üst solunum yollarında bulunmalarının hastalık durumu veya riski açısından mutlaka bilgilendirici olmadığını gösterir (Barnewall ve ark., 2022).

Sığırlarda *P. multocida*, büyük bir ekonomik etkiye sahip sığır solunum yolu hastalığı kompleksinde yer alan önemli bir mikroorganizmadır (Su ve ark. 2020). Sığır solunum yolu hastalığı, ilaç maliyetleri, ölümler, yemle geçen sürenin artmasıyla ilişkili aşırı yem girdileri, satış fiyatlarının düşmesi ve ilişkili işçilik maliyetleri nedeniyle ekonomik kayıplara neden olur. Sığır solunum yolu hastalığı, sığırları hastalığa yatkın hale getiren çok sayıda hayvan, çevre ve yönetim risk faktörüne sahip karmaşık birçok faktörlü durumdur (Cusack, 2023).

2. PASTEURELLA MULTOCIDA'NIN ÖZELLİKLERİ

2.1. Bakterinin Tarihçesi:

Pasteurella multocida, Gram negatif bir bakteri olup 1881'de Louis Pasteur tarafından kümes hayvanı kolerasının etkeni olarak tanımlanmıştır. Pasteur ayrıca, zayıflatılmış suşlarla aşılanmanın koruyucu bağışıklık sağladığını göstermiştir (Pasteur, 1880; 1881). İlk insan enfeksiyonu 1930'da rapor edilmiş, bakteri 1939'da bugünkü adını almıştır (Kapel ve Holm, 1930). Türkiye'de 1959'da zoonoz listesine eklenmiştir (Arashima ve ark., 2005).

Başlangıçta *P. septica* olarak sınıflandırılan bakteri, daha sonra *P. multocida* ismini almıştır (Weber ve ark., 1984; Fajfar Whetstone ve ark., 1995). Günümüzde *Gammaproteobacteria* sınıfında, *Pasteurellaceae* ailesinde yer almaktadır; bu ailede 30'dan fazla bakteri cinsi tanımlanmıştır (Quinn ve ark., 2011; William ve ark., 2022).

2.2. Bakterinin Mikrobiyolojisi ve Morfolojisi

Pasteurella multocida, Gram-negatif, motil olmayan, spor oluşturmeyen, kokoid/çubuk formunda fakültatif anaerob bir bakteridir (Wilson ve ark., 2013). Gram boyamada genellikle tek basil şeklinde görülür, bazen çiftler veya kısa zincirler oluşturur ve bipolar boyanma gösterebilir (von Graevenitz ve ark., 2007).

Bakteri %5 koyun kanlı agar, çikolata veya Mueller-Hinton agarda 37°C'de iyi ürer; MacConkey agarda ise üreme nadirdir (Zbinden, 2015). Koloniler genellikle yuvarlak, gri, düzgün kenarlı ve parlaktır; mukoid veya

mukoid olmayan formlar konak türüne göre değişir (Krause ve ark., 1987). Dört koloni tipi tanımlanmıştır: Mukoid (M), Smooth (S), İridesans (F) ve Rough (R) (Garrity ve ark., 2007).

Biyokimyasal olarak *P. multocida* üreaz negatiftir; oksidaz ve katalaz pozitifdir. Glikoz, sukroz, mannitolü fermente ederken laktoz ve maltozu fermente etmez; diğer şekerlerde varyasyon görülebilir (Quinn ve ark., 2011; Markey ve ark., 2013).

Çevre koşullarına ve güneş ışığına nispeten dayanıklı olmakla birlikte deterjanlara karşı hassastır (Dziva ve ark., 2000; 2001). Hücreler genellikle $0.2-0.4 \times 0.6-2.5 \mu\text{m}$ boyutlarındadır; polisakkarit kapsül virülans açısından önemlidir.

Taksonomik olarak üç alt tür (subsp. *multocida*, *septica*, *gallicida*) tanımlansa da *multocida* ve *gallicida*'nın filogenetik olarak tek soy oluşturduğu bildirilmiştir. Kapsül yapısına göre 5 serogrup (A, B, D, E, F), LPS antijenine göre 16 serotip tanımlanmıştır (Carter, 1955). Ayrıca 14 biyovarin varlığı bildirilmiş, PCR tabanlı yöntemler klasik serotiplendirmeye alternatif olarak öne çıkmıştır (Magyar ve Lax, 2014).

Virülans faktörleri arasında kapsül, LPS, demir bağlayan proteinler ve *Pasteurella multocida* toksini (PMT) bulunur (Wilson ve ark., 2013).

3. ETİYOLOJİ

Pasteurella multocida, Gram negatif, $0.2 \times 1-2 \mu\text{m}$ boyutlarında kokoid veya küçük çomakçıklar şeklinde olup, nadiren filamentöz yapılar halinde bulunabilir. Sporsuz, hareketsiz ve kapsüllü bir bakteri olan *P. multocida*, dokudan hazırlanan sürme preparatlar Giemsa ile boyandığında bipolar boyanma özelliği göstermektedir. Bu bakteri, aerobik veya fakültatif anaerobik olarak büyüyebilir ve optimum olarak 37°C sıcaklık ile pH 7.2–7.8 arasında 24–48 saat içerisinde üreyebilir. Kültür aşamasında izolasyon amacıyla en sık kullanılan besiyerleri arasında Nutrient agar, kanlı agar ve çikolata agar yer almaktadır. Ancak, %5 koyun ya da %10 sığır kanı içeren kanlı agarda *Pasteurella* türlerinin izolasyon şansının anlamlı derecede arttığı rapor edilmiştir (Muhairwa ve ark., 2000; 2001; Dziva ve ark., 2000; 2001).

Pasteurella multocida, sıvı besi yerlerinde bulanıklık ve tortu oluştururken; katı besi yerlerinde genellikle yuvarlak, parlak, düzgün kenarlı ve yaklaşık $1 \mu\text{m}$ çapında grimsi koloniler meydana getirir. Kolonilerin zamanla orta kısımlarında koyu bir saha oluşur ve kanlı agarda hemoliz gözlenmez. Bununla birlikte, *P. multocida*'nın kolonileri, konakçı türüne bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Kanlı agarda mukoid veya mukoid olmayan

koloniler oluşturabildiği bilinmektedir. Mukoid koloniler genellikle sığır, domuz ve tavşanlardan elde edilen pnömonik akciğer lezyonlarından izole edilirken; mukoid olmayan koloniler daha çok kanatlı hayvanlardan elde edilen izolatlarda gözlenmektedir. Ayrıca, V faktörüne bağımlı izolatların da rapor edildiği unutulmamalıdır (Krause ve ark., 1987).

Katı besi yerlerinde dört farklı koloni formu tanımlanmıştır: Mukoid (M) tipi (daha çok kronik olgularda), Smooth (S) tipi, İridesans (F) tipi (genellikle akut olgularda) ve Rough (R) tipi. *P. multocida*'nın koloni yapıları dissosiasyona yatkındır ve bu değişim genellikle $M > S > I > R$ sıralaması şeklinde gerçekleşir. MacConkey agarında ise içeriğindeki safra tuzları nedeniyle üreme göstermez (Garrity ve ark., 2007).

Biyokimyasal özellikleri açısından incelendiğinde, *P. multocida* üreaz negatifken, ornitin dekarboksilaz ve indol testleri pozitifdir. Glikoz, sukroz ve mannitolu fermente edebilirken, laktoz ve maltozu fermente edemez. Ayrıca D-trehaloz, L-arabinoz ve D-ksiloz fermentasyon yetenekleri değişkenlik gösterebilir. Oksidaz ve katalaz reaksiyonlarının pozitif olması, *P. multocida*'nın biyokimyasal tanımlanmasında önemli bir kriterdir. Bu bakteri, çevresel koşullarda ve güneş ışığı altında uzun süre canlı kalabilmektedir ancak deterjanlara karşı oldukça duyarlıdır (Dziva ve ark., 2000; 2001; Quinn ve ark., 2011).

Dünya genelinde çiftlik hayvanlarının yetiştiriciliğinde solunum sistemi hastalıklarının önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir (Yates, 1982; Frank, 1986; Batmaz, 2006). Sığır Solunum Yolu Hastalığı Kompleksi (SSHK), 1800'li yıllara kadar uzanan bir geçmişe sahip olup, günümüzde de yaygın olarak araştırılan hastalık gruplarından biridir. Bu kompleksin en yaygın etkenleri arasında Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida*, Histophilus somni ve Mycoplasma bovis yer almaktadır. Bu bakterilerin, klinik vakalardan izole edilmesi (Welsh ve ark., 2004; Janzen, 1997), aşılama çalışmaları (Ribble ve ark., 1988; O'Connor ve ark., 2001) ve serolojik incelemeler (Martin ve ark., 1989; Booker ve ark., 1999) gibi çeşitli yöntemlerle hastalıkla ilişkisi ortaya konulmuştur. Daha sonraki çalışmalar, *Bibersteinia trehalosi*'nin de bu gruba dahil edildiğini göstermiştir. Genellikle üst solunum yollarında kommensal olarak bulunan bu patojen bakteriler, hayvanların maruz kaldığı stres faktörleri (rutubetli hava, kötü beslenme, kötü bakım koşulları, uzun yolculuklar) ve viral enfeksiyonlar gibi olumsuz koşullar altında hızla çoğalarak akciğerlere ilerleyebilir ve tek başına hastalık oluşturabilirler (Hodgson ve ark., 2005; Confer, 2009).

Pasteurella multocida, sığırların solunum yolu hastalığı kompleksinin en yaygın bakteriyel etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir ve özellikle

enzootik pnömoni ile shipping fever hastalıklarına neden olmaktadır (Dabo ve ark., 2008). Belirlenemeyen etkenlerin neden olduğu sığır solunum yolu hastalığı (BRD) vakaları genellikle ‘shipping fever’ olarak tanımlanmaktadır. Ancak, bu hastalık kompleksinin aynı zamanda enzootik buzağı pnömonisini de içerdiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, solunum yolu hastalıkları, besi sığırlarında özellikle sütten kesim sonrası, nakliyat sırasında veya olumsuz ahır koşullarında ‘shipping fever’ olarak değerlendirilmelidir. Enzootik buzağı pnömonisi (ECP) ile shipping fever arasında belirgin benzerlikler bulunmaktadır. Ancak ECP aslında bir teşhisten ziyade bir tanımlama olarak kabul edilmektedir. Sütten kesimden önceki buzağılarda oluşan solunum sistemi hastalıkları dikkate alındığında, her iki durumu birbirinden ayırt etmek zorlaşmaktadır. Bununla birlikte, sütten kesim öncesi besi danalarında pnömoniye nadiren rastlanmaktadır. ECP, genellikle kapalı alanda yetiştirilen buzağılarda artan solunum sistemi hastalıklarını içermektedir. Belirsiz çevresel koşullar altında yetiştiriciler hastalığı zamanında tespit edemeyebilmektedir. Bu nedenle, veteriner hekimler tarafından doğru tanı konulması oldukça zorlaşmaktadır. Teşhis kriterleri ise genellikle her iki hastalık durumu için benzerlik göstermektedir (Van Donkersgoed ve ark., 1992; Virtala ve ark., 1999; Svensson ve ark., 2006).

Ülkemizde de çiftlik hayvanlarında görülen solunum yolu hastalıkları, ciddi ekonomik kayıplara yol açmaya devam etmektedir. Özellikle sporadik ve enzootik karakterde seyreden Pastörelloz, hayvancılık açısından büyük önem arz etmektedir. Sığırlarda her yaş grubunda görülebilen bu hastalık, koyunlarda ise daha çok sütten kesilmiş kuzularda ortaya çıkmaktadır.

4. EPİDEMİYOLOJİ

4.1. Genel Bilgi

Dünya genelinde çiftlik hayvanlarının yetiştiriciliğinde solunum sistemi hastalıklarının önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir (Yates, 1982; Frank, 1986; Batmaz, 2006). Sığır Solunum Yolu Hastalığı Kompleksi (SSHK), 1800’lü yıllara kadar uzanan bir geçmişe sahip olup, günümüzde de yaygın olarak araştırılan hastalık gruplarından biridir. Bu kompleksin en yaygın etkenleri arasında *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma bovis* yer almaktadır. Bu bakterilerin, klinik vakalardan izole edilmesi (Janzen, 1997; Welsh ve ark., 2004), aşılama çalışmaları (Ribble ve ark., 1988; O’Connor ve ark., 2001) ve serolojik incelemeler (Martin ve ark., 1989; Booker ve ark., 1999) gibi çeşitli yöntemlerle hastalıkla ilişkisi ortaya konulmuştur. Daha sonraki

çalışmalar, *Bibersteinia trehalosi*'nin de bu gruba dahil edildiğini göstermiştir. (Hodgson ve ark., 2005; Confer, 2009;).

4.2. Sığır Popülasyonunda Yayılım

Pasteurella multocida, sığırların solunum yolu hastalığı kompleksinin en yaygın bakteriyel etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir ve özellikle enzootik pnömoni ile shipping fever hastalıklarına neden olmaktadır (Dabo ve ark., 2008). Belirlenemeyen etkenlerin neden olduğu sığır solunum yolu hastalığı (BRD) vakaları genellikle 'shipping fever' olarak tanımlanmaktadır. Ancak, bu hastalık kompleksinin aynı zamanda enzootik buzağı pnömonisini de içerdiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, solunum yolu hastalıkları, besi sığırlarında özellikle sütten kesim sonrası, nakliyat sırasında veya olumsuz ahır koşullarında 'shipping fever' olarak değerlendirilmelidir. Enzootik buzağı pnömonisi (ECP) ile shipping fever arasında belirgin benzerlikler bulunmaktadır. Ancak ECP aslında bir teşhisten ziyade bir tanımlama olarak kabul edilmektedir. Sütten kesimden önceki buzağılarda oluşan solunum sistemi hastalıkları dikkate alındığında, her iki durumu birbirinden ayırt etmek zorlaşmaktadır. Bununla birlikte, sütten kesim öncesi besi danalarında pnömoniyeye nadiren rastlanmaktadır. ECP, genellikle kapalı alanda yetiştirilen buzağılarda artan solunum sistemi hastalıklarını içermektedir. Belirsiz çevresel koşullar altında yetiştiriciler hastalığı zamanında tespit edemeyebilmektedir. Bu nedenle, veteriner hekimler tarafından doğru tanı konulması oldukça zorlaşmaktadır. Teşhis kriterleri ise genellikle her iki hastalık durumu için benzerlik göstermektedir (Van Donkersgoed ve ark., 1992; Virtala ve ark., 1999; Svensson ve ark., 2006). Ülkemizde de çiftlik hayvanlarında görülen solunum yolu hastalıkları, ciddi ekonomik kayıplara yol açmaya devam etmektedir. Özellikle sporadik ve enzootik karakterde seyreden Pastörelloz, hayvancılık açısından büyük önem arz etmektedir. Sığırlarda her yaş grubunda görülebilen bu hastalık, koyunlarda ise daha çok sütten kesilmiş kuzularda ortaya çıkmaktadır.

4.3. Predispozan Faktörler

Genellikle üst solunum yollarında kommensal olarak bulunan bu patojen bakteriler, hayvanların maruz kaldığı stres faktörleri (rutubetli hava, kötü beslenme, kötü bakım koşulları, uzun yolculuklar) ve viral enfeksiyonlar gibi olumsuz koşullar altında hızla çoğalarak akciğerlere ilerleyebilir ve tek başına hastalık oluşturabilirler (Hodgson ve ark., 2005; Confer, 2009).

4.4. Rezarvuar, Taşıyıcılık, Hastalığın Tanımlanması Ve Bulaş

Pasteurella multocida, üst solunum yollarında kommensal bulunabilmesi nedeniyle pnömoni ile ilişkisini göstermek zordur. Tanıda TTW ve BAL gibi yöntemler kullanılmakla birlikte sürü sığırları için pratik değildir. Bakteri primer veya sekonder patojen olabilir; adı “çok sayıda ölüm” anlamına gelir.

Sığırlarda hemorajik septisemi, enzootik pnömoni ve shipping fever; kanatlılarda kolera; domuz ve tavşanlarda atrofik rinit gibi hastalıklara yol açar. Ayrıca insanlarda lokal veya sistemik enfeksiyonlar oluşturabilir (Christensen ve ark., 2005; Wilson ve Ho, 2013). Özellikle su kuşları ve çiftlik hayvanlarında salgınlara neden olurken, domuz, koyun ve keçide daha az yaygındır (Wobeser, 1992). Nesli tehlike altındaki sayga antiloplarında kitlesel ölümler rapor edilmiştir (Kock ve ark., 2018). Nemli çevre koşulları yayılımı artırır; organik maddelerde uzun süre, suda ise bir yıla kadar yaşayabilir (DuYong ve ark., 2020).

Bulaşma genellikle kontamine tükürük, dışkı veya aerosol yoluyla gerçekleşir. Sağlıklı taşıyıcı hayvanlar ana yayılma kaynağıdır. Evcil hayvan ısırıkları sonrası insan enfeksiyonları önemli bir halk sağlığı sorunudur; köpek ısırıkları %85–90, kedi ısırıkları %5–10 oranında görülür. Ancak kedi ısırıklarında enfeksiyon gelişme riski (%50), köpeklere göre (%10–15) daha yüksektir. *P. multocida* bu yaraların en sık etkenidir. Hayvanların deriyi yalamasıyla da bulaşabilir (Magyar ve ark., 2014).

İnsan enfeksiyonları nadir olup genellikle hayvan temasıyla ilişkilidir; gıda zinciri için risk oluşturduğuna dair kanıt yoktur. Bununla birlikte, bazı izolatlarda *Pasteurella multocida* toksini (PMT) bulunması kanserojen potansiyeli açısından önemlidir.

Sığırlarda *P. multocida* serogrup A izolatları BRD, neonatal buzağı pnömonisi ve nakliye ateşinde yaygındır. Özellikle *P. multocida* A:3 en sık izole edilen serotiptir. İzolasyon oranı sağlıklı buzağılarda %20–60, solunum hastalığı olanlarda ise yaklaşık iki kat fazladır (Dabo ve ark., 2007; Angen ve ark., 2009). Nekropside pnömonik akciğerlerden izolasyon, bakterinin nedensel rolünü destekler (Prado ve ark., 2000).

5. PATOGENEZ

5.1. Genel Bigiler

Pasteurella ve *Mannheimia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar genellikle solunum sistemi üzerinden gelişir. Bu bakteriler, üst solunum yollarının doğal florasında bulunabilir ve özellikle bağışıklık sistemi

baskılanmış hayvanlarda çoğalma, patojenite kazanma ve dokulara yayılma eğilimi gösterir. Bu durum sonucunda enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (Quinn ve ark., 2011). Solunum yolu enfeksiyonları genellikle bronko plöropnömoni veya üst solunum yolu hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Örneğin, domuzlarda atrofik rinit ve tavuklarda enfeksiyöz nezle gibi hastalıklar görülebilir. Geviş getiren çiftlik hayvanlarında ise pnömoni veya plöropnömoni en yaygın klinik bulgulardır. Bu tür enfeksiyonlarda, *M. haemolytica* ve *P. multocida*, primer ya da sekonder etken olarak yer alabilmektedir (McMullen ve ark., 2020). Çevresel stres faktörleri (örneğin, nakliye veya sütten kesme), viral enfeksiyonlar ya da diğer bakteriyel enfeksiyonlar (örneğin, *Mycoplasma spp.*) akciğerlerde enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar. Mikroorganizmaların akciğerlere ulaşması durumunda, alveoler epitel ve alt solunum yollarının istilası gerçekleşir. Bu süreçte akciğer yapısı ve fonksiyonları hızla bozulur. Enfeksiyondan kısa bir süre sonra bronş, bronşiyoller ve alveoller içerisine nötrofiller, fibrin, kan ve seroproteinli sıvı sızar. Pulmoner hasarla birlikte bakteriyel toksinler, lökosit ve trombosit aracılı zararlar meydana getirerek akut fibrinöz plöropnömoni oluşumuna neden olur (Quinn ve ark., 2011). Solunum sisteminin silier yapısı ve mukus salgısı, mikroorganizmaların rumene taşınarak mide asidinin etkisiyle inaktive edilmesine yardımcı olur. Ancak çeşitli predispozan faktörler bu eliminasyon mekanizmasını bozduğunda, enfeksiyon riski artar. Bakteriler, dış zar proteinleri (OMP) ve yüzey lipoproteinleri sayesinde bronş epitellerine kolonize olur. Kapsül yapılarının antifagositik özellikleri nedeniyle makrofajlardan kaçarak üst solunum yolundan akciğere geçerler ve pnömoni oluşumuna yol açarlar (Yavrucu, 2008). Geviş getiren hayvanlarda ve kuşlarda *P. multocida* enfeksiyonları genellikle septisemik bir karakterde ilerler. Özellikle serotip B ve E'ye ait *P. multocida* suşlarının Asya, Afrika ve Orta Doğu'da sığır ve mandalarda ciddi bir hastalık olan hemorajik septisemiye neden olduğu rapor edilmiştir. Diğer bölgelerde ise bu enfeksiyonlar daha çok sporadik vakalar şeklinde görülmektedir (Christensen ve ark., 2005).

5.3. Patolojik Durumlar

P. multocida enfeksiyonlarında görülen patolojik durumlar, inkübasyon süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Enfeksiyon, yalın bronkopnömoni şeklinde olabileceği gibi akut fibrinosuppuratif, fibrinli, fibrinopurulent, suppuratif ya da fibrinonekrotik lezyonlar şeklinde de gelişebilir (Dungworth, 1985; Tegtmeyer ve ark., 1999; Mathy ve ark., 2002; Ewers ve ark., 2006; Gagea ve ark., 2006).

M. haemolytica enfeksiyonları genellikle akut kranio-ventral fibrinöz ve fibrinopurulent plöropnömoni olarak ortaya çıkar. Makroskobik

incelemelerde, akciğer kesit yüzeyinin mermerimsi bir yapıda olduğu gözlenir. Akciğer loblarında hemoraji, koagülasyon nekrozu ve gri-kırmızı renk değişimleri belirgindir. Ayrıca interlobüler septumda fibrin bakımından zengin ödem bulunur. Histolojik incelemelerde ise alveollerde nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu ile fibrinli eksüda birikimi tespit edilir (Rice ve ark., 2007; Aitken, 2008).

Pasteurella ve *Mannheimia* türleri, üst solunum yollarının doğal florasında yer almakla birlikte, belirli koşullar altında patojenite kazanarak enfeksiyonlara neden olabilen karmaşık bakterilerdir. *Pasteurella* türleri arasında en patojen olanı *P. multocida* olup, bu bakteri üst solunum yolu florasında kommensal olarak bulunurken, çeşitli faktörlerin etkisiyle patojen hale gelebilir. Ancak kommensal suşlar ile patojen suşlar arasındaki farkların tam olarak anlaşılamadığı belirtilmektedir.

P. multocida, geniş bir konakçı yelpazesinde enfeksiyon oluşturabilir ve bu enfeksiyonlardaki spesifik semptomların çeşitliliği dikkat çekicidir. Yeni doğmuş buzağılar, sütten kesilmiş ve nakliye edilen besi sığırları gibi hayvanlarda görülen zorlu pnömoni vakalarının *P. multocida* kaynaklı olup olmadığını belirlemek, bu patojeni *M. haemolytica* ve *Histophilus somni* gibi diğer bakteriyel patojenlerden ayırt etmek genellikle zordur. Ayrıca, bu patojenlerin çoğunlukla solunum yolu virüsleri ve/veya *Mycoplasma* spp. ile birlikte pnömonik akciğerlerden izole edilmesi, *P. multocida*'nın sığır pnömonilerinde primer patojen olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir (Gagea ve ark., 2006).

P. multocida'nın tek başına deneysel olarak sığır pnömonisi oluşturabilmesi ve doğal pnömoni vakalarında diğer enfeksiyöz ajanlar olmadan izole edilmesi, özellikle genç veya strese maruz kalan sığırlarda primer patojen olabileceğini göstermiştir. Bronkopnömonilerin ani başlangıçlı vakalarının çoğunlukla *P. multocida* kaynaklı olduğu bildirilmektedir. *P. multocida*'nın primer etken olduğu hastalıklar; kanatlı kolerası, sığırlarda hemorajik septisemi, domuz atrofik riniti ve tavşan pastörellozu olarak sıralanabilir. *P. multocida*'nın patogeneze katkıda bulunan faktörler tam olarak anlaşılmamış olsa da, ruminantlarda alt solunum yolu enfeksiyonları, Tip B'nin yol açtığı non-hemorajik septisemi ve farklı kapsül tiplerini içeren sporadik septisemiler gibi enfeksiyonlara önemli ölçüde katılım sağladığı bilinmektedir (Wilkie ve ark., 2012). Bakterinin akciğerlerde oluşturduğu patolojik lezyonlarda genellikle değişken miktarda intra-alveoler hemorajiler meydana gelirken, alveoler lümenlerde nötrofil ve makrofajlar içerisinde *P. multocida* hücreleri ve antijenleri tespit edilmiştir. Fagositlerin fagozomları içinde hayatta

kalabilmesi, bu bakterinin patojenitesine önemli bir katkı sağlamaktadır (Dowling ve ark., 2004).

Bakterinin virülens mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, transpozon mutajenezi, in vivo ekspresyon ve tüm genom sekansı gibi yöntemlerle incelenmiştir. Evrensel olarak *P. multocida* genomlarının tamamında bulunan virülens faktörleri arasında; dış membran proteinlerini kodlayan genler (*ompA*, *ompH* ve *ompW*), demir edinim genleri (*exxB*, *exbD*, *tonB*, *hgbA*, *fur*), tiamin metabolizması genleri (*thpA*, *tiP* ve *tiQ*) ve adezyon/Flp pilus birleştirme genleri (*tadZABCDEFGHI*) yer almaktadır (Boyce ve ark., 2001; Boyce ve ark., 2002; Boyce ve ark., 2004; Boyce ve ark., 2012).

Biyofilm üretimi de *P. multocida*'nın virülensinde önemli bir mekanizmadır. Özellikle sığır solunum yolu hastalıkları üzerinde yapılan çalışmalar, biyofilm oluşumunun bakterinin konakçıda oluşturduğu enfeksiyonları artıran bir faktör olduğunu göstermektedir (Rajagopal ve ark., 2013; Petruzzi ve ark., 2020). Ayrıca Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, sığır solunum yolu hastalığına sahip buzağılarda sadece *P. multocida*'nın izole edilmesi ve serum akut faz proteinlerinin (APPs) konsantrasyonundaki artışın ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nikunen ve ark., 2007). *P. multocida* kaynaklı sığır pnömonisi, özellikle genç süt buzağılarında, süten kesilmiş ve nakliye edilen besi sığırlarında görülen pnömoni vakalarıyla benzer klinik belirtiler gösterebilir. Bu durum, *M. haemolytica* ve *H. somni* gibi diğer sığır patojenleriyle karışmasına neden olarak, tanıyı zorlaştırmaktadır. Dungworth (1985), bronkopnömonilerin daha sık olarak *P. multocida* tarafından meydana getirildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, bu bakterilerin solunum yolu virüsleri ve/veya *Mycoplasma* spp. gibi ajanlarla birlikte akciğerlerden izole edilmesi yaygın bir durumdur (Gagea ve ark., 2006). Bu gözlem, *P. multocida*'nın sığır pnömonisinde birincil patojen olup olmadığı konusunda tartışmalara yol açmıştır.

P. multocida'nın yalnız başına deneysel olarak sığır pnömonisini oluşturabilmesi ve doğal olarak meydana gelen pnömoni vakalarında diğer etkenler olmadan izole edilebilmesi, özellikle genç ya da stres altındaki sığırlarda primer patojen olarak rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. *P. multocida* kaynaklı sığır pnömonilerinde akciğerlerde meydana gelen patolojik değişiklikler, farklı şekillerde tanımlanmıştır. Genellikle bu lezyonlar, diğer enfeksiyöz ajanların varlığından bağımsız olarak karakterize edilmektedir. Tipik olarak, kranioventral bronkopnömoni şeklinde görülmektedir. Lezyonların tipi ve yapısı dikkate alındığında, bronkopnömoninin akut fibrinosüpuratif (Gagea ve ark., 2006), kronik fibrinopürülen ve fibrinonekrotizan (Tegtmeier ve ark., 1999) olarak sınıflandırılabilceği

belirtilmiştir. Ayrıca, fibrinopurulent plörit, ödem, fibrin birikimi ve apse oluşumu sonucunda genişleyen interlobüler septumun da *P. multocida* enfeksiyonlarında gözlenebileceği ifade edilmektedir. İnterlobüler lenfatiklerde de fibrinözden fibrinopürülente kadar değişen eksüdat varlığı gözlenebilir. Büyük nekroz ve apse odakları nadir de olsa bildirilmiştir (Ishiguro ve ark., 2005). Bununla birlikte, doğal olarak gelişen sığır pnömonisi vakalarına yönelik immünohistokimyasal çalışmalar, apselerin *P. multocida*'dan ziyade *M. haemolytica*, *Arcanobacterium pyogenes* veya *M. bovis* gibi diğer patojenlerle daha yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Gagea ve ark., 2006).

5.4. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik bulgular, genellikle bronşlar ve bronşiyollerin içinde, az miktarda fibrinle birlikte nötrofiller, makrofajlar ve nekrotik epitelin biriktiğini göstermektedir. Benzer şekilde, özellikle enfeksiyonun erken dönemlerinde en ciddi etkilenen alanlar olan peribronşiyolar alveoller de eksüdat ile doludur. Akut lezyonlarda, eksüdat yapısının daha yüksek oranda nötrofil ve daha düşük oranda makrofaj içerdiği, buna ek olarak intraalveolar kanamanın da sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir. *P. multocida* antijenlerinin, alveolar lümenlerde ve bu yapılar içindeki nötrofiller ile makrofajlar arasında tespit edildiği bildirilmiştir (Dowling ve ark., 2004).

6. KLİNİK BULGULAR

6.1. Genel Bilgiler

Pasteurella türleri, oldukça geniş bir konakçı yelpazesine sahiptir. Bu patojenler; kanatlarda kolera, sığırlarda solunum yolu kompleksleri, hemorajik septisemi, nakliye ateşi (pastörelloz) ve enzootik pnömoni gibi çeşitli şekillerde bulunabilmektedir. Ayrıca domuzlarda atrofik rinit ve tavşanlarda rinit vakalarında da birincil veya aşırı patojen olarak izole edilebilmektedir (Dziva ve ark., 2008). Bunun yanı sıra, *Pasteurella* türleri kedi ve köpeklerin yayılmaları yoluyla insanlar bulaşabilmektedir (Christensen ve ark., 2005). Ancak gıda yoluyla *P. multocida* enfeksiyonu oluşumuna ilişkin bir çalışma mevcut değildir (Dryden ve ark., 1996). Deneyssel olarak oluşturulan enfeksiyonlarda inkübasyon süresi 6-24 saat iken doğal enfeksiyonlarda bu süre 2-5 gün olarak tanımlanmıştır (Quinn ve ark., 2004). Pnömonik pastörellozis, sığırlarda genellikle bronkopneumoni olarak ortaya çıkarken, 6 ay ve daha küçük buzağılarda enzootik pnömoni şeklinde görülmektedir. Solunum sistemi hastalıkları arasında serogrup A'nın yaygın olduğu tespit edilmiştir. Hemorajik septisemi, özellikle Güneydoğu

Asya'da *P. multocida*'nın serogrup B ve E suşlarıyla sığır, manda ve nadiren diğer türlerde ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Ayrıca geyiklerde de *P. multocida* kaynaklı hemorajik sepsisemilerin meydana geldiği rapor edilmiştir (De Alwis, 1999; Eriksen ve ark. 1999; Davies, 2004; Soike ve ark., 2012).

6.2. Klinik

Pastörellozis, sığır ve mandalarda akut, subakut ve kronik olmak üzere üç farklı biçimde seyredebilir. Akut formda hastalıklar genellikle ani ölümlerle sonuçlandığı için hizmetlerin gözlemlenmesi zordur. Etkilenen hayvanlarda durgunluk ve ilgisizlik görülür. Ödemelerin sulu olduğu süre boyunca devam eden süreçte kanın silinmesi, kaslarda bolluklar, burun kanaması (epistaksis) ve hematüri gibi oluşumlar da ortaya çıkabilir. Subakut formunda ise baş, boğaz ve göğüs bölgelerindeki kayıtları gösteren ödemeler meydana gelir. Bu ödemeler ayrıca anüs, genital organlar, dil, dolgular ve ekler gibi farklı parçalar da görülebilir. Bunlardan asfeksi veya kanlı ishal sonucunda hayatlarını kaybedebilirler. Kronik formda solunum hızlı ve yüzeysel hale gelir ve hayvanın genel durumunda belirgin bir bozulma gözlemlenir. Kuru ve ağırlı ses veren iledir. Burundan önce mukoz yapıda, ilerleyen süreç ise mukopurulent ve kanlı akıntılar gelir. Akciğerlerin oskültasyonunda ise krepatasyon sesleri duyulabilir (De Alwis, 1999).

P. multocida, kapsüler antijen tiplerine göre farklı hayvan türlerinde çeşitli klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Serotip A, özellikle sığırlarda uzun süreli nakliyat sonrasında görülen seyahatlerde (nakliye ateşi), enzootik pnömoni ve mastitise neden olmaktadır (Okay, 2011; Markey ve ark., 2013). Ayrıca bu serotip küçükbaş hayvanlarda mastitis ve plörapnömoni de rol oynamaktadır. Serotip B ve Serotip E, sığır, manda, bizon gibi geviş getiren hayvanlarda epizootik hemorajik sepsisemiye yol açan başlayanların başlangıcıdır (Soike ve ark., 2012). Öte yandan, koyun ve sığırlarda Serotip D ve Serotip F kökenli köken olarak nadir olarak görülmektedir. *M. haemolytica* ise sığırlarda nakli sonrasında kök ateşin bir parçası olup, pnömoni ve hemorajik sepsisemiye neden olabilir. Ayrıca, ergin koyunlarda enzootik pnömoni ve gangrenli mastitis, kuzularda ise sepsisemiye yol açıldığı bildirilmektedir (Christensen ve ark., 2005; Dziva ve ark., 2008).

7. TANI VE AYIRICI TANI

7.1. Ayırıcı Tanı

Pasteurella enfeksiyonlarında görülen klinik belirtiler, etkilenen hayvanların yaşı ve işletmelerdeki hayvan popülasyonuna bağlı olarak

çeşitlilik gösterebilir. Genç hayvanlar genellikle enfeksiyona karşı daha duyarlıdır ve belirtiler daha kolay fark edilirken, laktasyon dönemindeki hayvanlarda süt veriminde ve yem tüketiminde azalma gibi belirtiler daha belirgin hale gelebilir. Bireysel vakalarda, hastalığın yakın takibi ve oskultasyon yöntemiyle solunum sistemindeki değişiklikler izlenebilir. Pnömonik pasteurellozis vakalarında yaygın klinik belirtiler arasında artan solunum hızı, yüksek ateş, solunum güçlüğü ile nazal ve oküler akıntı yer alır. Ancak bu belirtiler tek başına kesin tanı için yeterli değildir. Pasteurellozis, klinik belirtileri açısından birçok enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalıkla karışabilir. Bu hastalıklar arasında kontagiyöz bovine plöyrapnömoni, enfeksiyöz bovine rhinotracheitis, verminöz pnömoni, *Haemophilus somnus* ve *Dictyocaulus viviparus* enfeksiyonları, akciğer apseleri ve aspirasyon pnömonisi bulunmaktadır (Griffin, 1998; Radostitis ve ark., 2007).

7.2. Laboratuvar tanısı

Pasteurella enfeksiyonlarının teşhisinde yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında konvansiyonel kültür teknikleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli moleküler yöntemler ve serolojik analizler bulunmaktadır

7.2.1. Konvansiyonel Tanı

Konvansiyonel yöntemler, etiyolojik etkenin çeşitli besiyerlerinde üretilmesi ve ardından biyokimyasal testler ile tanımlanmasına dayanmaktadır. Pek çok bakteriyel patojenin teşhisinde altın standart olarak kabul edilen kültür yöntemi, zaman alıcı ve zahmetli olmasına rağmen halen en güvenilir tanı aracı olarak değerlendirilmektedir (Dziva ve ark., 2008).

Kültürel analiz için genellikle nazal swap, tonsil svabı, transtrakeal aspirasyon içeriği, bronkoalveolar lavaj ve nekropsi sonrası elde edilen trake, akciğer ve bölgesel lenf nodu dokuları kullanılmaktadır. Ayrıca, kan ve süt örnekleri de değerlendirmeye alınmaktadır. Doku örneklerinden hazırlanan preparatlar Giemsa boyama ile incelenerek *Pasteurella* spp.'nin karakteristik bipolar görüntüleri tanıda yardımcı olmaktadır

Pasteurella spp.'nin izolasyonu genellikle %5 kan (koyun-sığır) ilave edilmiş Kanlı agarda yapılır. Bunun yanı sıra, Çikolata agar, Dextrose Starch agar ve Casein Sucrose Yeast agar gibi çeşitli besiyerleri de kullanılmaktadır (De Alwis, 1999; Garrity ve ark., 2004; Quinn ve ark., 2004). Selektif izolasyon amacıyla bu besiyerlerine klindamisin, neomisin, gentamisin, vankomisin, potasyum tellürit ve amfoterisin gibi antimikrobiyaller ilave edilebilmektedir (Knight ve ark. 1983; Avril ve ark. 1990).

Acrobik koşullarda 37°C'de 24 saatlik inkübasyon sonrasında *P. multocida*, kanlı agarda düzgün, yuvarlak, gri renkli, nonhemolitik mukoid veya nonmukoid koloniler oluşturmaktadır (Dziva ve ark., 2008). *M. haemolytica* ise 1-2 mm çapında, düzgün, grimsi, β -hemolitik S-tipli koloniler oluşturmakta ve laktoz pozitif oldukları için MacConkey agarda küçük, kırmızı koloniler şeklinde görülmektedir.

Kültür sonrası *P. multocida* ve *M. haemolytica*'nın ön tanımlaması, Gram boyama özellikleri, oksidaz ve katalaz reaksiyonları, hemoliz yetenekleri, MacConkey agarda üreme durumu ve çeşitli biyokimyasal testler ile yapılmaktadır (Dziva ve ark., 2008). Identifikasyon kitleri (API 20NE) teşhis için kullanılsa da güvenilirlikleri tartışmalıdır (Samuel ve ark., 2003).

Son yıllarda, fenotipik identifikasyon yöntemlerine dayanan ve hem zaman kazandıran hem de daha güvenilir sonuçlar sunan otomatize identifikasyon sistemleri geliştirilmiştir. BD Phoenix, Vitek 2 ve MicroScan gibi sistemler, pek çok laboratuvar da yaygın olarak kullanılmakta olup Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler ile mayaların identifikasyonunu sağlamakta ve aynı zamanda test edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını belirleyebilmektedir (Abubakr ve ark., 2020).

7.2.2. Serolojik Tanı

Serolojik yöntemler, *Pasteurella* enfeksiyonlarında genellikle enfekte hayvanlar ile portörleri ayırt etmekten ziyade izolatların varyantlarını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. *P. multocida* izolatlarının kapsül tiplerinin tespiti için çabuk lam aglutinasyon testi, indirekt hemaglutinasyon (IHA) (Namioka ve Murata, 1961), counter immunoelectrophoresis (CIE), agar jel immunodiffüzyon (AGID), koaglutinasyon testi ve ELISA gibi çeşitli teknikler uygulanmaktadır (Fillion ve ark., 1985). Ayrıca, bu kapsül tipleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile de tespit edilebilmektedir (Towsened ve ark., 2001).

Pasteurella enfeksiyonlarında doğal antikorların veya aşılama sonrası antikor seviyelerinin belirlenmesinde de serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Özellikle domuzlarda atrofik rinit tanısında ELISA yöntemi yaygın olarak tercih edilmektedir (De Jong, 1999).

7.2.3. Moleküler Tanı

Kültürel yöntemlerin zahmetli, zaman alıcı olması ve izolatların biyokimyasal özelliklerinin değişkenlik göstermesi gibi dezavantajlar; serolojik yöntemlerde ise çapraz reaksiyonların yarattığı sınırlamalar,

Pasteurella enfeksiyonlarının teşhisinde moleküler yöntemlerin kullanılmasını zorunlu hale getirmiştir (Hassan ve ark., 2016; Rawat ve ark., 2019).

P. multocida ve *M. haemolytica* etkenlerinin moleküler tanımlanmasında kullanılan teknikler arasında Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), Restriction endonuclease analysis (REA), Multilokus sekans tiplendirme (MLST), Random-amplified polymorphic DNA (RAPD) ve PCR fingerprint gibi yöntemler yer almaktadır (Dziva ve ark., 2008). Özellikle PCR fingerprint yöntemi, farklı konaklardan izole edilen *P. multocida* suşlarının tanımlanmasında yaygın olarak tercih edilmektedir (Dabo ve ark., 1999; Dziva ve ark., 2004).

PCR yöntemi, türlere özgü koruyucu genlerin in vitro ortamda çoğaltılmasıyla tanı imkânı sunmaktadır (Townsend ve ark., 1998). Kolay uygulanabilirliği, ekonomik oluşu ve yüksek tanısal doğruluğu nedeniyle tercih edilen bu yöntem, solunum sistemi örnekleri, kan, idrar, dışkı gibi çeşitli klinik materyallerden doğrudan tanı sağlayabildiği gibi, bakteri kültürleri ve izolatlarının da tanımlanmasına olanak tanımaktadır (Townsend ve ark., 1998). Ayrıca PCR yöntemi, *P. multocida*'nın kapsüler tiplerini (A, B, D, E, F) belirleyerek alternatif bir tiplendirme aracı olarak da kullanılmaktadır (Townsend ve ark., 2001).

8. TEDAVİ

Pasteurella enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler temel bir rol oynamaktadır. Hızlı, uygun ve doğru bir şekilde uygulanan antibiyotik tedavisi sayesinde bu enfeksiyonlar genellikle kontrol altına alınabilir. *Pasteurella* enfeksiyonlarının yönetiminde sıkça tercih edilen antibiyotik grupları arasında betalaktamlar, tetrasiklinler ve kinolonlar yer alır. Bunun yanı sıra sulfonamid kombinasyonları da tedavi protokollerinde kullanılmaktadır. Ancak *Pasteurella* enfeksiyonları, özellikle *Mycoplasma* türleri gibi çeşitli viral etkenlerle birlikte seyrettiğinde, antibiyotik tedavisinde başarısızlıklar yaşanabilmektedir (Erbaş ve Kaya, 2008). Bu durum, özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde, dokulara iyi nüfuz eden ve geniş bir etki yelpazesine sahip antibiyotiklerin seçilmesini zorunlu kılmaktadır (Erbaş ve Kaya, 2008).

Antimikrobiyal ajanların yanı sıra, *Pasteurella* enfeksiyonlarının tedavisinde öksürüğü hafifletmek amacıyla antitüssif ilaçlar da devreye girebilmektedir. Örneğin, sığırlarda bu amaçla amonyum klorür tercih edilebilir; ancak eksudat veya amfizem varlığında bu tür ilaçların kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (Perino ve Apley, 1999). Tedavi sürecinde bronşlardaki spazmları azaltmak için antihistaminikler, ağrı ve ateşi

kontrol altına almak için nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve bronkodilatörler de kullanılmaktadır (Friton ve ark., 2005). Ek olarak, destekleyici tedavi kapsamında A ve C vitaminlerinin kullanımına özen gösterilmesi önerilmektedir (Güneş ve ark., 2013).

Pasteurella türleri arasında antimikrobiyal direnç, özellikle *M. haemolytica* izolatlarında daha sık gözlemlenmektedir (Katsuda ve ark., 2009). Bu direnç genellikle bakteriyel plazmidler ve transpozonlarla ilişkilendirilmektedir (Klima ve ark., 2010). Hayvan yemlerine profilaksi amacıyla ya da büyümeyi teşvik etmek için kontrolsüz ve uzun süreli antibiyotik eklenmesi, mevcut direnç sorununun en önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Schwarz ve ark., 2004).

9. Kaynakça

- Abubakr, H. S., Iskander, D., & El Shafci, A. A. (2020). *Pasteurella multocida* in cows: identification of the isolates by vitek2 system and detection of toxigenic strains by one-step elisa. *J. Anim. Health Prod*, 9(s1), 121-127.
- Aitken, I. D. (Ed.). (2008). Diseases of sheep. John Wiley & Sons.
- Angen, O., Thomsen, J., Larsen, L. E., Larsen, J., Kokotovic, B., Heegaard, P. M., & Enemark, J. M. (2009). Respiratory disease in calves: microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response. *Veterinary microbiology*, 137(1-2), 165-171.
- Arashima, Y., & Kumasaka, K. (2005). Pasteurellosis as zoonosis. *Internal medicine* (Tokyo, Japan), 44(7), 692-693.
- Avril, J. L., Donnio, P. Y., & Pouedras, P. (1990). Selective medium for *Pasteurella multocida* and its use to detect oropharyngeal carriage in pig breeders. *J Clin Microbiol*, 28, 1438-1440.
- Barnewall, R. J., Marsh, I. B., Williams, T. M., Cusack, P., Sales, N., Galea, F., Szentirmay, A. N., & Quinn, J. C. (2022). Efficiency-corrected PCR quantification for identification of prevalence and load of respiratory disease-causing agents in feedlot cattle. *Australian veterinary journal*, 100(11), 539-549.
- Batmaz, H. (2006). *Pasteurella* pneumonileri ve ekonomik önemi. In. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Sempozyumu, Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 58-64.
- Booker, C. W., Guichon, P. T., Jim, G. K., Schunicht, O. C., Harland, R. J., & Morley, P. S. (1999). Seroepidemiology of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. *The Canadian Veterinary Journal*, 40(1), 40.
- Boyce, J. D., & Adler, B. (2000). The capsule is a virulence determinant in the pathogenesis of *Pasteurella multocida* M1404 (B: 2). *Infection and immunity*, 68(6), 3463-3468.
- Boyce, J. D., Cullen, P. A., Nguyen, V., Wilkie, I., & Adler, B. (2006). Analysis of the *Pasteurella multocida* outer membrane sub-proteome and its response to the in vivo environment of the natural host. *Proteomics*, 6(3), 870-880.
- Boyce, J. D., Seemann, T., Adler, B., & Harper, M. (2012). Pathogenomics of *Pasteurella multocida*. *Molecular Biology, Toxins and Infection*, 23-38.
- Boyce, J. D., Wilkie, I., Harper, M., Paustian, M. L., Kapur, V., & Adler, B. (2002). Genomic scale analysis of *Pasteurella multocida* gene expression during growth within the natural chicken host. *Infection and immunity*, 70(12), 6871-6879.

- Boyce, J. D., Wilkie, I., Harper, M., Paustian, M. L., Kapur, V., & Adler, B. (2004). Genomic-scale analysis of *Pasteurella multocida* gene expression during growth within liver tissue of chickens with fowl cholera. *Microbes and infection*, 6(3), 290-298.
- Carroll, J. A., & Forsberg, N. E. (2007). Influence of stress and nutrition on cattle immunity. The Veterinary clinics of North America. *Food animal practice*, 23(1), 105-149.
- Charbon. C R Trav Congr Int Dir Agronom session de Versailles 151-162.
- Christensen, H., Bisgaard, M., Angen, Q., Frederiksen, W., & Olsen, J. E., (2005). Characterization of sucrose-negative *Pasteurella multocida* variants, including isolates from large-cat bite wounds. *Journal of clinical microbiology*, 43(1), 259-270.
- Christensen, H., Bisgaard, M., Angen, Ø., Frederiksen, W., & Olsen, J. E. (2005). Characterization of sucrose-negative *Pasteurella multocida* variants, including isolates from large-cat bite wounds. *Journal of clinical microbiology*, 43(1), 259-270.
- Christensen, H., Bisgaard, M., Angen, Ø., Frederiksen, W., & Olsen, J. E. (2005). Characterization of sucrose-negative *Pasteurella multocida* variants, including isolates from large-cat bite wounds. *Journal of clinical microbiology*, 43(1), 259-270.
- Confer, A. W. (2009). Update on bacterial pathogenesis in BRD. *Animal Health Research Reviews*, 10(2), 145-148.
- Cusack, P. (2023). Evaluation of practices used to reduce the incidence of bovine respiratory disease in Australian feedlots (to November 2021). *Australian veterinary journal*, 101(6), 230-247.
- Dabo, S., Confer, A. W., Montelongo, M., & Lu, Y. S. (1999). Characterization of rabbit *Pasteurella multocida* isolates by use of whole-cell, outer-membrane, and polymerase chain reaction typing. *Lab Anim Sci*, 49, 551-559.
- Dabo, S. M., Confer, A., Montelongo, M., York, P., & Wyckoff III, J. H. (2008). Vaccination with *Pasteurella multocida* recombinant OmpA induces strong but non-protective and deleterious Th2-type immune response in mice. *Vaccine*, 26(34), 4345-4351.
- Dabo, S. M., Taylor, J. D., & Confer, A. W. (2007). *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Animal health research reviews*, 8(2), 129-150.
- Davies, R. L., MacCorquodale, R., & Reilly, S. (2004). Characterisation of bovine strains of *Pasteurella multocida* and comparison with isolates of avian, ovine and porcine origin. *Veterinary microbiology*, 99(2), 145-158.
- DE ALVIS, M.C.L. (1999). Haemorrhagic septicaemia. Australian Centre for International Agricultural Research. ACIAR Monograph, Australia. 1-141.

- De Alwis, M. C. (1992). Haemorrhagic septicaemia--a general review. *The British veterinary journal*, 148(2), 99–112.
- De Jong, M. F. (1999). Progressive and nonprogressive atrophic rhinitis. Straw BE, D'allaire S, Mengeling WL, Taylor DJ. Diseases of Swine. Iowa State University Press, Iowa. Pp: 355-384.
- Desem, M. I., Handharyani, E., Setiyono, A., Safika, S., Subekti, D. T., & Ekawasti, F. (2023). Morphology, biochemical, and molecular characterization of *Pasteurella multocida* causing hemorrhagic septicemia in Indonesia. *Veterinary medicine international*, 2023, 7778707.
- Dowling, A., Hodgson, J. C., Dagleish, M. P., Eckersall, P. D., & Sales, J. (2004). Pathophysiological and immune cell responses in calves prior to and following lung challenge with formalin-killed *Pasteurella multocida* biotype A: 3 and protection studies involving subsequent homologous live challenge. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 100(3-4), 197-207.
- Dryden, M., & Dalglish, D. (1996). *Pasteurella multocida* from a dog causing Ludwig's angina. *The Lancet*, 347(8994):123.
- Du, C. H., Huang, Y., Jiang, J. F., Gao, Z. H., Jia, N., Yang, S., ... & Cao, W. C. (2020). A large-scale fatal outbreak of *Pasteurella multocida* among wild rodents in southwestern China. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, 2(2), 91-98.
- Duff, G. C., & Galycan, M. L. (2007). Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. *Journal of animal science*, 85(3), 823–840.
- Dungworth, D. C. (1985). The respiratory system, in 'Pathology of Domestic Animals'. Editor, Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, Pp: 448-489, Academic Press, Orlando.
- Dziva, F., Christensen, H., Van Leengoed, L. A. M. G., Mohan, K., & Olsen, J. E. (2004). Differentiation of *Pasteurella multocida* isolates from cases of atrophic rhinitis in pigs from Zimbabwe by RAPD and ribotyping. *Veterinary microbiology*, 102(1-2), 117-122.
- Dziva, F., Muhairwa, A. P., Bisgaard, M., & Christensen, H. (2008). Diagnostic and typing options for investigating diseases associated with *Pasteurella multocida*. *Veterinary microbiology*, 128(1-2), 1-22.
- Dziva, F., Christensen, H., Olsen, J. E., & Mohan, K. (2001). Random amplification of polymorphic DNA and phenotypic typing of Zimbabwean isolates of *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology*, 82(4), 361-372.
- Dziva, F., Mohan, K., & Pawandiwa, A. (2000). Capsular serogroups of *Pasteurella multocida* isolated from animals in Zimbabwe. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 67(4), 225-228.

- Erbaş, G., & Kaya, O. (2008). Aydın ve İzmir bölgesindeki sığırlardan *Pasteurella multocida*'nın izolasyonu, tiplendirilmesi ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 30, 7-14.
- Eriksen, L., Aalbæk, B., Leifsson, P. S., Basse, A., Christiansen, T., Eriksen, E., & Rimler, R. B. (1999). Hemorrhagic septicemia in fallow deer (*Dama dama*) caused by *Pasteurella multocida multocida*. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 285-292.
- Ewers, C. (2006). Molecular epidemiologic analyses of bacteria of the genera *Pasteurella* and *Mannheimia* to establish valid diagnostic tools based on Multiplex polymerase chain reactions (Doctoral dissertation, Dissertation, Freie Universität Berlin).
- Fajfar-Whetstone, C. J., Coleman, L., Biggs, D. R., & Fox, B. C. (1995). *Pasteurella multocida* septicemia and subsequent *Pasteurella dagmatis* septicemia in a diabetic patient. *Journal of clinical microbiology*, 33(1), 202-204.
- Frank, G. (1989). Pasteurellosis of cattle. *Pasteurella* and pasteurellosis, 197-222.
- Frank, G. H. (1986). The role of *Pasteurella haemolytica* in the bovine respiratory disease complex. *Veterinary Medicine*, 22-31.
- Friton, G. M., Cajal, C., & Ramirez-Romero, R. (2005). Long-term effects of meloxicam in the treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Veterinary record*, 156(25), 809-811.
- Fuller, T. E., Kennedy, M. J., & Lowery, D. E. (2000). Identification of *Pasteurella multocida* virulence genes in a septicemic mouse model using signature-tagged mutagenesis. *Microbial pathogenesis*, 29(1), 25-38.
- Gagea, M. I., Bateman, K. G., Van Dreumel, T., McEwen, B. J., Carman, S., Archambault, M., ... & Caswell, J. L. (2006). Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(1), 18-28.
- Ganesan, S., Comstock, A. T., & Sajjan, U. S. (2013). Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue barriers*, 1(4), c24997.
- Garrity GM, Brenner DJ, Krieg NR, Staley JR. *Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology*, Vol., 2 The Proteobacteria, Part B. The Gammaproteobacteria, 2004.
- Garrity, G. (2007). *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology: Volume 2: The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria (Vol. 2)*. Springer Science & Business Media.
- Griffin, D. (1998). Feedlot diseases. *Veterinary clinics of North America: Food Animal Practice*, 14, 199-231.
- Güneş, V., Onmaz, A. C., & Ulusan, M. (2013). Neonatal buzağların solunum sistemi hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 4(1), 86-94.

- Hassan, G. M., El-Feky, Z. A., Eissa, E. A., & Teleb, A. A. (2016). Rapid diagnosis of virulent *Pasteurella multocida* isolated from farm animals with clinical manifestation of pneumonia respiratory infection using 16S rDNA and KMT1 gene. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6(1), 21-26.
- Hodgson, P. D., Aich, P., Manuja, A., Hokamp, K., Roche, F. M., Brinkman, F. S. L., ... & Griebel, P. J. (2005). Effect of stress on viral-bacterial synergy in bovine respiratory disease: novel mechanisms to regulate inflammation. *Comparative and functional genomics*, 6(4), 244-250.
- Hunt, M. L., Adler, B., & Townsend, K. M. (2000). The molecular biology of *Pasteurella multocida*. *Veterinary microbiology*, 72(1-2), 3-25.
- Ishiguro, K., Kitajima, T., Kubota, S., Amimoto, K., Oda, K., Fukuyama, S., & Shimizu, Y. (2005). Experimental infection of calves with *Pasteurella multocida* serovar A: 3 isolated in Japan. *Journal of veterinary medical science*, 67(8), 817-819.
- Janzen, E. D. (1997). The role of *Haemophilus somnus* in bovine respiratory disease (BRD). *The Bovine Practitioner*, 39-45.
- Klima, C. L., Holman, D. B., Cook, S. R., Conrad, C. C., Ralston, B. J., Allan, N., ... & McAllister, T. A. (2020). Multidrug resistance in *Pasteurellaceae* associated with bovine respiratory disease mortalities in North America from 2011 to 2016. *Frontiers in microbiology*, 11, 606438.
- Knight, D. P., Paine, J. E., & Speller, D. C. (1983). A selective medium for *Pasteurella multocida* and its use with animal and human specimens. *Journal of Clinical Pathology*, 36(5), 591-594.
- Kock, R. A., Orynbayev, M., Robinson, S., Zuther, S., Singh, N. J., Beauvais, W., ... & Milner-Gulland, E. J. (2018). Saigas on the brink: Multidisciplinary analysis of the factors influencing mass mortality events. *Science advances*, 4(1), 2314.
- Koneman's Color Atlas And Textbook Of Diagnostic Microbiology. (6. Edition). Lippincott Williams & Wilkins. Chepter 8. Pp: 459-46, 2006.
- Krause, T. H., Bertschinger, H. U., Corboz, L., & Mutters, R. (1987). V-factor dependent strains of *Pasteurella multocida* subsp. *multocida*. Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology, 266(1-2), 255-260.
- Linden, S. K., Sutton, P., Karlsson, N. G., Korolik, V., & McGuckin, M. A. (2008). Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal immunology*, 1(3), 183-197.
- Magyar, T., & Lax, A. (2014). Bacteria: *Pasteurella multocida*. *Encyclopedia of Food Safety*, 476-479.
- Martin, S. W., Bateman, K. G., Shewen, P. E., Rosendal, S., & Bohac, J. E. (1989). The frequency, distribution and effects of antibodies, to seven

- putative respiratory pathogens, on respiratory disease and weight gain in feedlot calves in Ontario. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 53(3), 355.
- Mathy, N. L., Mathy, J. P., Lee, R. P., Walker, J., Lofthouse, S., & Meeusen, E. N. T. (2002). Pathological and immunological changes after challenge infection with *Pasteurella multocida* in naive and immunized calves. *Veterinary immunology and immunopathology*, 85(3-4), 179-188.
- McDaneld, T. G., Kuehn, L. A., & Keele, J. W. (2018). Evaluating the microbiome of two sampling locations in the nasal cavity of cattle with bovine respiratory disease complex (BRDC). *Journal of animal science*, 96(4), 1281-1287.
- McMullen, C., Alexander, T. W., Léguillette, R., Workentine, M., & Timsit, E. (2020). Topography of the respiratory tract bacterial microbiota in cattle. *Microbiome*, 8, 1-15.
- Mosier, D. A. (1997). Bacterial pneumonia, *Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice*, 13, 483-493.
- Muhairwa, A. P., Christensen, J. P., & Bisgaard, M. (2000). Investigations on the carrier rate of *Pasteurella multocida* in healthy commercial poultry flocks and flocks affected by fowl cholera. *Avian pathology*, 29(2), 133-142.
- Muhairwa, A. P., Christensen, J. P., & Bisgaard, M. (2001). Relationships among *Pasteurellaceae* isolated from free ranging chickens and their animal contacts as determined by quantitative phenotyping, ribotyping and REA-typing. *Veterinary microbiology*, 78(2), 119-137.
- Mutters, R., Ihm, P., Pohl, S., Frederiksen, W., & Mannheim, W. (1985). Reclassification of the genus *Pasteurella* Trevisan 1887 on the basis of deoxyribonucleic acid homology, with proposals for the new species *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella stomatis*, *Pasteurella anatis*, and *Pasteurella langaa*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 35(3), 309-322.
- Namioka, M., & Murat, S. (1961). Serological studies on *Pasteurella multocida* I: A simplified method for capsular typing of the organisms. *Cornell Vet*, 51, 498-507.
- Nikunen, S., Härtel, H., Orro, T., Neuvonen, E., Tanskanen, R., Kivelä, S. L., ... & Soveri, T. (2007). Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 30(3), 143-151.
- O'Connor, A., Martin, S. W., Nagy, E., Menzies, P., & Harland, R. (2001). The relationship between the occurrence of undifferentiated bovine respiratory disease and titer changes to bovine coronavirus and bovine viral diarrhea virus in 3 Ontario feedlots. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 65(3), 137.

- Ogunnariwo, J. A., & Schryvers, A.B. (2001). Characterization of a novel transferrin receptor in bovine strains of *Pasteurella multocida*. *J Bacteriol*, 183, 890–896.
- Okay, S. (2011). Development of recombinant vaccines composed of plpe and ompH from *Pasteurella multocida* A: 3.
- Pasteur, L. (1880) De l'att'enuation du virus du chol'era des poules. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 91, 673-680.
- Pasteur L (1881) Sur les virus-vaccins du chol'era des poules et du
- Perino, L. J, Apley, M. (1999). Bovine Respiratory Disease, In: Current Veterinary Therapy 4: Food Animal Practice, Edit. RA Smith, WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Petruzzi, B., Dickerman, A., Lahmers, K., Scarratt, W. K., & Inzana, T. J. (2020). Polymicrobial biofilm interaction between *Histophilus somni* and *Pasteurella multocida*. *Frontiers in microbiology*, 11, 1561.
- Prado, M. E., Prado, T. M., Payton, M., & Confer, A. W. (2006). Maternally and naturally acquired antibodies to *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* in beef calves. *Veterinary immunology and immunopathology*, 111(3-4), 301–307.
- Praveena, P. E., Periasamy, S., Kumar, A. A., & Singh, N. (2014). Pathology of experimental infection by *Pasteurella multocida* serotype A: 1 in buffalo calves. *Veterinary pathology*, 51(6), 1109-1112.
- Quinn, P. J., Markey, B. K., Carter, M. E., Donnelly, W. J., & Leonard, F. C. (2004). *Veterinary Microbiology and Microbial Diseases*. Blackwell, UK.
- Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., Fitzpatrick, E. S., Fanning, S., & Hartigan, P. J. (2011). *Pasteurella* species, *Mannheimia haemolytica* and *Bibersteinia trehalosi*. *Veterinary microbiology and microbial disease*, 300-308.
- Radostitis OM, Gay CC, Constable PD, Hinch Cliff KW. Veterinary Medicine. A Text Book of the Disease of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. 10 edition, Saunders, London, Pp: 921-935, 2007.
- Rajagopal, R., Nair, G. K., Mini, M., Joseph, L., Saseendranath, M. R., & John, K. (2013). Biofilm formation of *Pasteurella multocida* on bentonite clay. *Iranian Journal of Microbiology*, 5(2), 120.
- Rawat, N., Gilhare, V. R., Kushwaha, K. K., Hattimare, D. D., Khan, F. F., Shende, R. K., & Jolhe, D. K. (2019). Isolation and molecular characterization of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* associated with pneumonia of goats in Chhattisgarh. *Veterinary World*, 12(2), 331-336.
- Ribble, C. S., Jim, G. K., & Janzen, E. D. (1988). Efficacy of immunization of feedlot calves with a commercial *Haemophilus somnus* bacterin. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 52(2), 191.

- Rice, J. A., Carrasco-Medina, L., Hodgins, D. C., & Shewen, P. E. (2007). *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Animal Health Research Reviews*, 8(2), 117-128.
- Samuel, M. D., Shaddock, D. J., Goldberg, D. R., & Johnson, W. P. (2003). Comparison of methods to detect *Pasteurella multocida* in carrier waterfowl. *Journal of Wildlife Diseases*, 39(1), 125-135.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., & Cloeckert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS microbiology reviews*, 28(5), 519-542.
- Soike, D., Schulze, C., Kutzer, P., Ewert, B., van der Grinten, E., Schliephake, A., ... & Rau, J. (2012). Acute pasteurellosis in fallow deer, cattle and pigs in a region of Eastern Germany. *Berliner Und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 125(3-4), 122-128.
- Srikumaran, S., Kelling, C. L., & Ambagala, A. (2007). Immune evasion by pathogens of bovine respiratory disease complex. *Animal health research reviews*, 8(2), 215-229.
- Su, A., Tong, J., Fu, Y., Müller, S., Weldearegay, Y. B., Becher, P., Valentin-Weigand, P., Meens, J., & Herrler, G. (2020). Infection of bovine well-differentiated airway epithelial cells by *Pasteurella multocida*: actions and counteractions in the bacteria-host interactions. *Veterinary research*, 51(1), 140.
- Svensson, C., Hultgren, J., & Oltenacu, P. A. (2006). Morbidity in 3–7-month-old dairy calves in south-western Sweden, and risk factors for diarrhoea and respiratory disease. *Preventive Veterinary Medicine*, 74(2-3), 162-179.
- Tegtmeier, C., Uttenthal, A. A., Friis, N. F., Jensen, N. E., & Jensen, H. E. (1999). Pathological and microbiological studies on pneumonic lungs from Danish calves. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 46(10), 693-700.
- Townsend, K. M., Frost, A. J., Lee, C. W., Papadimitriou, J. M., & Dawkins, H. J. (1998). Development of PCR assays for species-and type-specific identification of *Pasteurella multocida* isolates. *Journal of clinical microbiology*, 36(4), 1096-1100.
- Townsend, K. M., Boyce, J. D., Chung, J. Y., Frost, A. J., & Adler, B. (2001). Genetic organization of *Pasteurella multocida* cap Loci and development of a multiplex capsular PCR typing system. *Journal of clinical microbiology*, 39(3), 924-929.
- Van Donkersgoed, J. (1992). Meta-analysis of field trials of antimicrobial mass medication for prophylaxis of bovine respiratory disease in feedlot cattle. *The Canadian Veterinary Journal*, 33(12), 786.
- Virtala, A. M., Gröhn, Y. T., Mechor, G. D., & Erb, H. N. (1999). The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease

- in heifers during the first 3 months of life. *Preventive veterinary medicine*, 39(1), 25-37.
- von Graevenitz, A., Zbinden, R., Mutters, R. *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Kingella*, *Pasteurella* ve diğer titiz veya nadiren karşılaşılan Gram-negatif çubuklar. İçinde: Klinik Mikrobiyoloji El Kitabı, 9. Baskı, Murray PR (Ed), Amerikan Mikrobiyoloji Derneği, Washington, DC 2007. s.621).
- Weber, D. J., Wolfson, J. S., Swartz, M. N., & Hooper, D. C. (1984). *Pasteurella multocida* infections. Report of 34 cases and review of the literature. *Medicine*, 63(3), 133–154.
- Welsh, R. D., Dye, L. B., Payton, M. E., & Confer, A. W. (2004). Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens from bovine pneumonia: 1994–2002. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16(5), 426-431.
- Wilkie, I. W., Harper, M., Boyce, J. D., & Adler, B. (2012). *Pasteurella multocida*: diseases and pathogenesis. *Pasteurella multocida: Molecular Biology, Toxins and Infection*, 1-22.
- Wilson, B. A., & Ho, M. (2013). *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clinical microbiology reviews*, 26(3), 631–655.
- Wobeser, G. (1992). Avian cholera and waterfowl biology. *Journal of Wildlife Diseases*, 28(4), 674-682.
- Wu, N. H., Yang, W., Beinke, A., Dijkman, R., Matrosovich, M., Baumgärtner, W., Thiel, V., Valentin-Weigand, P., Meng, F., & Herrler, G. (2016). The differentiated airway epithelium infected by influenza viruses maintains the barrier function despite a dramatic loss of ciliated cells. *Scientific reports*, 6, 39668.
- Yates, W. D. (1982). A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 46(3), 225.

Veteriner Hekimlikte Temel ve Klinik Çalışmalar-I

Editörler:

Doç. Dr. Ali GÜLAYDIN

Dr. Öğr. Üyesi Muazzez YEŞİLYURT

Dr. Öğr. Üyesi Onur YILDIRIM