



# TÜRK VETERİNER HEKİMLERİ BİRLİĞİ DERGİSİ



Dünya Veteriner Hekimleri Günü Kutlamaları - 2016



Demokrasi Şehidi  
Veteriner Hekim Ramazan KONUŞ



FVE Genel Kurulu - Belçika



# Tam 10 yıldır, tarımın sigortasıyız.



Sistem'in başlangıcından itibaren tüm tarım sigortası branşlarında, **5.9 Milyon** adet poliçe düzenlenmiş olup, sigortalı üreticilerden toplanan **1.7 Milyar TL** prim karşılığında, **2.3 Milyar TL**'nin üzerinde hasar ödemesi gerçekleştirilmiştir.

\* 31.12.2015 tarihi itibarıyla alınan verilerdir.



TARSiM **EXPO** sponsorudur.

tarsim.gov.tr | 444 82 77



**TARSiM**<sup>®</sup>  
TARIM SİGORTALARI HAVUZU



/tarim.sigortalari



@tarim\_sigortasi



/tarim\_sigortasi



/TARSiM



/Tarım Sigortaları Havuzu



/Tarım Sigortaları Havuzu

En İyileri  
Her Zaman  
Ata Fen Sunar...

**Ata Fen**  
Veteriner Malzeme Pazarlama Sanayi Ticaret Anonim Şirketi

**Besleme**



**Etçi Sığırırkı  
Belçika Mavisi**

**PARFAIT**

*World-Wide Sires*



**BOYNUZSUZ  
AMERİKAN  
SİMMENTAL  
BOGA SPERMASI**

**HAWKEYE**

*World-Wide Sires*



**WHITELIGHTNING ET**

*World-Wide Sires*

**WWS / TURKEY**

OSB Mahallesi 21 Sokak No: 7/A Kemalpaşa/İZMİR

Tel: 0 232 877 21 61 (Pbx) • Faks: 0 232 877 20 43 • info@atafen.com.tr • www.atafen.com.tr

İnek mastitisine karşı  
EMA'da ruhsatlı  
(Avrupa İlaç Ajansı)

**1** İLK  
AŞI

# STARTVAC®

*E. coli*, koliformlar, *S. aureus* ve koagülaz-negatif stafilocoklara karşı inaktif aşı

## Mastitis Mücadelesinde Yeni Çağ

- 1** *S. aureus*, CNS\*, *E. coli* ve koliformlara karşı koruma
- 2** İnek mastitislerine karşı **EMA**'da ruhsatlı ilk ve tek aşı
- 3** 30 AB ülkesinde aynı anda ruhsat alan ilk ve tek mastitis aşısı
- 4** CNS\*'lere karşı dünyada ruhsatlı ilk ve tek mastitis aşısı
- 5** Yeni meme içi enfeksiyon insidansında azalma
- 6** Meme içi enfeksiyon şiddetinde azalma

\*Koagülaz-negatif stafilocok



Hipra Türkiye  Virod üyesidir.



The **Reference**  
in **Prevention**  
for **Animal Health**

[www.hipra.com](http://www.hipra.com)

#### Hipra Türkiye

Bostancıyolu Cad. Keyap Çarşı Sitesi  
B2 Blok No: 29 34775  
Y. Dudullu - Ümraniye - İstanbul

Tel: (0216) 526 60 00  
Faks: (0216) 526 60 01  
[turkey@hipra.com](mailto:turkey@hipra.com)



Türk Veteriner Hekimleri Birliği  
Dergisi  
Journal of Turkish  
Veterinary Medical Association  
Cilt: 16 Sayı:1-2 - 2016

Türk Veteriner Hekimleri Birliği  
Merkez Konseyi Adına Sahibi

Talat GÖZET

Yazı İşleri Müdürü

Prof.Dr. Ender YARSAN

Editör

Prof.Dr. Ender YARSAN

Yayın Kurulu

Prof.Dr. Arif ALTINTAŞ

Prof.Dr. Ahmet DOĞANAY

Dr.Tahir GONCAGÜL

Prof.Dr. Adnan ŞEHU

Prof.Dr. Ender YARSAN

Dr. Nahit YAZICIOĞLU

Bu Sayının Hakemleri

Prof.Dr. Levent AYDIN

Prof.Dr. Hamdi UYSAL

Doç.Dr. Levent ALTINTAŞ

Doç.Dr. İbrahim AYDIN

Yrd.Doç.Dr. Hüsamettin EKİCİ

Yrd.Doç.Dr. Zeynep KARAPINAR

İdare Yeri

Ehlibeyt Mah. Ceyhun Atif Kansu Cad.  
1262. Sokak Aktaş Apt. No:1/2-3  
Balgat - Çankaya / Ankara

Tel: 0312-4355415

Faks: 0312-4351853

e-posta: merkezkonseyi@tvhb.org.tr

Tasarım

MAKROMEDYA

Mithatpaşa Cad. 31/16 Kızılay-ANKARA  
0 312 431 85 64

www.makromedya.com.tr

Baskı

Atalay Matbaacılık Ltd.Şti.

Büyük Sanayi 1.Cadde Elif Sk. 7/236-237

İskitler-ANKARA Tel : 0 312 384 41 82

Baskı Tarihi : 29.08.2016

ISSN: 1302-9959

Yerel Süreli Yayın Dergi üç ayda bir çıkar ve ücretsiz olarak dağıtılır. Dergimizde yayınlanacak yazılarda Yayın Kurulu değişiklikler yapabilir. Gelen yazılar yayınlanmasın, yayınlansın iade edilmez. Bu dergide yer alan yazılardaki görüşler yazarlarına aittir. Yayın hakları Türk Veteriner Hekimleri Birliği'ne aittir.



## editörden

### Değerli Meslektaşlarım;

Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi'nin yeni sayısında birlikteyiz. Dergimizin bu Sayısı da; mesleki haberlerin, Merkez Konseyi Faaliyetlerinin değerlendirildiği; güncel ve bilimsel makalelerden oluşan bir içerikle hazırlandı ve sizlerin beğenisine sunuldu.

Değerli meslektaşlarım; 2000 yılından itibaren Nisan ayının son Cumartesi Günü olarak kararlaştırılan "Dünya Veteriner Hekimleri Günü" bu yıl da 30 Nisan da olacak şekilde Ülkemizde ve tüm Dünya'da farklı etkinliklerle kutlandı. 2016 yılının teması olarak "Tek Sağlık Kavramı ve Sürekli Eğitim" konusu işlendi. Bu temayı işleyecek şekilde TVHB tarafından Afiş çalışması yapıldı ve kutlama programlı içerisinde bir Panel ile konunun önemi vurgulandı. Bu dönem içerisinde uluslararası işbirliği noktasında da bazı çalışmalarımız oldu; 3-4 Haziran 2016 tarihlerinde Belçika'nın Marche-en-Famenne şehrinde yapılan FVE Genel Kuruluna Türk Veteriner Hekimleri Birliği özel olarak davet edilmiş ve katılım sağlanmıştır. Nisan ayı içerisinde OIE tarafından gelen Heyet TVHB'yi ziyaret etmiş ve Su hayvanları ve hastalıkları konusunda veteriner hekimlerin rolü konusunda değerlendirmeler de bulunulmuştur. Geleneksel hale getirdiğimiz TVHB İftar Yemeği 17 Haziran 2016'da meslektaşlarımızın geniş bir katılımıyla Etlik Merkez Veteriner ve Kontrol Araştırma Enstitüsünde yapılmıştır. Bu vesileyle meslektaşlarımız bir araya gelmiş ve samimi bir görüşme ortamı oluşturulmuştur. Bütün bu faaliyetlere ilişkin haberler dergimizin "Haberler" ve "Konsey Faaliyetleri" kısmında sunulmuştur.

Dergimizin "Güncel" bölümünde "Koyun Ve Keçilerin Elektronik Olarak Kimliklendirilmesi; Küpe Elektronik Uygulama Pratik" konusunun değerlendirildiği bir makale sunulmuştur. "Görüş" kısmında ise "Kolistin Direnci" konusunun işlendiği bir yazı kaleme alınmıştır.

"Bilimsel Makaleler" kısmında yedi konu ele alınmıştır; "Nükleik Asit Temelli Tanı Yöntemleri ve Klinik Yansıması", "Sütçü İneklerde Endometritis", "Arıcılığın Önemi", "Kan Şekerini Düşüren Bitkiler" "Balık Yetiştiriciliğinde Antibakteriyel İlaç Kullanımı", "Diyabetik Retinopati" ve "Diyabetli Kedi ve Köpeklerde Kanda Glikozile Proteinler".

Dergimizin bu sayısının da sizlerin beğenisine mazhar olacağını ümit eder; emeği geçen ve katkı sağlayanlara içtenlikle teşekkür ederiz.

Gelecek sayıda buluşmak üzere...

**Prof.Dr. Ender YARSAN**

**Editör**

# içindekiler

içindekiler

içindekiler



AVRUPA VETERİNER HEKİMLERİ  
FEDERASYONUNUN  
TVHB ZİYARETİ

11



FVE GENEL KURULU BELÇİKA

15



SU HAYVANLARI  
HASTALIKLARI EĞİTİMİ

18



2016 DÜNYA VETERİNER  
HEKİMLERİ GÜNÜ  
KUTLAMALARI - KIRIKKALE

19

## GÜNDEM

Talat GÖZET ..... 7

## HABERLER

2016 Yılı TAGEM Program Değerlendirme Toplantıları ..... 10

Avrupa Veteriner Hekimleri Federasyonunun  
TVHB Ziyareti ..... 11

Bakanlık - VİSAD - Sektör Değerlendirme Toplantısı ..... 12

Dünya Hayvan Sağlığı Teşkilatı (OIE) ile Görüşme ..... 13

GKGM de Yeni Atanan Meslektaşlarımız Ziyaret Edildi ..... 14

Gıda İşletmelerinde, Yerel, Marjinal Ve Sınırlı Faaliyetlerin  
Düzenlenmesine Dair Tebliğ Hakkında Açtığımız  
“Yürütmeyi Durdurma” Davası ..... 14

FVE Genel Kurulu  
3-4 Haziran 2016 Tarihleri Arasında Belçika Da Yapıldı ..... 15

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
2016 Mezuniyet Töreni ..... 16

2016 Yılı Ar-Ge Değerlendirme Kurulu Toplantısı ..... 16

Dünya Hayvanları Aşılama Günü ..... 17

Su Hayvanları Hastalıkları Eğitimi ..... 18

2016 Dünya Veteriner Hekimleri Günü Kutlamaları  
Kırıkkale ..... 19

# içindekiler

içindekiler

içindekiler

## KONSEY FAALİYETLERİ

2016 Yılı Dünya Veteriner Hekimleri Günü Kutlamaları .....	20
TVHB Geleneksel İftar Yemeği Gerçekleştirildi .....	26

## BASINDAN

Tavan Fiyat ve Et İthalatı Basın Bildirisi .....	27
--	----

## GÖRÜŞ

Kolistin Direnci .....	28
------------------------	----

## GÜNCEL

Koyun ve Keçilerin Elektronik Olarak Kimliklendirilmesi; Küpe Elektronik Uygulama Pratik .....	34
---	----

## BİLİMSEL MAKALELER

Nükleik Asit Temelli Tanı Yöntemleri ve Klinik Yansıması.....	38
Sütçü İneklerde Endometritis .....	50
Kan Şekerini Düşüren Bitkiler .....	63
Balık Yetiştiriciliğinde Antibakteriyel İlaç Kullanımı.....	74
Arıcılığın Önemi .....	82
Diyabetik Retinopati .....	88
Diyabetli Kedi ve Köpeklerde Kanda Glikozile Proteinler .....	103

## RAHMETLE ANIYORUZ

Demokrasi Şehidi Veteriner Hekim Ramazan Konuş .....	111
--	-----



TVHB GELENEKSEL İFTAR  
YEMEĞİ GERÇEKLEŞTİRİLDİ

26



KOYUN VE KEÇİLERİN  
ELEKTRONİK OLARAK  
KİMLİKLENDİRİLMESİ

34



ARICILIĞIN ÖNEMİ

68



DİYABETLİ KEDİ VE  
KÖPEKLERDE KANDA  
GLİKOZİLE PROTEİNLER

103



**TAREKS**  
HAYVANCILIK A.Ş.



## DONDURULMUŞ BOĞA SPERMASI SATIŞI

- Almanya orijinli
- Holstein Friesian (sütçü)
- Montofon (sütçü)
- Simmental (kombine)
- Charolais (etçi)
- Belçika Mavisi (etçi)
- Limousin (etçi)
- Angus (etçi) ırkı boğa spermalarının ithali ve satışı.



**SPERMEX**



## HAYVAN TEDARİKİ

Yurt içinden;

Damızlık gebe düve talepleriniz yılın 12 ayı Trakya (Lüleburgaz) işletmemizden karşılanabilmektedir.

- Holstein Friesian (Siyah-Alaca)
- Simmental
- Montofon
- 3-7 aylık gebe
- Canlı ağırlık ortalama 450-500 kg
- Adaptasyon yetenekleri çok yüksek.

Yurt dışından;

Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın canlı hayvan ithalatı için izin verdiği ülkelerden damızlık gebe düve ve besi danası ithalatı yapılmaktadır.

Bir **TKST** kuruluşudur.  
TARIM KREDİ ŞİRKETLER TOPLULUĞU

### GENEL MÜDÜRLÜK

Kazakistan Caddesi (4.cad) 136 /1 Emek / ANKARA  
T. 0312 221 06 08 F. 0312 221 06 09  
bilgi@tarekshayvancilik.com.tr

[www.tarekshayvancilik.com.tr](http://www.tarekshayvancilik.com.tr)



# gündem



## Değerli Meslektaşlarım,

Öncelikle, 15 Temmuz 2016 tarihinde, şerefli Türk Ordusu içerisine yuvalanmış olan hainlerin, gerçekleştirmek istedikeleri darbe hareketini, Türk Veteriner Hekimleri Birliği adına şiddetle kınıyorum. Darbenin bastırılmasında, demokrasi adına göğsünü siper eden şehitlerimize Allah'tan rahmet diliyorum. Gazilerimize şükran ve minnetlerimi sunuyorum.

2016 yılının ilk yarısının mesleğimiz ve meslektaşlarımız açısından çok olumlu geçtiği söylenemez;

İki yıldır tüm çalışmaları tamamlanarak, yayımlanma aşamasına gelmiş olan Uzmanlık Yönetmeliği'nin, bu yılın ilk yarısında yayımlanmasını umut ediyorduk. Ancak; Maliye Bakanlığından kadro alınması ile ilgili sorunlar nedeniyle yayımlanamadığı konusunda duyumlar aldık. Tüm girişimlerimize rağmen, bu sorunu aşmamız bu güne kadar mümkün olmadı.

Muayenehane çalıştıran meslektaşlarımızı yakından ilgilendiren diğer bir sorun; Suni tohumlama kayıtlarının dijital ortamda tutulması ile ilgili olarak, Damızlık Sığır Yetiştiricileri Merkez Birliği tarafından hazırlatılan kayıt programının kullanılmasının 2017 Ocak ayından itibaren kullanımının zorunlu hale getirilmesi ve her serbest hekimden 6.00 (altıyüz) TL gibi fahiş bir ücret talep edilmesidir. Bununla ilgili olarak Bakanlıkta gerekli girişimler yapılmış ancak, sonuç alınamamıştır. Bunun sonucu, Türk Veteriner Hekimleri Birliği olarak bu konu ile ilgili olarak dava açma yoluna gidilmiştir.

Halk sağlığı açısından çok önemli diğer bir konu; Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Mahkeme kararlarına rağmen gıda güvenliği ve halk sağlığı açısında riskli iki yeni düzenlemeyi hayata geçirmiştir. Birincisi; Veteriner hekimlerin denetim sorumluluğu alanında bulunan et ve et ürünleri tebliğinde değişiklik

# gündem



yaparak, daha önce yasaklanmış olmasına ve mahkeme kararı bulunmasına rağmen, kayıtlı işletmelerde kıyma ve köfte yapımını serbest bırakmıştır. Diğer bir düzenleme ise; Yerel, marjinal ve sınırlı faaliyetlerle ilgili olarak yayımlanan tebliğin, Yönetmelik olarak, hiç değiştirilmeden yayımlanmasıdır. Bu Tebliğ ile ilgili olarak açtığımız dava sonucu mahkeme tarafından yürütmesi durdurulmuştu. Ancak; Bakanlık, tebliğ hükümlerini aynen alarak, yönetmelik olarak yayınlamıştır. Her iki düzenleme de, kayıtlı işletme statüsündeki perakendeciye et ve et ürünlerinde işleme izni vermektedir. Bu yasaya aykırı olması yanında, halk sağlığı açısından önemli risk oluşturmaktadır. Türk Veteriner Hekimleri Birliği olarak halk sağlığı adına bu konunun sonuna kadar takipçisi olacağız.

Değerli Meslektaşlarım,

Bildiğiniz gibi, yasa gereği, 2016 yılı Eylül ayında odalarımızın, Kasım ayında da Merkez Konseyi'nin genel kurulları ve seçimler yapılacaktır. Böylece 2014-2016 dönemini, yaptıklarımız ve yapamadıklarımızla geride bırakacağız. Göreve gelecek yeni arkadaşlarımız, çalışmalarını, kaldığı yerden alarak, daha ileriye götürecektir. Buna inanıyorum. Özellikle, veteriner hekimlik hizmetlerinin özelleştirilerek, bu hizmetlerin serbest hekimler tarafından yürütülmesi konusuna odaklanmalıyız. Bununla ilgili alt yapımız yeterlidir.

Bu duygularla, bu güne kadar birlikte çalıştığımız tüm meslektaşlarıma hizmetleri için teşekkür ediyorum.

Saygılarımla.

**Talat GÖZET**

Türk Veteriner Hekimleri Birliği  
Merkez Konseyi Başkanı

# KOKSİDİYOZİS KONTROLÜNDE DÜNYANIN SEÇİMİ



## Nicarb™ (Nicarbazin %25)

Eşsiz kimyasal formülü ve mükemmel granülasyon yapısı ile koksidiyozis kontrolünde dünya broiler üreticilerinin tercihi olan Nicarb™, ilk günden başlayan koksidiyozis koruması ile üretim verim parametrelerini artırır, sağlıklı ve kazançlı sonuca ulaştırır.

Phibro Hayvan Sağlığı Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Atatürk Caddesi, Esin Sokak Yazgan İş Merkezi No: 3/9 34734 Kozyatağı İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 (216) 301-2020 • Faks: +90 (216) 301-2010 • phibro.turkey@pahc.com • www.phibroah.com.tr • www.phibro-vaccines.com

**Phibro**  
ANIMAL HEALTH CORPORATION



## 2016 YILI TAGEM PROGRAM DEĞERLENDİRME TOPLANTILARI

Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü tarafından organize edilen “Program Değerlendirme Toplantıları” 8 Şubat- 5 Mart 2016 tarihleri arasında Antalya’da gerçekleştirildi.

Toplantının ikinci haftasında (15-19 Şubat 2016) Hayvancılık, Hayvan Sağlığı, Gıda-Yem, Su Ürünleri konularındaki Araştırmalar sunuldu ve değerlendirildi. Toplantının Açış konuşmasında Genel Müdür yardımcısı Dr. Necati TULGAR Dünya’da ve Türkiye’deki Tarımsal AR-GE çalışmalarının durumu ve ayrılan kaynaklar hakkında ayrıntılı bilgi verdi. Sayın TULGAR, AR-GE projelerine ayrılan kaynakların arttığını birçok konuda araştırmacı kurumlara ve araştırmacılara yönelik çağrılara çıktıklarını ifade etti. Araştırma projeleri için Genel Bütçe, TÜBİTAK, Hayvancılık Desteklemeleri transferi, AB kaynakları, Tarımsal Kırsal Kalkınma Ajans gibi birçok fasıldan kaynak sağlandığı belirtti. Bu kaynaklardan Üniversiteler ve özel sektöründe faydalanabileceğini söyledi.

Toplantıya; Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı temsilcileri, diğer kamu kurum ve kuruluş yetkilileri, üniversite öğretim üyeleri, sivil toplum kuruluşları ve özel sektör temsilcileri ile KKTC ve Enstitülerden araştırmacılar tarafından katılım sağlandı.

Söz konusu grup toplantılarında Türk Veteriner Hekimleri Birliği; Merkez Konseyi II. Başkanı Prof. Dr. Ender YARSAN ve Genel Sekreter Dr. Tahir GONCAGÜL tarafından temsil edildi





## AVRUPA VETERİNER HEKİMLERİ FEDERASYONUNUN TVHB ZİYARETİ



Avrupa Veteriner Hekimleri Federasyonu (FVE ) Başkanı Dr. Rafael LAGUENS ve Yönetici Müdürü Jan VAARTEN 25 mart 2016 tarihinde Türk Veteriner Hekimleri Birliği Merkez Konseyine ziyaret etmişlerdir. Merkez Konsey de yapılan toplantıda FVE ve TVHB arasında karşılıklı bilgi ve görüş alışverişinde bulunulmuş olup, ilerleyen dönemlerde mesleğimiz ve meslektaşlarımız açısından faydalı olacağını düşündüğümüz organizasyonlarda iş birliği yapılması için ortak karara varılmıştır.





## BAKANLIK - VİSAD - SEKTÖR DEĞERLENDİRME TOPLANTISI

Merkez Konseyi Başkanımız Talat Gözet Antalyada Yapılan Veteriner Sağlık Ürünleri Sektörünün Ve Gıda Kontrol Genel Müdürlüğünün Geleneksel Toplantısına Katıldı.

Veteriner sağlık ürünleri sektöründeki gelişmeler, uygulamada yaşanan sorunlar, çözüm önerileri ve Bakanlık-VİSAD-Sektör Değerlendirme toplantısı 23-24 Mart 2016 tarihlerinde Antalya'da yapıldı. Türk Veteriner Hekimleri Birliğini temsilen Konsey Başkanımız Talat GÖZET toplantıya katılarak açılışta VİSAD'ın 25.kuruluş yılını kutlayarak yönetim ve tüm üyelerine başarılar dileyerek bir konuşma yapmıştır.

Değerli katılımcılar;

Veteriner sağlık ürünleri; hayvan hastalıklarının tedavisi, koruması, hayvan yetiştiriciliğinde yarattığı önemli verim artışları, sağlıklı ve kaliteli gıda üretimi, ev ve süs hayvanlarının yaşam kalitesini artırılması ile hayvan refahı açısından hayati önem taşımaktadır. Bu gün ülkemizde ulusal ve uluslar arası çok sayıda firma veteriner sağlık ve biyolojik ürünleri üretim, pazarlama ve satışında aktif rol almaktadır. İthal ve yerli üretim şeklinde 2000 civarında veteriner ilacı ruhsatlandırılmıştır.

Veteriner sağlık ürünleri hayvan hastalıklarının

tedavisi başta olmak üzere farklı amaçlarla kullanımı söz konusudur. İlaç hekimin sanatını uygulaması esnasında yararlandığı en önemli unsurlardan biridir. Dolayısıyla hekim kullanacağı ilaç ile ilgili kapsamlı bir bilgiye sahip olmalı ve ilacın içeriği, üretimden muhafazasına ve kendisine intikaline kadar her safhasındaki kontrol ve denetimlerin yapıldığına güvenmelidir.

İlaçların bilinçli ve güvenli kullanımı hem hayvan sağlığı hemde halk sağlığı açısından son derece önemlidir. Veteriner ilaçları ve diğer ürünler dikkatli ve Hekimlik eğitimi almayan kişiler tarafından kullanıldığında kalıntıları aracıyla tüketicileri, mikrobiyal direnç sebebiyle hayvan sağlığı, halk sağlığı ve çevre sağlığı açısından büyük riskler oluştururlar.

Değerli katılımcılar.

Bugün 5996 sayılı yasaya göre çıkartılan veteriner sağlık ürünleri yönetmeliği yayınından sonra sahada veteriner klinik, poliklinik ve hayvan hastanelerde gözle görülür bir iyileşme olduğunu ve ilacın üretimden işletmeye hatta uygulandığı hayvana kadar, kontrolünün sağlanabildiğini memnuniyetle gözlemlemekteyiz. Bu konuda emeği geçenlere teşekkür ederim. Gıda güvenliği ve halk sağlığından



sorumlu meslek grubu olarak beklentimiz, en kısa sürede E- REÇETE uygulamasına geçilerek elektronik ortamda kontrol ve denetiminin yapılmasıdır.

Bir diğer konu ise 5996 sayılı yasa veteriner ilaçlarının perakende satışına sadece eczaneler, klinik ve poliklinik ve hayvan hastanelerine yetki vermişken yönetmeliğin 41/4 maddesiyle hayvancılık işletmelerinde veteriner hekim bulundurması ve izin alarak depolardan ilaç temin etmesi maddesi süstümale uğratılarak bazı işletmeler bünyesindeki bir veteriner hekim ile ülkenin her yerindeki işletmelere ilaç dağıtımını yaparak haksız rekabete neden olmakta ve gıda güvenliği konusunda önemli riskler oluşturmaktadırlar. İşletmenin kime

ait olduğu bakanlığımız kayıtlarında mevcuttur. Bu konuda işletmedeki hayvan materyali ile çekilen ilacın makul ölçülerde olup olmadığı sıkı bir şekilde denetlenmelidir.

Bu toplantının düzenlenmesinde; katkı ve katılım sağlayan herkese teşekkür eder toplantının ülke hayvancılığına, sektöre ve meslektaşlarımıza yararlı olması dilekleriyle Herkesi tekrar saygıyla selamlıyorum.

**Talat GÖZET**

Türk Veteriner Hekimleri Birliği  
Merkez Konseyi Başkanı

## DÜNYA HAYVAN SAĞLIĞI TEŞKİLATI (OIE) İLE GÖRÜŞME



Türkiye’de, su hayvanları konusundaki veteriner hizmetleri performansımızın değerlendirilmesi amacıyla, 04-14 Nisan 2016 tarihleri arasında bir dizi ziyaretlerde bulunmak üzere ülkemize gelen Dünya Hayvan Sağlığı Teşkilatı (OIE) heyeti ile, 05/04/2016 tarihinde Türk Veteriner Hekimleri Birliği, Su Ürünleri Üreticileri Merkez Birliği, Tüketici Hakları Derneği ve ilgili Genel Müdürlük Personelinin katılımı eşliğinde düzenlenen toplantıda, su hayvanları ve hastalıkları konusunda veteriner hekimlerin rolü, uygulamada yaşanan sorunlar ve çözüm önerileri görüşülmüştür. Toplantıya Türk Veteriner Hekimleri Birliğini temsilen yönetim kurulu üyesi Tülay KURT ve Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Su Ürünleri Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Soner ALTUN katılmıştır.



## GKGM DE YENİ ATANAN MESLEKTAŞLARIMIZ ZİYARET EDİLDİ

Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü, Genel Müdür Yardımcısı Harun SEÇKİN'i ve Veteriner Sağlık Ürünleri ve Halk Sağlığı Daire Başkanı Mustafa BEBEK'i Türk Veteriner Hekimleri Birliği Başkanı Talat Gözet ve yönetim kurulu üyeleri makamında ziyaret ederek yeni görevinde başarı dileklerini ilettiler.



## GIDA İŞLETMELERİNDE, YEREL, MARJİNAL VE SINIRLI FAALİYETLERİN DÜZENLENMESİ- NE DAİR TEBLİĞ HAKKINDA AÇTIĞIMIZ "YÜRÜTMİYİ DURDURMA" DAVASI

Gıda İşletmelerinde, Yerel, Marjinal ve Sınırlı Faaliyetlerin Düzenlenmesine Dair Tebliğ hakkında açtığımız "Yürütmeyi Durdurma" talepli davamız Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu tarafından kabul edilerek, yürütmesi durdurulmuştur.

Tebliğin, 5996 sayılı "Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanununa" ve "Gıda İşletmelerinin Kayıt ve Onay İşlemlerine Dair Yönetmeliğe" aykırı olarak düzenlenmiş olması ve halk sağlığı açısından riskler taşıması nedeniyle Türk Veteriner Hekimleri Birliği olarak, tebliğ hakkında Danıştay'da dava açılmıştır.

Daha önce de olduğu gibi Danıştay tarafından talebimiz reddedilmesine rağmen, İdari Dava Daireleri Kurulunda itirazımızı sürdürdük ve Kurul iddialarımızı haklı bularak, Tebliğin "yürütülmesinin durdurulmasına" karar vermiştir.





## FVE GENEL KURULU 3-4 HAZİRAN 2016 TARİHLERİ ARASINDA BELÇİKA DA YAPILDI

FVE Genel Kurulu 3-4 Haziran 2016 tarihinde Belçika'nın Marche-en-Famenne şehrinde yapıldı. Bu genel kurula Türk Veteriner Hekimleri Birliği özel olarak davet edildi ve birliğimizi temsilen Başkan Talat Gözet ve yönetim kurulu üyesi Dr. Sinan Aktaş katıldılar. Genel kurulda finansal konulara ilave olarak ilaçlar, hayvan refahı, hayvan besleme, veteriner hekimlik eğitimi ve tek sağlık konularında sürdürülen çalışma gruplarının faaliyetleri gözden geçirildi. Ayrıca FVE görüşü olarak hazırlanan dökümanlar oylanarak kabul edildi. Bu dökümanlar koksidiyostatların kullanımı, hayvan refahı ve antimikrobiyellerin kullanımı, veteriner hekimlikte uzmanlık alanlarında FVE görüşlerini içeriyordu.

4 Haziran'da yapılan oturumda TVHB adına yönetim kurulu üyemiz Dr. Sinan Aktaş tarafından Türk Veteriner Hekimleri Birliği'ni ve ülkemizde veteriner hekimlik uygulamalarını kapsayan bir sunum yapıldı. Bu sunumda ayrıca FVE'nin üyelik aidatlarının hesaplanmasına olan itirazımızı ve Türkiye için belirlenen üyelik aidatının çok yüksek olduğunu belirterek üyelik aidat hesaplamalarının tekrar gözden geçirilmesini talep ettik.

Genel Kurul esnasında FVE Başkanı Dr. Rafael Laguens, WVA Başkanı Dr. Rene Carlson, FVE Genel Sekreteri Dr. Jan Vaarten ve çeşitli ülke delegasyonları ile karşılıklı görüş alışverişinde bulunuldu.





## ANKARA ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ 2016 MEZUNİYET TÖRENİ

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2015-2016 Eğitim Öğretim Yılı Mezuniyet Töreni ve Meslek Yemini 17 Haziran 2016 tarihinde gerçekleştirildi. Ankara Üniversitesi Rektörü, Dekan ve Dekan Yardımcıları, Öğretim Üyeleri ile öğrenci ailelerinin katıldığı törene TVHB adına Merkez Konsey Başkanı Talat GÖZET katıldı. Mezun Öğrencilerin platformda yerlerini

almalarının ardından saygı duruşu ve İstiklal Marşı ile törene başlandı. Törende protokol konuşmalarının ardından mezun öğrencilere " Veteriner Hekimliği Meslek Yemini" ettirildi. Dereceye giren mezunlara TVHB ve diğer meslek örgütleri ve kurumlar tarafından çeşitli ödüller verildi.

## 2016 YILI AR-GE DEĞERLENDİRME KURULU TOPLANTISI

Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Ar-Ge Değerlendirme Kurulu, Müsteşar Yardımcısı Dr Nihat PAKDİL başkanlığında 06-08 Haziran 2016 tarihlerinde 11. Proje çağrısı kapsamında desteklenmesi amacıyla sunulan projeleri görüşmek amacıyla Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü Toplantı Salonunda toplandı.

Bakanlık AR-GE Destek Programı çerçevesinde; Bakanlığın ve sektörün ihtiyacı olan konularda üniversiteler, sivil toplum ve çiftçi kuruluşları, meslek kuruluşları ve özel sektör tarafından hazırlanan projeler desteklenmektedir.

Ar-Ge Destek Programı kapsamında 2016 yılında TAGEM' e farklı alanlarda toplam 288 proje sunulmuş,



Sekretarya, Bilim Komitesi ve Değerlendirme Kurulu önerileri doğrultusunda 61 proje (Proje bütçesinin içerik ile uyumu, formatı, teknik vb.) gerekli düzeltmelerin yapılması şartıyla desteklenmesine karar verilmiştir.

Söz konusu toplantıda Türk Veteriner Hekimleri Birliğini Genel Sekreter Dr Tahir GONCAGÜL temsil etti.



## DÜNYA HAYVANLARI AŞILAMA GÜNÜ WORLD ANIMAL VACCINATION DAY 20 NİSAN 2016

hayvanını  
aşılat  
sağlıklı  
yaşat



sağlıklı hayvan gıda için hayvanlarınızı aşılatınız  
insan



Hepimizin bildiği gibi önemli olan hastalık meydana geldikten sonra hastalığı tedavi etmek değil, hastalığın çıkmasına mani olmaktır. Aşılama, uygulanan tedavilerden daha az maliyetli ve etkili bir sağlık yatırımdır. Hep vurguladığımız “Sağlıklı Hayvan, Sağlık Gıda, Sağlıklı Çevre ve Sağlıklı İnsan” ancak aşılamayla oluşturulur.

## SU HAYVANLARI HASTALIKLARI EĞİTİMİ

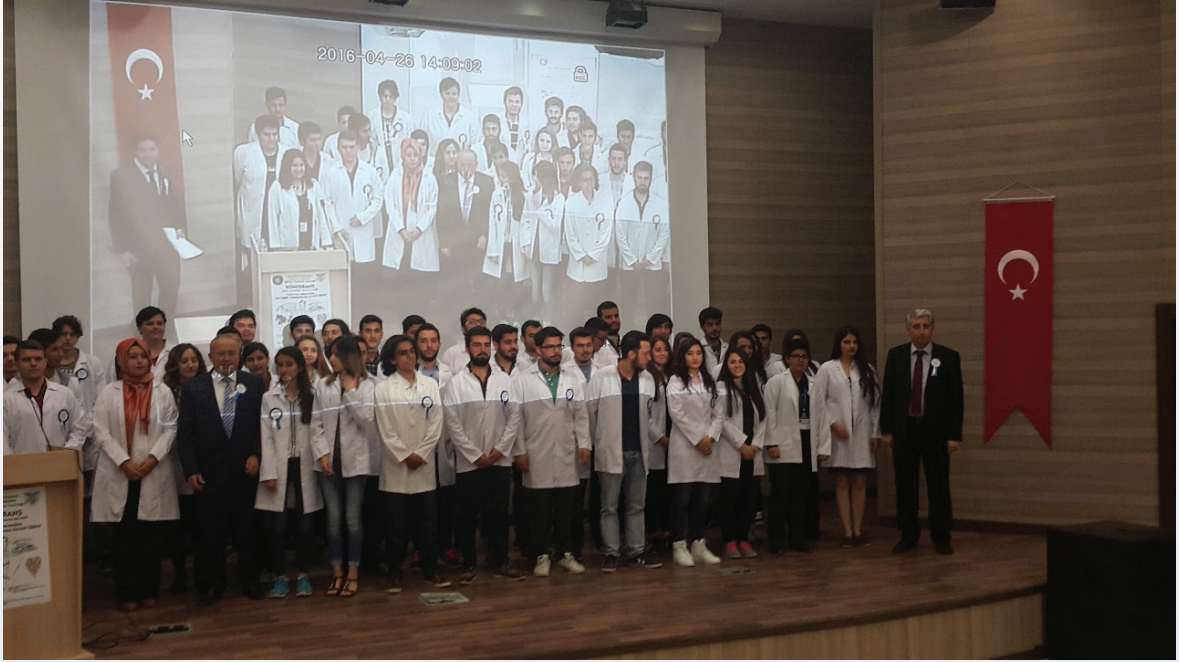


Türk Veteriner Hekimler Birliği ve Bursa Veteriner Hekimler Odası İşbirliğiyle, U.Ü. Veteriner Fakültesi Su Ürünleri Hastalıkları Anabilim Dalı ile Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü'nün Desteğiyle, Bursa'da Düzenlenen Veteriner Hekimlere Yönelik "Katılım Sertifikalı" "SU HAYVANLARI HASTALIKLARI EĞİTİMİ" Türk Veteriner Hekimler Birliği Başkanı Talat Gözet,

TVHB 2. Başkanı Ender Yarsan, Bursa Veteriner Hekimler Odası Başkanı Sinan Sağlam, Bursa İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü İl Müdür Yardımcısı Mehmet Akif ŞENYÜREK, Bursa İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü Balıkçılık ve Su Ürünleri Şube Müdürü İsmail Arabacı, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Su Ürünleri Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Soner Altun ve Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü'nden Gülnur KALAYCI ve Öznur YAZICIOĞLU'nun katılımıyla, 5-6 Mayıs 2016 tarihlerinde Bursa Veteriner Hekimler Odası Eğitim Salonunda yapılmıştır.



## 2016 DÜNYA VETERİNER HEKİMLERİ GÜNÜ KUTLAMALARI – KIRIKKALE



Dünya veteriner hekimleri Günü Kutlamaları kapsamında Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi tarafından “Tek Sağlık Kavramı ve Veteriner Hekimlikte Sürekli Eğitim” konulu bir Konferans gerçekleştirildi. Konuşmacı olarak TVHB 2.Başkanı Prof.Dr.Ender YARSAN’ın katıldığı etkinlikte Fakülte öğrencilerine için “Önlük Giyme Töreni” ve “Ağaç Dikme Etkinlikleri” de gerçekleştirildi.

### 2016 YILI DÜNYA VETERİNER HEKİMLERİ GÜNÜ KUTLAMALARI



Türk Veteriner Hekimleri Birliği tarafından organize edilen "2016 yılı Dünya Veteriner Hekimleri Günü" 30 Nisan cumartesi günü Anıtkabir'deki anma töreni ardından Etap Altınel otelde düzenlenen onur ve hizmet ödül töreni, Dünya Veteriner Hekimleri Günü kutlamaları kapsamında düzenlenen "Tek Sağlık Yaklaşımı ve Sürekli Eğitim" konulu paneli ile devam etti. Panelin ardından oteldeki etkinliğimiz meslektaşlarımızın katıldığı kokteyle son buldu. 2016 yılı Dünya Veteriner Hekimleri Günü kutlama programımız Ankara 75. Yıl Hipodromunda düzenlenen DVHG kupalı koşusu kupa töreni ile kutlandı.



*"Türkiye Cumhuriyetinin kurucusu yüce önder Gazi Mustafa Atatürk;*

*30 Nisan Dünya Veteriner Hekimleri Günü nedeniyle manevi huzurundayız. Sizi saygıyla, özlemle ve rahmetle anıyoruz.*

*Biz Türk Veteriner Hekimleri olarak bu anlamlı günümüzde "Hayatta En Hakiki Mürşit, İlimdir." Sözünle hareketle kurmuş olduğun Türkiye Cumhuriyetinin ilelebet yaşaması için mücadelemize devam ediyoruz. Ruhun şad, mekânın cennet olsun.*

*NE MUTLU TÜRKÜM DİYENE"*

Tören, saat 10.00 de anıtkabire çelenk koyma, saygı duruşu ve şeref defterine mesaj yazımı ile başladı. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Merkez Konseyi Başkanının Anıtkabir defterine yazdığı mesaj:

# faaliyetler

## konsey faaliyetleri



### Saat 11.00 başlayan Tören etkinliğimizin ikinci bölümü;

Gazi Mustafa Kemal Atatürk, Silah Arkadaşları, Aziz Şehitlerimizin ve meslek şehitlerimiz anısına 1 dakikalık saygı duruşu ve ardından İstiklal Marşı ile başladı.

Dünya Veteriner Hekimler Günü her yıl farklı bir tema ile kutlanmaktadır. 2016 yılı teması "Tek Sağlık Yaklaşımı ve Sürekli Eğitim" olarak belirlenmiştir. Bu tema doğrultusunda TVHB tarafından afiş hazırlatılarak ülke genelinde dağıtımı yapılmıştır.

Daha sonra Türk Veteriner Hekimleri Birliği Merkez Konseyi Başkanı Talat GÖZET günün önemini belirten açılış konuşmasını yaptı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Oğuz SARIMEHMETOĞLU ve TVHB Yönetim Kurulu üyesi ve Dünya Veteriner Hekimleri Birliği Türkiye Temsilcisi Dr. Sinan AKTAŞ'ın konuşmalarının ardından tören, geleneksel hale gelen TVHB Onur, Hizmet ödülleri verilmesiyle devam etti.



TVHB Merkez Konseyi Başkanı Talat GÖZET



Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Oğuz SARIMEHMETOĞLU



Dünya Veteriner Hekimler Birliği Türkiye Temsilcisi Dr. Sinan AKTAŞ



### ONUR ÖDÜLÜ

Türk Veteriner Hekimleri Birliği tarafından yapılan değerlendirme sonucu Veteriner Hekimlik Mesleğine yapmış olduğu üstün hizmetlerden ve mesleğimizde ilk bayan Veteriner Hekim olmasından dolayı Merhum Uzman Veteriner Hekim Sabire AYDEMİR "2016 yılı TVHB Onur Ödül" üne layık görülmüştür. Merhum, Uzman Veteriner Hekim Sabire AYDEMİR'in özgeçmişi ve ödül gerekçesi okundu.

*Ödül alan*

*Merhum Uzman Veteriner Hekim Sabire AYDEMİR'in kızı Gönül ELALMIŞ*

*Ödül Veren*

*TVHB Merkez Konseyi Başkanı Talat GÖZET*

### HİZMET ÖDÜLLERİ

#### 1 - Veteriner Hekim Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN

*Ödül alan*

*Veteriner Hekim Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN*

*Ödül Veren*

*TVHB Merkez Konseyi Yönetim Kurulu Üyesi*

*Doç. Dr. Umut TAŞDEMİR*





# faaliyetler

## konsey faaliyetleri



### 2 - Veteriner Hekim, Yazar Mahir ADİBEŞ

Ödül alan

Veteriner Hekim, Yazar Mahir ADİBEŞ

Ödül Veren

TVHB Merkez Konseyi Eski Başkanı Ali EROĞLU

### 3 - Veteriner İlaç Sanayicileri Derneği

Ödül alan

VİSAD Yönetim Kurulu Üyesi İsmail ÖZDEMİR

Ödül Veren

TVHB Yüksek Haysiyet Divanı Başkanı ve

Merkez Konseyi Eski Başkanı Dr. Mehmet ALKAN



### 4 - İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Ödül alan

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Dekan Yardımcısı Prof. Dr. Hasret YARDİBİ

Ödül Veren

TVHB Yönetim Kurulu Üyesi Tülay KURT



### 5 - Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü

Ödül alan

Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürü Emine ÇİFTÇİ

Ödül Veren

TVHB Merkez Konseyi Eski Başkanı Yücel AKINCI



# faaliyetler

## konsey faaliyetleri



Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ



Prof. Dr. Hürrem BODUR

Dünya Veteriner Hekimleri Günü Kutlama etkinliği 2016 Yılı TVHB Ödül töreni sonrası düzenlenen " Tek Sağlık Yaklaşımı ve Sürekli Eğitim" konulu panel ile devam etmiştir. Panelin moderatörü Sayın Prof. Dr. Ender YARSAN ve panelistler Sayın Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ, Prof. Dr. Hürrem BODUR ve Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN in sunumları sonrası günün anısına kendilerine Merkez Konseyi Başkanı Talat GÖZET tarafından plaket takdim edilmiştir.



Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN

# faaliyetler

## konsey faaliyetleri



2001 yılından itibaren her yıl Nisan ayının son Cumartesi günü kutlanmakta olan Dünya Veteriner Hekimler Günü adına düzenlenen koşu (Açık - A3) bu yıl, 30 Nisan Cumartesi günü Ankara 75. Yıl Ankara Hipodromu'nda gerçekleşti.

Çim pistte 1900 metre mesafe üzerinden gerçekleştirilen koşuya 4+ yaşlı 6 İngiliz atı katıldı. Son derece başarılı safkanların yer aldığı bu önemli koşuyu, Deniz Kurtel'in PERFECT WARRIOR (Perfect Storm - Star Flicker / Woodman) isimli safkanı, jockeyi Uğur Polat ile kazandı.



Koşu sonrası düzenlenen törende, koşuyu kazanan atın sahibine vekaleten Arif Kurtel'e kupasını, Türk Veteriner Hekimler Birliği Konsey Başkanı Talat GÖZET verdi.

Türk Veteriner Hekimler Birliği Veznedar Üyesi ve Dünya Veteriner Hekimleri Birliği Türkiye Temsilcisi Dr. Sinan AKTAŞ safkanın antrenörü Cuma Demir'e, Muhasip Üyesi Ali KOÇ ise PERFECT WARRIOR'un jockeyi Uğur Polat'a plakelerini verdi.



Törene, Y.K.K Genel Koordinatörü Vet. Hekim Süleyman Polat, TJK Yönetim Kurulu Üyesi Can Polat Eyiğün, Ankara Hipodrom Müdürü Mehmet Şirin Bozkurt ile Türk Veteriner Hekimler Birliği Üyeleri katıldı.

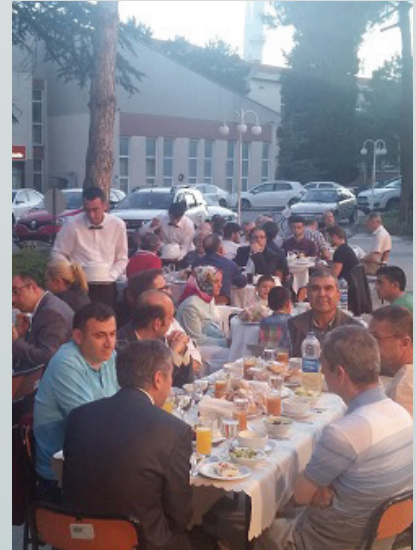
# faaliyetler

## konsey faaliyetleri

### TVHB GELENEKSEL İFTAR YEMEĞİ GERÇEKLEŞTİRİLDİ



17 Haziran 2016 tarihinde, Etlik Merkez Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü bahçesinde düzenlenen Türk Veteriner Hekimleri Birliği geleneksel iftar yemeği bir çok meslektaşımızın katılımı ile gerçekleştirilmiştir.





## TAVAN FİYAT VE ET İTHALATI BASIN BİLDİRİSİ

Et fiyatlarındaki belirsizlik sürüyor. Bir yandan tavan fiyat açıklanırken bir yandan da sıfır gümrük vergili et ithalatının hazırlıkları tamamlanıyor. Bu günkü Resmi Gazete'de (12.02.2016) bununla ilgili Bakanlar Kurulu Kararı yayımlanarak yürürlüğe girdi.

Bu güne kadar yaptığımız yanlış uygulamalar sonucunda, üreticinin ve tüketicinin yaşadığı sıkıntılardan hiçbir ders çıkartamadık. Ve aynı yanlışları defalarca tekrarlıyoruz ve sonuç yine hüsrandır. Et fiyatlarındaki artışları değişik şekilde anlamlandırıp, yerli üreticinin sıkıntılarını gözardı ederek, yok sayarak yaptığımız canlı hayvan ve et ithalatıyla fiyatları indiremeyiz, hayvansal ürün tüketimimizi arttıramayız. Taşıma su ile değirmen dönmez. Bunun için hayvansal üretimimizi arttırmaktan başka çaremiz yoktur.

Uygulamaya çalışılan tavan fiyat uygulamasının ömrü uzun olmayacaktır. Çünkü; Maliyetleri düşürmek için hiçbir ek tedbir almadan, desteklemeleri arttırmak için yeni politikalar üretmeden, bu uygulama sürdürülemez. Ve bunun sonucu fatura yine üreticiye

çıkacak ve yerli üretici açısından büyük bir haksız rekabet ortamı oluşturan, sıfır vergili et ithalatı devreye sokulacaktır. Her ithalat döneminde olduğu gibi yine birçok üretici büyük zararlarla, üretimi bırakmak zorunda kalacaktır. Yıllardır büyük çabalar sonucu sahip olduğumuz kaliteli damızlık sığırlarımız, maalesef kesime gidecektir.

Ülkemizde hayvansal üretim için şartlar uygundur. Ancak; Hayvansal üretim, bitkisel üretim gibi yıllık olarak gelişimi mümkün olan bir üretim şekli değildir. Değişim ve gelişim için en az 5 yıllık süre gerekir. Et ve süt üretimi birlikte ele alınmalıdır. Bu süre içerisinde üretici hiçbir şekilde, yapılan canlı hayvan ve hayvansal ürün ithalatıyla, haksız rekabete maruz bırakılmamalıdır. Yapılan ithalatlar nedeniyle, maliyetler açısından oluşan fiyat farkları üreticiye destek olarak mutlaka geri ödenmelidir.

Sağlıklı nesillerin teminatı ve ekonominin lokomotifini olan hayvancılık sektörünü ayağa kaldırmak için zaman kaybetmeden uzun vadeli ulusal bir hayvancılık politikası oluşturmak zorundayız.



## KOLİSTİN DİRENCİ

Prof. Dr. Ender YARSAN Emine Kübra BİLİR

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

**Özet:** Kolistin (polimiksin E) ikinci dünya savaşından sonra keşfedilen, katyonik, çok bileşenli, polimiksin grubu antibakteriyel bir ilaçtır. Son yıllarda ortaya çıkan çoklu ilaç direnci nedeniyle oluşan enfeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar polimiksinleri tekrar gündeme getirmiştir. Bu grupta değerlendirilen kolistin klinik yönüyle; çoklu ilaç direnci şekillenen Enterobacteriaceae, Pseudomonas ve Acinetobacter enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Kolistinin dirençli enfeksiyonlarda kullanılan formları ve dozları ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte artan kullanıma bağlı olarak kolistine karşı da direnç genleri de tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu konuya ilişkin Avrupa Birliği ülkelerinde çeşitli uygulamalar ve kararlar da alınmıştır. Bu makale kapsamında polimiksinler ve bu grupta değerlendirilen kolistin ile ilgili bilgiler sunuldu; veteriner hekimliği ve beşeri hekimlikte kullanım boyutları ile gelişen dirençlilik durumu değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Kolistin, direnç.

## COLISTIN RESISTANCE

**Abstract:** Colistin (polymyxin E) is an antibacterial drug which is discovered after the second world war, cationic, multi-component and the group of polymyxin. In the recent years, increased incidence of infections and the problems experienced in the treatment caused by multi-drug resistance to make polymyxin a current issue. Colistin clinically used in multi-drug resistance occurred infections of Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. Forms and doses of colistin used in resistant infections varies by countries. However, due to increasing use of colistin against the resistance gene, new resistance genes have been identified against colistin. Therefore on this issue, various applications and decisions are taken in the European Union. The aim of this article, information presented about polymyxins and colistin. Developed resistance cases due to the use in human medicine and veterinary medicine were also evaluated.

**Key Words:** Colistin, resistance.

### I. Giriş

Polimiksinler doğal olarak *Paenibacillus (Bacillus) polymyxa* tarafından üretilirler. Polimiksin; -A - E ve -M'ye kadar uzanan çok sayıdaki antibiyotik karışımıdır. Bunlardan sadece -B ve -E sağaltımda kullanılır(11). Özellikle karbapenemlere karşı dirençli Gram-negatif basil (*E. coli*, *Salmonella spp.* ve *P. aeruginosa*) ve *Mycobacterium türlerine* karşı etkilidirler. Polimiksinler klinik olarak Gram-pozitif bakteriler, Gram-negatif koklar, anaeroplara ve *Mycoplasma türlerine* karşı kullanılmazlar (8).

Kolistin (polimiksin E) ikinci dünya savaşından sonra (1949) keşfedilen, katyonik, çok bileşenli, polimiksin grubu antibakteriyel ilaçtır. Orijinal adı "kolimisin" olan antibiyotik ilk olarak (1950) Koyama ve ark. tarafından *Paenibacillus (Bacillus) polymyxa* türlerinden izole edilmiştir (12). Kolistin ağızdan kullanılmak için kolistin sülfat, parenteral uygulamak için de kolistimetat sodyum şeklinde bulunur (11).

Polimiksinler katyonik, yüzeyde etkin maddelerdir; bakterinin hücre zarındaki fosfolipidlere bağlanarak, zarın yapısını ve geçirgenliğini bozarlar; etki bakterinin ölümü ile sonuçlanır (15).



## II.İnsanlarda ve Veteriner Hekimlikte Kolistin Kullanımı

Beŧeri hekimlikte polimiksinlerin kullanımı sistemik toksisiteye, özellikle n6ro- ve nefrotoksisiteye neden olması sebebiyle sınırlıdır (7). Sadece bazı topikal kullanımlarda ve kistik fibrosis hastalarında kontroll6 kullanılması ŧartı ile sistemik etki için değerlendirilebilir (1).

Rezerv olarak saklanan kolistin son 10 yılda, hastanelerde karbapenemaz 6reten

Enterobacteriaceae (E.coli, Klebsiella spp.) ve çoklu ilaç direncine (MDR) sahip Pseudomonas ve Acinetobacter t6rlerinden (non-fermentatif gram negatif bakteriler) kaynaklanan salgınlarının artması nedeni ile klinisyenler tarafından sistemik tedavilerde tekrar kullanılmaya baŧlanmıŧtır. Dolayısıyla yan etkilerinden kaynaklanabilecek t6m kısıtlamalarına rağmen kolistin, halk sağlığı açısından giderek 6nemli bir hale gelmiŧtir. Avrupa'da toplam t6ketim miktarı 2010-2014 yılları arasında (izelge 1) iki katına ıkmıŧtır (6).

Çizelge 1. Avrupa Birliği 6lkelerinde 2010-2014 yılları arası Polimiksin (Temel olarak Kolistin) t6ketimi (tanımlanan g6nl6k doz 1000 kiŧilik n6fus baŧına ifade edilmiŧtir) (6).

6lkeler	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014 Yılları arası Polimisin t6ketimi	2010-2014 Yılları arası ortalama yıllık deęiŧim
Finlandiya (b)	0	0	0	0	0		
Litvanya (a)			0	0	0		
Norveç	0.0002	0.0004	0.0006	0.0006	0.0006		<0.001
Polanya (a)					0.001		
Letonya	0	0	0.003	0.002	0.001		<0.001
İsveç	0.000	0.001	0.001	0.001	0.001		<0.001
Hollanda	0.006	0.003	0.002	0.003	0.002		-0,001
Bulgaristan	0	0	0	0	0.002		<0.001
Estonya	<0.001	<0.001	0.002	0	0.002		<0.001
Danimarka	0.002	0.002	0.002	0.001	0.003		<0.001
L6ksenbur	0.005	0.005	0.005	0.006	0.003		<0.001
Slovenya	0.001	0.002	0.003	0.003	0.005		0.001
Birleŧik Krallık (a)(d)				0.005	0.006		
Macaristan	0.002	0.004	0.005	0.006	0.007		0.001
Fransa	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008		<0.001
Malta	0.026	0.004	0.002	0.006	0.011		0.003
<b>EU/EEA</b>	<b>0.008</b>	<b>0.011</b>	<b>0.014</b>	<b>0.012</b>	<b>0.012</b>		<b>&lt;0.001</b>
İrlanda	0.014	0.014	0.015	0.015	0.013		<0.001
Portekiz (c)	0.013	0.018	0.019	0.020	0.019		0.001
Hırvatistan	0.055	0.010	0.029	0.003	0.019		0.008
Slovakya (a)			0.020	0.023	0.025		
İtalya	0.012	0.011	0.019	0.023	0.025		0.004
Yunanistan (a)		0.078	0.085	0.084	0.095		
Belçika	0.008	0.009	0.006	0.008			

Bu 6lkeler 2010-2014 yılları boyunca t6m d6nem için veri sunamamıŧtır.

Finlandiya: Verileri sağlık merkezleri ve bakım evleri birincil t6ketimini içerir.

Portekiz: Veriler sadece devlet hastanelerini içerir.

Birleŧik Krallık: Verilere Galler ve Kuzey İrlanda d6hil değildir.



# g ö r ü ŧ

g ö r ü ŧ

g ö r ü ŧ

g ö r ü ŧ

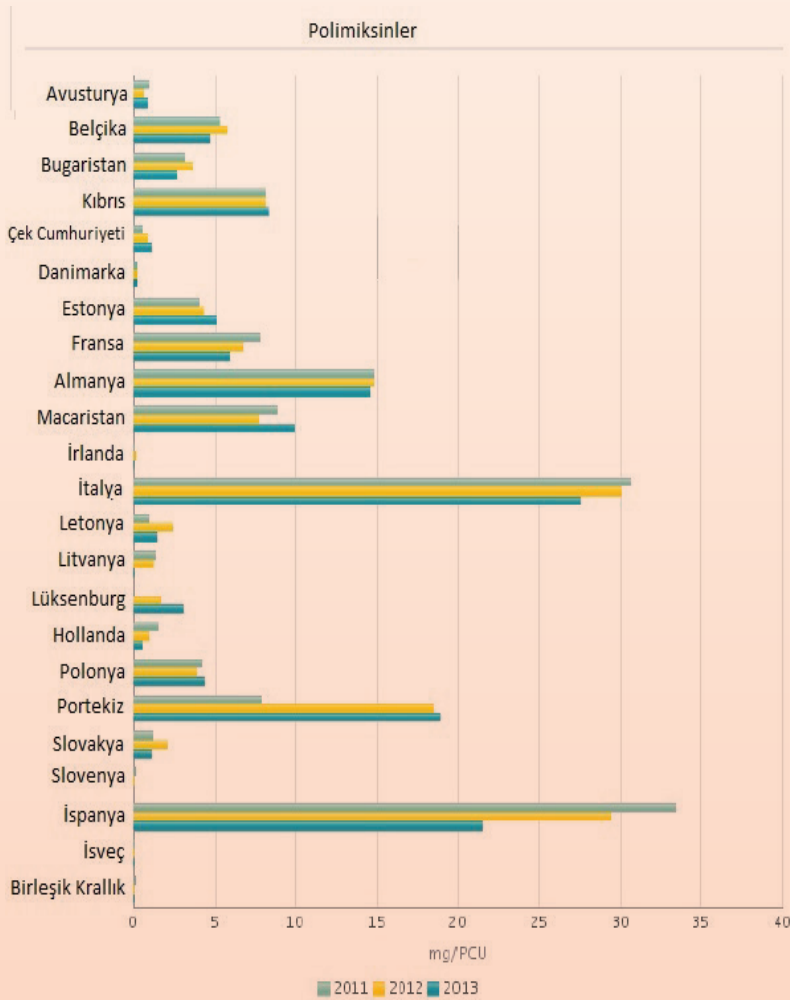
Veteriner hekimlikte kolistin, özellikle domuzlarda ve besi sığırlarında, yıllardır kullanılmaktadır. Kolistin ürünleri, yem içerisinde ya da su ile birlikte ağız yoluyla hayvanlara uygulanmaktadır (4).

Amerika'da hayvanlar için Polimiksin-E satışı hiç yapılmamaktadır. Polimiksin-B sadece topikal kullanımlar için az miktarda olacak şekilde piyasada bulunur (19). Kanada Halk Sağlığı Kurumu 2016 verilerine göre, hayvanlarda kullanılmak üzere onaylanmış hiçbir kolistin ürününün (Polimiksin-E) Kanada ülkesinde olmadığını belirtmiştir (16). Avrupa'da 1950'lerden beri hayvanlarda, özellikle

domuzlarda, E. coli ve Salmonella spp. 'den kaynaklanan hastalıklar için kolistin kullanılmaktadır (6). Avrupa'da veteriner hekimlikte ilaç satışıyla ilgili veriler Çizelge 2'de sunulmuştur.

Belçika'da yapılan bir çalışmada, sığırlar ve domuzlardan izole edilen yeni plazmid aracılı kolistin direnç geni taşıyan E. coli tespit edilmiştir. Söz konusu bu direnç geninin, mcr-1 olmadığı ifade edilmiş ve mcr-2 olarak adlandırılmıştır. Fosfoetanolamin kodlayan mcr-2 geninin mcr-1 genine %76,7 oranında benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (20).

Çizelge 2. Avrupa'da Gıda üreten hayvanlar için kullanılan polimiksin satışları (mg/PCU) (6).







Ülkemizde, Gıda Tarım Kontrol Genel müdürlüğü kayıtlarına göre Ağustos 2016 itibariyle kolistin sülfat içeren ürün sayısı 30 olarak tespit edilmiştir. Söz konusu bu müstahzarlar farklı firmalara göre olacak şekilde ruhsat almış, sadece kolistin ya da bununla birlikte diğer antibakteriyellerden oluşacak şekilde sunulmuştur. Endikasyon alanı olarak da farklı hayvan türlerinde (koyun, keçi, sığır, tavuk, tavşan gibi) ağız yoluyla kullanılacak şekilde ve antibakteriyel nitelikte ruhsatlandırılmıştır (18).

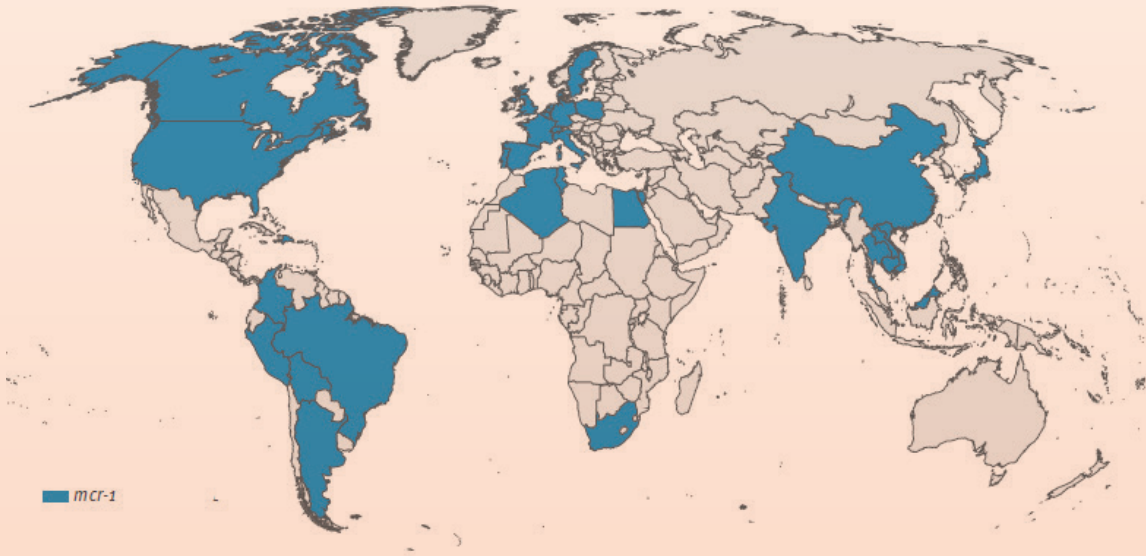
### III. Direnç Mekanizması

Polimiksinlere karşı kazanılan direnç; kromozomal mutasyonlarla ve Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı hedef bileşenlerindeki değişikliklerle ilişkilidir (2). Bu değişiklikler çoğunlukla hücre duvarındaki

lipopolisakkarit (LPS) yapıda meydana gelir. Kolistin ve indolisin de dâhil olmak üzere inhibe edici konsantrasyonların altındaki katyonik peptitler LPS'deki değişikliklere neden olmaktadır. Böylece kolistin direnci ile polimiksinlere ve diğer katyonik peptitlere de direnç kazanılmasına sebep olur (15).

LPS'deki yapısal değişiklikler nedeniyle polimiksin aktivitesinde de azama meydana gelir. Yapılan çalışmalar, bu mekanizmanın *A. baumannii*, *Y. enterocolitica* ve *Salmonella* spp. gibi bakterilerde şekillendiğini göstermiştir. Lee ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada, kolistin dirençli *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* bakterilerinin 0.5-16 µg/ml konsantrasyonlarında kolistin içeren medyumlarda üreyebildiği gösterilmiştir (13).

Resim 1. *Mrc-1* geni tespit edilen bölgeler (20).



Son yıllarda, yeni plazmid aracılı transfer edilebilir direncin (*mrc-1* geni) fosfoetolonamin kodladığı tesbit edilmiştir. Çin'de *mrc-1* geni genellikle insan ve hayvan orjinli Enterobacteriaceae (özellikle *E. coli*)'larda tespit edilmiştir.(14) Mart 2016'da ise

İtalya'da ilk kolistin dirençli *E. coli*'nin bulunduğu rapor edilmiştir. Transfer edilebilir kolistin direncinin *mrc-1* geni aracılığı ile olduğu birçok Avrupa ülkesinde bildirilmiştir (2).



# g ö r ü ŧ

g ö r ü ŧ

g ö r ü ŧ

g ö r ü ŧ

Hastanelerdeki kolistin kullanımındaki artış, koseleksiyonun gerçekleşmesini arttırmakla beraber, diğler antibiyotik sınıfları da kolistin direncinin yayılmasını koseleksiyon yoluyla uyarabilir. Mcr-1 geni besi hayvanlarından, gıdalardan ve çevreden izole edilen aynı bakteri türlerinin benzer plazmitlerinde de bulunmaktadır (6).

#### IV. Kolistinin Halk Sağlığına Yönelik Etkileri

Geçmiş yıllarda gıda üretiminde kullanılan hayvanlardan insanlara kolistin direncinin transferiyle ilgili bir bilgi söz konusu değildi. Güncel bilgilere göre ise, Avrupa'da düşük sıklıkta bile olsa direncin transferi tespit edilmiştir (6). Bununla birlikte Çin'deki araştırmalarda ise kolistine karşı dirençte hızlı bir artış olduğu belirlenmiştir (14, 17).

Kolistinin çiftlik hayvanlarında fazlaca kullanımı nedeni ile insan izolatlarından elde edilen örneklerle karşılaştırıldığında mcr-1 geni hayvansal izolatlarda daha fazladır. Mcr-1 geni, genetik etkenleri ile birlikte çiftlik çevrelerinde de bol miktarda bulunmaktadır. Bu da; genin hayvanlardan insanlara doğru geçişine neden olabilmektedir (6).

Veteriner hekimlik alanında, buzağuların ve domuzların kolibasillozis olaylarında, insanlardaki invansiv patojenlerde, aynı zamanda gıda üretiminde kullanılan hayvanlardan, gıdalardan ve çevreden izole edilen aynı bakterilerin benzer plazmidlerinde de mcr-1 geni bulunmuştur. Bu değerlendirmeler insanlar ve hayvanlar arasında mcr-1 geninin geçişinin olabileceğini göstermektedir (9).

#### V. Avrupa Birliğı Mevzuatı

1950 yılındaki keşfiyle birlikte, Kolistin'in kullanımı; sistemik kullanımındaki toksik etkileri nedeni ile

yalnızca topikal uygulamalarda sınırlı kalmıştır. Son 10 yılda ise kolistin, birçok ilaca karşı dirençli gram-negatif bakterilerin sebep olduğu hastalıklarda tedavi edici etkisi yönüyle halk sağlığı açısından önemli hale gelmiştir (6).

Kolistinin kullanımındaki doz farklılıkları ve geri çekilmelerinden kaynaklanan endişeler nedeni ile Nisan 2009'da, AB'de kolistin içeren veteriner tıbbi formülasyonların dozları belirlenmiştir (5).

Antimikrobiyal Önerileri Uzman Grubu, Temmuz 2013'de Avrupa İlaç Ajansı tarafından Avrupa Komisyonu adına toplanmıştır. Kolistin kullanımı yönüyle, horizontal gen transferinin olduğunun bulunması, prevalansın düşük kalması için kolistin dirençli bakterilerde detaylı izlemenin yapılmasının ve en kısa sürede yeni risk değerlendirmesinin yapılmasının gerekli olduğuna kararına varılmıştır (5).

Veteriner Tıbbi Ürünler Komitesi Aralık 2014 yılında, kolistin kullanımını sadece duyarlı invazif olmayan E. coli'nin neden olduğuna bağırsak enfeksiyonlarının tedavisiyle sınırlandırmıştır; profilaktik açıdan kullanımının kaldırılmasını, tedavi süresinin tedavi için önemli olan minimum süreyle ve 7 günü aşmayacak şekilde kısıtlanmasını da önermiştir (10).

Nisan 2016'da ise, Veteriner Tıbbi Ürünler Komitesi, kolistin kombinasyonu içeren antimikrobiyal veteriner tıbbi ürünlerin ruhsatlarının geri çekilmesini önermiştir (10).

14 Temmuz 2011 tarihli yapılan Avrupa Komisyonu raporunda, kolistin ve kolistin içeren antimikrobiyal kombinasyonları niteliğindeki ağız yoluyla uygulanan içeren tüm veteriner tıbbi ürünlerin ruhsatlarının geri çekilmesine karar verilmiştir (3).



#### KAYNAKLAR:

- Beringer P (2001): The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis, Current opinion in pulmonary medicine, Vol. 7 (6), pp.434-440.
- Cannatelli A, Giani A, Antonelli A, Principe L, Luzzaro F (2016): First detection of the mcr-1 colistin resistance gene in Escherichia coli, Italy, Antimicrob. Agents Chemother, 00246-16.
- European Commission (2016): Commission Implementing Decision of 14.7.2016, Brussels, 14.7.2016 C(2016) 4708 final.
- European Food Safety Authority (2015): ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals, 636088/201
- European Medicines Agency (2016): Countries should reduce use of colistin in animals to decrease the risk of antimicrobial resistance, EMA/480583/2016
- European Medicines Agency (2016): Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health, EMA/CVMP/CHMP/231573/2016,
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Rafailidis PI (2009): Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature, International journal of antimicrobial agents, Vol. 33 (6), p.503.
- Gales AC, Jones RN, Sader HS (2011): Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program , The Journal of antimicrobial chemotherapy, Vol. 66 (9), pp.2070-2074.
- General Directorate of Animal Health and Veterinary Drugs Ufficio IV (2014): Report on antimicrobial resistance of zoonotic bacteria and commensal. Veterinary Medicinal Products.
- Harvey J (2016): Europe faces withdrawal of colistin Authorizations, Animal Pharm.
- Kaya S (2013): Veteriner Farmakoloji, Cilt 2, Ankara
- Koyama YA, Kurosasa A, Tsuchiya K, Takakuta K (1950): A new antibiotic 'colistin' produced by spore-forming soil bacteria, J Antibiot, Vol. 3 pp.457-458.
- Lee JY, Choi MJ, Choi HJ, Ko KS (2016): Preservation of acquired colistin resistance in gram-negative bacteria, Antimicrobial agents and chemotherapy, Vol. 60 (1), pp.609-612.
- Liu CY, Han YY, Shih PH, Lian WN, Wang HH, Lin CH, Hsueh PR, Wang JK, Wang YL (2016): Rapid bacterial antibiotic susceptibility test based on simple surface-enhanced Raman spectroscopic biomarkers, Scientific reports, Vol. 6
- Poirel L, Nordmann P (2016): Emerging plasmid-encoded colistin resistance: the animal world as the culprit, J Antimicrob Chemother, 10.1093/jac/dkw074
- Public Health Agency of Canada (2016): Stakeholder Update February 2 Issue: MCR-1 gene 1916 detected in Canada by PHAC researchers at the National Microbiology Laboratory, Erişim: <http://www.publichealth.gc.ca>. Erişim Tarihi: 30.07.2016
- Shen Z, Wang Y, Shen Y, Shen J, Wu C (2016): Early emergence of mcr-1 in Escherichia coli from food-producing animals, The Lancet infectious diseases, Vol. 3 (16), p.293.
- T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (2016): Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü Ruhsatlı Veteriner Tıbbi Ürünler. Erişim: <http://www.gkgm.gov.tr/vtu/>. Erişim Tarihi:11.08.2016
- United States Food and Drug Administration (2016): Erişim: <http://www.fda.gov/>. Erişim Tarihi: 30.07.2016
- Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S (2016): Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in Escherichia coli, Belgium, Euro Surveill. 2016;21(27):pii=30280.



## KOYUN VE KEÇİLERİN ELEKTRONİK OLARAK KİMLİKLENDİRİLMESİ; KÜPE ELEKTRONİK UYGULAMA PRATİK

Umut TAŞDEMİR<sup>1</sup>, Sinan AKTAŞ<sup>2</sup>,

### Giriş

İnsanlık tarihi yönünden çok önemli olaylardan birisi sayılan evcilleştirme işlemi, yaklaşık 11.000 yıl kadar önce Neolitik çağda, Dicle ve Fırat nehirleri tarafından sınırlanan “Bereketli Hilal-Fertile Crescent” olarak bilinen topraklarda başlamış sığır ve domuzun yanı sıra koyun ve keçi ilk evcilleştirilen türler olmuştur (1, 2). Evcilleştirme tarihleri yakın olmakla beraber koyun ve keçinin ilk evcilleştirilen türler olduğu bilinmektedir (2, 3). Hayvanların evcilleştirilmesi ile birlikte tarih boyunca sahiplerinin bilinmesi amacıyla bir sürüdeki hayvanları tanıma ihtiyacı doğmuştur. Günümüzde ise genetik ve ıslah çalışmaları ile hayvan ve insan sağlığının korunması için hayvanların tanımlanmasına ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Hayvanların kimliklendirilmesinde ve ayırt edilmesinde, sığırlarda kızgın demirle dağlamak koyun ve keçilerse ise kulağa tetavür (dövme) uygulamak ilk yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Bu yöntemler bazı ülkelerde hayvanlarda halen kullanılmaktadır (5).

<sup>1</sup> Aksaray Üniversitesi Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Aksaray

<sup>2</sup> Koyun ve Keçilerin Elektronik Olarak Kimliklendirilmesi ve Kaydı için Teknik Yardım Projesi, Ankara



İzlenebilirliğin ilk adımı hayvanların bireysel olarak tanımlanmasıdır. Son zamanlarda ise izlenebilirliği sağlamak ve hayvanın geçmişini belgelemek için pratik olarak kimlik belirleme önemli bir ihtiyaç haline gelmiştir. Hayvanların elektronik olarak takibinin, çiftlik yönetimi için birçok avantajları bulunmasının yanında güncel sayılarının belirlenmesinde iş gücünü azaltması ve yanlış okumaları %6'dan %0,1'e kadar düşürmesi gibi önemli birçok avantaja da sahip olduğu belirtilmektedir (6).

Başlangıçta hayvan yetiştiricileri tarafından hayvanların bireysel olarak tanımlanması ve verimlerinin takip edilmesi amacıyla yapılan kayıt işlemleri, ülkeler arası farklılıklar olsa da günümüzde daha çok yetiştirici birlikleri tarafından ulusal ve hatta uluslararası düzeyde takip edilebilen bir kayıt sistemine dönüşmüştür (7). Zaman içerisinde toplum tarafından özellikle hayvansal gıdalardan kaynaklanan, hayvanlardan insanlara geçen zoonotik hastalıkların halk sağlığı yönünden öneminin kavranması sonucunda, hayvanların kayıt altına alınmasının sadece hayvan sağlığı yönünden değil aynı zamanda insan sağlığı yönünden de gerekli olduğunun önemi anlaşılmıştır (8). Bu nedenle başlangıçta, sadece hayvanlara ait bireysel kayıt sistemleri oluşturulurken, ilerleyen süreçte bu kayıt sistemleri hayvanların verimlerinin ve hastalıklarının takip edildiği bir veri tabanına dönüştürülmüştür. Sistemdeki bu gelişmeler bilgiye güvenilir ve kolay erişim sağlaması açısından özellikle halk sağlığının yanı sıra hayvan sağlığı, ticarete konu olan hayvan ve hayvansal ürünlerinde takibinin yapılmasını kolaylaştırmıştır (9). Bu nedenlerden dolayı hayvanların kimliklendirilmesi veteriner hekimler için çok önemlidir.

Hayvanların kayıt altına alınması ve izlenebilirliği yönünden kullanılan sistemin en az şu beş bileşeni içermesi gerekmektedir.

- Hayvanların doğru bir şekilde kayıt altına alınması

- Hayvanların yaşamı boyunca bulunması muhtemel ağıl, çiftlik, kesimhane ve mera gibi yerleşim yerlerine ait verileri buldurması
- Hayvanların doğum, ölüm ve kesimleri ile ilgili bilgilerin varlığı
- Bilgilerin depolanması ve düzenli bir şekilde takip edilmesi
- Bu bilgileri giren ve değerlendiren yeterli personel sayısı varlığıdır (10).

Ülkemiz Avrupa Birliğine uyum çerçevesinde koyun ve keçi türü hayvanların kimliklendirilmesi ve kayıt altına alınması amacıyla 10.02.2009 tarihinde "Koyun ve Keçi türü Hayvanların Tanımlanması, Tescili ve İzlenmesi Yönetmeliğini" yayımlamıştır. Sonrasında Avrupa Birliği destekli "Koyun ve Keçilerin Küpelenmesi ve Aşılması Projesini" hazırlamış, 02.09.2010 tarihinde ise Koyun Keçi Kayıt Sistemini (KKKS) oluşturularak koyun keçi türü hayvanların ülke genelinde kimliklendirilmesi ve kayıt işlemlerine başlamıştır (11). Ancak küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinin meraya dayalı olarak yapılması, sürülerdeki hayvan sayılarının fazla olması, özellikle yaz aylarında göçer hayvancılığa bağlı olarak hayvan hareketlerinin yoğunluğu kulağa takılan klasik küpeler ile hayvan hareketlerinin ve bununla birlikte hastalıklarının takibini zorlaştırmış ve aşırı miktarda iş gücü getirmiştir. Bu nedenle, Avrupa Birliği'ne uyumlu sağlıklı ve güvenilir verilerin bulunduğu elektronik bir kayıt sisteminin kurulması ve küpelemenin ve kayıt işlemlerinin elektronik olarak yapılması amacıyla "Koyun ve Keçilerin Elektronik Olarak Kimliklendirilmesi ve Kaydı" projesi Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'na bağlı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından uygulamaya konulmuştur (12).

### Sonuç ve Öneriler

Bu proje ile hayvan hastalıklarının kontrol altına alınması ve halk sağlığı yönünden gıda güvenliğinin sağlanması amaçlanmıştır. Bu çalışma ile diğer



tarafından Avrupa Birliğine uyum çerçevesinde 12. fasılın (gıda güvenliği, hayvan ve bitki sağlığı politikaları) altında yer alan koyun ve keçilerin kimliklendirilmesi, kayıt altına alınması ve hareketlerinin izlenmesi gibi faaliyetlerin etkin bir şekilde yürütülmesi planlanmaktadır. Proje kapsamında gerçekleştirilecek elektronik küpeleme ve el terminaleri aracılığı ile kayıtlardaki hata payının minimum düzeye indirilmesi, sağlıklı ve güvenilir verilerin bulunduğu elektronik bir kayıt sisteminin kurulması hedeflenmiştir. El terminali, elektronik küpe ve bilgisayar tabanlı kayıt sisteminden oluşan elektronik küpeleme, ilk defa bu yıl kuzu ve oğlaklara uygulanmaya başlanmıştır.

Haziran 2016 tarihinden sonra Hayvancılık Bilgi Sistemi (HAYBİS) adı altında yenilenen ve ismi değişen KKKS, Türkiye'deki küçükbaş hayvan varlığının izlendiği bir merkezdir. Sistemde hayvanların bulunduğu işletme bilgileri, hayvan hareketleri, hayvan hastalıkları ve hayvanlarla ilgili diğer kayıtlara ait bilgiler yer almaktadır. Bu bilgilerin güncelliği Türkiye'nin hayvan varlığı verileri açısından önemlidir. Elektronik küpeleme bu güncellenmenin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için yenilikçi bir çözümdür. Bununla birlikte hayvan hareketlerinin takibi, hastalık ve

salgın durumunda hastalığın epidemiyolojisinin ortaya konması ve sorunun kaynağına ulaşılması sağlanır. Diğer taraftan hayvanların verimlerinin belirlenmesi, hayvan sayısının güvenilir bir şekilde tespiti, sağlıklı gıda tüketimi açısından hayvansal kaynaklı gıdaların takibinin kolay yapılması, zaman tasarrufu sağlanması, uygulama kolaylığı, iş yükünü azaltması, küpe numaralarını hatalı okuma ihtimalini ortadan kaldırması gibi birçok üstün yanları da bulunmaktadır.

Proje kapsamında, elektronik küpe yeni doğan kuzu ya da oğlağa uygulanmalı, elektronik küpenin hayvanın sol kulağına, klasik küpenin sağ kulağına uygulanmasına dikkat edilmelidir. Küpeleme yapılırken küpeleme pensinin dezenfeksiyonunun sağlanmasına, küpenin kulakta yaralanma ve yırtılmalarına neden olmadan doğru yere uygulanmasına azami özen gösterilmelidir. Hayvanların kayıt altına alınması ve küpeleme çalışmalarının hayvanların meraya çıktığı dönemde göz önüne alınarak sıcak bölgelerimizde yaz aylarında yapılmamasına özen gösterilmelidir. Küpeleme işleminden sonra el terminali ile okutma işlemi yapılmalı ve sonrasında el terminalinde bulunan bilgiler HAYBİS'e transfer edilmelidir.

## Kaynaklar :

1. Hirst KK (2008). *The History of the Domestication of Goats*. Erişim: <http://archaeology.about.com/od/domestications/qt/goats.htm>. Erişim Tarihi: 12.09.2010
2. Zeder MA (2008). *Domestication and early agriculture in the Mediterranean Basin: Origins, diffusion, and impact*, PNAS 19 (105): 11597–11604
3. Kaymakçı M (2006). *İleri Koyun Yetiştiriciliği*. Bornova-İzmir.
4. Hull BL, Smith MC (1992). *Extension goat handbook; management techniques*. Pensilvania State University, University Park, 4-5
5. Naas IA, Carvalho VC, Moura DJ, Mollo M (2006). *Precision Agriculture*. *Livestock Production*, 6; 313-325
6. Rossing W (1999). *Animal identification: introduction and history*. *Computers and Electronics in Agriculture*, 24; 1-4
7. [www.icar.org](http://www.icar.org)
8. Caja G, Conill C (2000). *Progress on EU research projects on electronic identification and traceability of animals and meat*. In *Symposium on latest developments in livestock identification and traceability*, 16 February, Milton Keynes, Meat and Livestock Commission, Milton Keynes, 14.
9. Stanford K, Stitt J, Kellar JA, McAllister TA (2001). *Traceability in cattle and small ruminants in Canada*. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 20 (212): 510-522
10. Houwelingen P (1991). *Review of existing identification systems*. In: Lambooij, E. (Ed.), *Automatic Electronic Identification Systems for Farm Animals*. Commission of the European Communities, Luxemburg, Publication EUR 13198, 7-12.
11. [www.tarim.gov.tr](http://www.tarim.gov.tr)
12. [www.ekimliklendirme.tarim.gov.tr](http://www.ekimliklendirme.tarim.gov.tr)



Bu proje Avrupa Birliği ve Türkiye Cumhuriyeti tarafından finanse edilmektedir.

## Küpelemede YENİLİK ZAMANI;

### Koyun ve Keçilerde Elektronik Kimliklendirme Başladı.



**Proje ile hayvan hastalıklarının kontrol altına alınması ve gıda güvenliği amaçlanıyor.**

**Elektronik kimliklendirme, ülkemizde ilk defa bu yıl kuzu ve oğlaklarda uygulamaya alındı.**

**Proje, uygulama kolaylığı getiriyor.**



**Elektronik  
Kimliklendirme**

[ekimliklendirme.tarim.gov.tr](http://ekimliklendirme.tarim.gov.tr)

[facebook/elektronikkimliklendirme](https://facebook.com/elektronikkimliklendirme)

Bu yayın Avrupa Birliği ve Türkiye Cumhuriyeti'nin mali katkısıyla hazırlanmıştır. Bu yayının içeriğinden yalnızca NIRAS liderliğindeki konsorsiyum sorumludur ve bu içerik hiçbir şekilde Avrupa Birliği ve Türkiye Cumhuriyeti'nin görüş ve tutumunu yansıtmamaktadır.



**NIRAS**





### NÜKLEİK ASİT TEMELLİ TANI YÖNTEMLERİ VE KLİNİK YANSIMASI

Aliye BAŞTUĞ<sup>1</sup>

Tuba Çiğdem OĞUZOĞLU<sup>2</sup>

**Özet:** Viral enfeksiyonların tanısında kullanılan moleküler tanı yöntemleri, son yıllarda giderek artan bir öneme sahip olmuştur. Tüm bu metodlar arasında nükleik asit amplifikasyon testleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tekniklerin kullanılması ile hızlı sonuç alınması ve erken tanı konulması mümkün olmaktadır. Tam otomatize cihazların kullanıma girmesi ile birlikte otomatize metodlar geliştirilmiş olup, daha kısa sürede daha duyarlı ve kantitatif sonuçlar verilebilir hale gelmiştir. Aynı zamanda otomatize sistemlerin kullanılmasının kontaminasyon riskinin azalması, daha az miktardaki sıvılarla çalışılabilme gibi avantajları da bulunmaktadır.

Nükleik asit amplifikasyon tekniklerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time PCR ve nükleik asit sekansı bazlı amplifikasyon (NASBA) yöntemleri, virusların saptanmasında, kantitasyonunda ve genotiplerinin belirlenmesinde kullanılabilir. Real time PCR ile viral yük kantitasyonu mümkündür. Viral yük prognoz göstergesi olarak kullanılabilmekte ve ayrıca tedavi yanıtının anlaşılmasında da yararlıdır. Bununla birlikte, moleküler yöntemler kullanılarak viral mutasyonların belirlenmesi ile ilaç direnci olup olmadığı da saptanabilmektedir.

Bu makalede klinik virolojide kullanılan moleküler tanı testleri ve bu yöntemlerin bazı viral enfeksiyonlardaki klinik öneminden söz edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Moleküler yöntemler, PCR, viral enfeksiyonlar

1. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

2. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Dışkapı-Ankara





**Abstract:** Molecular diagnostic methods are used for diagnosis of viral infections have an increasing importance in recent years. Nucleic acid amplification tests are used frequently in all these methods. Rapid and early diagnosis of viral infections is possible by using these techniques. The introduction of fully automated devices and automated methods have allowed to give more sensitive and quantitative results in shorter time. In addition, using automated systems have an advantages of decreasing contamination risk and also it is possible to have a results with a tiny volume of specimens.

Amplification techniques such as polymerase chain reaction (PCR), real- time PCR and nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) methods are used for detection, quantification and genotyping of viruses. Viral load quantitation is possible by using real- time PCR. Viral load can be used as a predictor of prognosis and it is also usefull for understanding response of medical therapy. In addition, drug resistance may also be detected with determination of viral mutations by using molecular techniques.

This review focus on molecular diagnostic tests, uses in clinical virology and its clinical importance in some viral infections.

**Key words:** Molecular methods, PCR, viral infections

## GİRİŞ

Nükleik asitler, bütün canlı hücrelerde ve virüslerde bulunan nükleotidlerden oluşmuş polimerlerdir. Nükleik asitler deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) olarak iki grupta incelenmektedir. DNA, ilk kez 1869'da Friedrich Miescher tarafından bir hastanın pansuman materyalindeki irinde bulunan lökositlerden ve alabalık sperminden izole edilmiştir. Nükleik asitlerin başlıca işlevi genetik bilgi aktarımıdır.

Nükleik asitler hücre çekirdeğinde (nükleus) bulduklarından keşfedildiklerinde bu şekilde adlandırılmışlardır. Nükleik asitleri oluşturan nükleotid birimlerin her biri azotlu heterosiklik bir baz, beş karbonlu (pentoz) bir şeker ve bir fosfat grubu içerir. RNA'da bulunan şeker riboz, DNA'daki ise deoksiribozdur. DNA ve RNA, içerdikleri azotlu bazlar bakımından da farklılık gösterirler. Adenin (A), Guanin (G) ve Sitozin (C) hem DNA hem RNA'da bulunurken, Timin (T) yalnızca DNA'da, Urasil (U) ise yalnızca RNA'da bulunur.

Nükleik asitler tek bir zincirden oluşabildikleri

gibi spiral şeklinde sarılmış iki zincirden de oluşabilirler. Çift sarmallı bir nükleik asitteki iki zincir arasında hidrojen bağları bulunmaktadır. DNA genelde çift sarmallı olmakla beraber tek zincirli DNA içeren virüsler de mevcuttur. RNA molekülleri de genelde tek zincirden oluşmakla beraber bazı virüslerin içinde çift sarmallı RNA bulunur. James Watson ve Francis Crick DNA'nın bu üç boyutlu yapısını keşfedip 1962'de Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülünü kazanmıştır.

Günümüzde DNA'nın hızlı ve güvenli bir şekilde çoğaltılmasını sağlayan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi nükleik asit temelli yöntemler sayesinde doğal hücre bölünmesine benzer şekilde, istenilen DNA dizisi yaklaşık milyar katı kopyalanabilir.

## 1. NÜKLEİK ASİT TESPİTİNDE KULLANILAN TANI TEKNİKLERİ

Nükleik asit tespitinde kullanılan teknikler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir;

1.1. Amplifiye olmayan nükleik asit prob teknikleri

1.2. Amplifiye nükleik asit teknikleri

1.3. Mikroarray yöntemleri

1.4. İzotermal teknikler

Klinik Viroloji’de kullanılan temel moleküler teknikler Tablo 1’ de özetlenmiştir.

Tablo 1. Klinik Viroloji’de kullanılan temel moleküler teknikler (Cobo F, 2012)

Teknik	Yöntemin adı	Çalışılabilecek viruslar
Amplifiye olmayan nükleik asit prob yöntemleri	Likit faz Solid faz In situ hibridizasyon	HPV, CMV
Amplifiye nükleik asit yöntemleri		
Hedef Amplifikasyon Teknikleri	RT-PCR Nested PCR Multiplex PCR Real-time PCR	RNA virusları (HCV; HIV) Herpes viruslar Respiratorik viruslar
	Transkripsiyon aracılı amplifikasyon yöntemleri	HCV (TMA temelli), HIV (TMA temelli, NASBA) CMV, enterovirus, RSV (NASBA)
	İplikçik uzaklaştırarak amplifikasyon (Strand displacement amplifikasyon - SDA)	HIV
Sinyal Amplifikasyon Teknikleri	bDNA yöntemi Hibrid capture yöntemi	HBV, HCV, HIV, CMV, HPV
Prob amplifikasyon teknikleri	Ligaz zincir reaksiyonu Cycling probe teknolojisi Cleavase invader teknolojisi	HCV, HPV
Mikroarray Teknikler	DNA mikroarray	Respiratorik viruslar, HCV, HPV, HIV, SSS enfeksiyonu yapan viruslar
İzotermal Teknikler	LAMP HDA	İnfluenza A ve B, Dengue virusu, SARS virusu, CMV, HSV, VZV, BK virus ve HPV HIV-1, HSV 1 ve 2



HPV: human papillomavirus; CMV: sitomegalovirus; HCV: hepatit C virus; HBV: hepatit B virus; HIV: insan immünyetmezlik virusu; TMA: transkripsiyon aracılı amplifikasyon; NASBA: nükleik asit sekans bazlı amplifikasyon; RSV: respiratuvar sinsityal virus; DNA: deoksiribonükleik asit; RNA: ribonükleik asit; LAMP: loop- aracılı izotermal amplifikasyon; HDA: helikaz bağımlı amplifikasyon.

### AMPLİFİYE NÜKLEİK ASİT TEKNİKLERİ

Moleküler tanı yöntemlerinin temeli seksenli yılların sonunda PCR'ın kullanılmaya başlanmasına dayanmaktadır (Saiki RK ve ark. 1988). Nükleik asit amplifikasyon teknikleri arasında; hedef, sinyal ve prob amplifikasyonuna dayalı farklı metodolojik yöntemler geliştirilmiştir.

#### Hedef Amplifikasyon Teknikleri

Hedef amplifikasyon tekniklerinde enzimler kullanılarak hedef nükleik asitin çok sayıda kopyası elde edilir. Amplifikasyon ürünleri komplementer sekansa bağlanan iki oligonükleotid primeri ile tespit edilir. Sonuç olarak, hedeflenen sekansın milyonlarca kopyası elde edilebilir. İşlem sırasında ortaya çıkabilecek kontaminasyon riski; özel laboratuvar dizaynı, deneyimli personel kullanımı ve iş akış çizelgeleri uygulanarak azaltılabilir.

#### Polimeraz Zincir Reaksiyonu

#### (Polymerase Chain Reaction-PCR)

#### 1. PCR'ın Tarihi

İn vitro ortamda DNA amplifikasyonu yöntemi ilk kez 1971'de Panet ve Khorana tarafından tanımlanmıştır. Bununla birlikte PCR yöntemi adını 1983'te Mullis ve arkadaşlarından almıştır. Yüksek sıcaklığa dayanıklı DNA polimeraz enziminin 1988 yılında Thermus aquaticus (Taq) adlı bakteriden izole edilmesi ve DNA amplifikasyonunda kullanılmaya başlanması ile birlikte PCR'ın uygulama alanları artmıştır (Devrim AK, 2004). Bu çalışmasıyla Mullis 1993'te Nobel ödülünü almıştır. Bu teknik, moleküler biyolojik araştırmalarda (dizi analizi, klonlamagibi) ve çok sayıda hastalığın tanısında hızla kullanılmaya başlanmış ve bu metod

sayesinde tıp, veteriner, biyoloji gibi birçok alanda önemli gelişmeler olmuştur.

#### 2. PCR'ın Tanımı

PCR, belirlenmiş nükleik asit dizilerinin (DNA ve RNA), in vitro ortamda oligonükleotid primerler ve Taq polimeraz enzimleri kullanılarak bir otomatik ısı döndürücü cihaz (thermocycler) yardımıyla çoğaltılması işlemidir.

PCR'da temel amaç, dizilimi bilinen bir DNA bölgesini çoğaltmak yani amplifiye etmektir. Reaksiyon DNA polimeraz enzimi ile gerçekleştirilir ve temel olarak iki adet oligonükleotid primer kullanılır. Kalıp DNA (template) ilk önce dört deoksiribonükleozid trifosfatın (dNTP) varlığında ısıyla denatüre edilir. Daha sonra reaksiyon ısı düşürülerek oligonükleotid primerlerinin kalıp DNA'ya bağlanması sağlanır. Reaksiyon ısı daha sonra tekrar DNA polimerazın bağlanması için uygun ısı derecesine yükseltilerek DNA sentezi sağlanır. Denaturasyon, bağlanma (annealing) ve uzama (extension) basamakları birçok kez (2<sup>n</sup>) tekrarlanır. Amplifikasyon sonucunda bir döngüde elde edilen ürünler bir sonraki döngü için kalıp olarak kullanılır. Sonuç olarak, her bir döngü ile istenilen DNA ürününün miktarı ikiye katlanır (Devrim AK, 2004).

#### 3. PCR Mekanizması

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), hedef nükleik asit sekansından milyonlarca kopya elde edilmesini sağlar. PCR, çift iplikli bir DNA molekülündeki, hedef nükleik asit dizilerine primerlerin bağlanması ve uzaması esasına dayanır. Oligonükleotid primerler, amplimer olarak da adlandırılabilir. Primerler, hedef



bölgeye komplementer (tamamlayıcı) nükleotid sekansı içeren kısa DNA parçacıklarıdır. PCR reaksiyon karışımı programlanabilen bir thermal cycler aracılığı ile belirli bir program dahilinde bir çok kez ısıtılıp soğutulur. PCR siklusu; denaturasyon, primerin bağlanması (annealing) ve uzama (extension) olmak üzere üç basamaktan oluşur. Tekrarlanan bu sikluslar sonrasında kalıp DNA miktarı üssel olarak artar ve her siklus sonrasında istenen ürün miktarı iki katına çıkar. Reaksiyon sonrasında amplifikasyon ürününün saptanmasında jel elektroforez veya kalorimetrik yöntemler gibi farklı teknikler kullanılabilir (Saiki RK, ve ark., 1988).

#### 4. PCR Ürününün Saptanması ve Analizi

PCR ürünü tanımlanan uzunlukta DNA dizisini içermelidir.

PCR reaksiyonunu olumsuz etkileyen faktörler;

1. Hedef DNA kalitesinin düşük olması veya miktarının fazla olması
2. Primer ve hedef DNA arasındaki sekans homolojisinin yetersiz olması
3. PCR koşullarının optimizasyonunun iyi olmaması

PCR ürününün doğru büyüklükte olması da önem taşır. Beklenmeyen ampikon büyüklüğü hedef sekansın spesifik olmadığını veya amplifikasyon koşullarının optimal olmadığını ve spesifik olmayan bağlanmaların oluştuğunu düşündürür. Suboptimal koşullar arasında primer tasarımının kötü olması, Taq veya  $MgCl_2$  konsantrasyonunun fazla olması, bağlanma (annealing) ısısının optimize edilmemesi yer alır. PCR ürünü Agar jel elektroforez ile incelenir ve ethidium bromide ile görünür hale gelmesi sağlanır. DNA dizisinin büyüklüğü, bilinen molekül ağırlık işaretleri (merdiven) ile karşılaştırılarak saptanır (Loeffelholz M ve ark, 2006).

## 2. NÜKLEİK ASİT TEKNİKLERİNİN KULLANIM ALANLARI ve SONUÇLARIN KLİNİK YANSIMASI

### 2.1. Sitomegalovirus (CMV)

CMV enfeksiyonları genellikle asemptomatik veya hafif klinikle seyreden nonspesifik viral sendroma yol açmaktadır. Bununla birlikte gebelik sırasında enfeksiyonun ilk kez geçirilmesi durumunda konjenital CMV sendromuna yol açabilmektedir. Ayrıca özellikle immünsüpresif hastalarda, oküler enfeksiyon ve SSS enfeksiyonları şeklinde görülebilir. SSS enfeksiyonları sıklıkla ensefalit formunda görülmektedir. Beyin Omurilik Sıvısı'nda (BOS) CMV DNA'nın pozitif bulunması, CMV nörolojik hastalığı için oldukça sensitif ve spesifik bir göstergedir (Flood J ve ark., 1997).

Nörolojik bulguları olan HIV pozitif hastalarda BOS'ta CMV DNA klasik PCR ile saptanabilir (Minjolle S ve ark., 2002). CMV viral yük tayini real time PCR gibi PCR teknikleri ile veya hibrid capture (yakalama) testleri ile saptanabilir (Aberle SW ve ark., 2002). CMV viral yük tayininin takibinde aynı yöntemin kullanılması önemlidir. Viral yük için standardizasyon yapılmadığından cut off değeri vermek mümkün olamamaktadır (Cobo F, 2012). Viral yük takibi tedavi yanıtının göstergesi olarak kullanılmakta olup tedavi süresini belirlemektedir.

### 2.2. Epstein-Barr Virus (EBV)

Epstein-Barr virus (EBV), enfeksiyöz mononükleoz ve ayrıca lenfoma ve transplantasyon sonrası gelişebilen lenfoproliferatif hastalığın (PTLD) etiyolojisinde yer alan, latent enfeksiyon da oluşturabilen bir herpes virustur

SSS lenfoproliferatif hastalığı tanısında ve tedavi yanıtının takibinde moleküler teknikler ile EBV DNA'nın BOS'ta gösterilmesi yararlıdır. Bu tekniğin sensitivitesi % 80-90, spesifitesi %100'e yakındır (Yarchoan R ve ark., 1998). SSS lenfomalarında EBV DNA; konvansiyonel PCR (Broccolo F ve ark., 2000),



in situ hibridizasyon (Phan TG ve ark., 2000) ve real time PCR (Bossolasco S ve ark., 2002) yöntemleri ile tespit edilebilir.

İmmünesupresif olgularda akut enfeksiyon ve reaktivasyonların ayırımında serolojik testlerle saptanan pozitif sonuçların Rt-PCR testleri kullanılarak desteklenmesi gerektiği ve özellikle immünesupresif hastalarda viral yük tayininin tanıda, takipte ve prognozun belirlenmesinde oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (Geçgel SK ve ark, 2012).

### 2.3. Herpes Simpleks Virus

Herpes simpleks virus (HSV), santral sinir sistemi enfeksiyonları, genital ve cilt enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyonlara yol açabilir. HSV epidemik olmayan SSS enfeksiyonlarının (esas olarak ensefalitlerin) sık görülen nedenleri arasında yer alır. HSV ayrıca kendi kendini sınırlayan aseptik menenjitte de yol açabilmektedir. Bu nedenle hızlı, güvenilir, sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek bir tanı testi olan PCR, HSV ensefalit ve menenjitinde tanısal test olarak kullanılmaktadır (Lakeman FD ve ark., 1995). Bununla birlikte sensitivitesi ve spesifitesi %100 olmadığından PCR testi sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır. Yanlış negatiflik ve kontaminasyona bağlı yanlış pozitif sonuçlar olabileceği akılda bulundurulmalıdır. HSV DNA'nın moleküler amplifikasyonu bu enfeksiyonların laboratuvar tanısında altın standart kabul edilmektedir.

PCR hastalığın ilk 24 saatinde pozitifleşmekte ve tedavinin ilk haftası süresince pozitif kalmaktadır. Bazı olgularda viral genom antiviral tedavi başlandıktan sonra 2 hafta veya daha uzun süre BOS'ta persiste edebilir (Wildemann B ve ark., 1997). Real time PCR, BOS örneklerinde CMV, HSV-1 ve HSV-2, EBV ve VZV enfeksiyonları tanısında kullanılabilir (Stöcher M ve ark., 2004).

Konvansiyonel PCR ile karşılaştırıldığında, real time PCR testleri hızlı, basit ve herpes virus DNA tespiti

için rutin laboratuvarında kullanılabilen bir yöntemdir. HSV'ye bağlı cilt ve genital enfeksiyonlarda ise genital ülser ve mukokutanöz lezyonlardan alınan örneklerde HSV enfeksiyonu konfirmasyonunda real time PCR daha sensitif bir yöntemdir (Smith TF ve ark., 2004).

### Varicella-Zoster Virus (VZV)

VZV ensefalit, miyelit ve akut menenjit gibi SSS enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Bir çalışmada BOS örneklerinin %5'inde VZV DNA tespit edilmiştir (Aberle SW ve ark., 2002).

Realtime PCR BOS, cilt lezyonları ve bronkoalveoler lavaj gibi klinik örneklerden VZV konfirmasyonunu sağlayan hızlı ve sensitif bir yöntemdir (Stránská R ve ark., 2004, Schmutzhard J, ve ark., 2004). Ayrıca PCR temelli teknikler çapraz reaksiyon vermediğinden oldukça spesifiktir.

### Parvovirus B19

Parvovirus B19 asemptomatik enfeksiyona yol açabileceği gibi çocuklarda artropati ile seyreden eritema infeksiyozuma, ciddi anemi ve sistemik enfeksiyona yol açabilmektedir. Gebelikte geçirilen enfeksiyon düşüklere yol açabilmektedir.

Parvovirus B19 enfeksiyonu tanısı ELİSA yöntemi ile IgM ve IgG antikorlarının serolojik olarak tespitine dayanmaktadır. Bununla birlikte kanda virus varlığının tespiti amacıyla PCR ile DNA tespiti de yapılmaktadır. Nükleik asit analizinde kullanılacak materyaller arasında plazma, serum, kemik iliği, plasenta, fetal dokular ve amniyon sıvısı yer almaktadır.

### Polyomaviruslar (JC ve BK Virus)

BK virus renal transplant hastalarında ve üreterde tıkanıklığı ve hematürisi olan hastalarda nefropati ile ilişkilidir (Li RM ve ark., 2002). JC virus ise AIDS gibi immün yetmezliği olan hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati ile ilişkilendirilmektedir (Du Pasquier RA ve ark, 2004).



Lökoensefalopatisi olan hastalarda JC virusun BOS'ta tespit edilmesinde konvansiyonel PCR kullanılmaktadır (Telenti A ve ark, 1990). Antiretroviral tedavi uygulamaları öncesinde bu yöntemin sensitivitesi %70-90 ve spesifitesi %90-100 idi (Cinque P ve ark., 1997). Bununla birlikte antiretroviral tedavi sonrasında immün sistemin iyileşmesi ile viral replikasyon azalmakta ve BOS'ta JC virus PCR negatif bulunabilmektedir.

BK virus, idrar örneklerinde konvansiyonel PCR ile saptanabilmektedir ayrıca kantitatif real time PCR yöntemi de renal transplant alıcılarında BK virus DNA takibinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Randhawa P ve ark., 2004). BK virus nefropatisi yüksek BK virus DNA miktarı ile ilişkili olup nefropatinin düzelmesi idrarda azalan virus miktarı ile koreledir. Duyarlı bir test olmakla birlikte transplant hastalarının %10-45'inde asemptomatik reaktivasyonun göstergesi olabildiğinden idrarda BK virus DNA varlığı gerçek enfeksiyon göstergesi olmayabilir. Bu nedenle sonuçlar kan örnekleri kullanılarak doğrulanmalıdır (Randhawa P ve ark., 2005). Negatif sonuçlar da BK virus nefriti ile ilişki yoktur anlamına gelmemektedir.

Böbrek biyopsi örneklerinde PCR testi BK nefropatisi tanısı için uygun bir yöntem değildir çünkü asemptomatik hastalarda da biyopsi örneklerinde düşük düzeyde DNA persiste edebilir (Schmid H ve ark, 2005).

### **İnfluenza ve Parainfluenza Virusları**

Özellikle epidemi ve pandemi potansiyeli olması nedeniyle influenza viruslarının hızlı tanısı enfeksiyon kontrolünde kritik öneme sahiptir, bu nedenle influenza virusların teşhisi için çok sayıda tanısıl test geliştirilmiştir. İnfluenza tanısında kullanılan hızlı testlerinin sensitivitesi ve spesifitesi floresan antikör testlerine ve RT-PCR testine göre daha düşüktür (Ginocchio CC ve ark, 2009).

RT-PCR influenza viruslarının tanısında tercih edilen yöntem olup en spesifik ve en sensitif testtir. RT-PCR ile influenza tipleri (A ve B) ve subtiplerinin ayrımı yapılabilmektedir (Ginocchio CC ve ark, 2009)

Parainfluenza viruslarından tip 1-4 çocuklarda, yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda bronşolit, krup ve pnömoniye yol açabilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda Parainfluenza virusların tanısında PCR yeterli bir yöntemdir (Mahony JB, 2008). PCR'in sensitivitesi %100, spesifitesi ise %95-98 arasındadır. Multiplex PCR testleri solunum sistemi viruslarının büyük çoğunluğunu ayırtedebilmektedir (Liolios L ve ark., 2001).

### **Parapoxvirus (PPV)**

Parapoxvirus ovis, koyun ve keçilerde "ektima" adı verilen püstüler dermatite yol açmaktadır. Bu ailede sığırlarda enfeksiyon meydana getiren parapoxviruslar da (Bovine Papuler Stomatit Virus, Pseudocowpox Virus) bulunmaktadır. Oral mukoza, dil, diş eti ve burun çevresinde papül, nodül veya vezikül şeklinde başlayıp kabuk oluşumuna yol açan bulaşıcı bir enfeksiyona neden olur (Ferede Y ve ark., 2014). Tanıda; klinik bulgular, histopatoloji ve elektron mikroskopi kullanılabilir. Elektron mikroskopi ve histopatolojik tekniklerle virusun tanısı daha uzun bir zaman, donanımlı laboratuvar ve deneyim gerektirmektedir. Parapoxvirus enfeksiyonlarında nükleik asit temelli tanının avantajı; klinik olarak birbirine benzeyen ve zoonoz olmayan capripoxvirus enfeksiyonlarından, zoonoz karakterli olan parapoxvirus enfeksiyonlarının ayrımının hızlı bir şekilde yapılabilmesidir. PCR ile amplikon tespiti yanısıra sekans analizi ile de etkenlerin ayırıcı tanısı mümkün olmaktadır. Özellikle insanlarda Kurban Bayramları sonrası artan bir insidansı olan parapoxvirus enfeksiyonlarında, klinikte hasta öyküsü alınırken dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır. Anamnez alınırken hastanın sığır ve/veya koyun ile



teması dikkatle sorgulanmalıdır. Zira hatalı anamnez ile enfeksiyonun doğru tanısı konulamaz.

### Adenovirus

PCR çeşitli klinik örneklerden adenovirus tespit edilmesinde kullanılabilen spesifik ve sensitif bir yöntemdir, ancak sonuçlar klinik bulgularla birlikte dikkatli yorumlanmalıdır. Kantitatif real time PCR bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda adenovirus enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Claas EC ve ark., 2005). Real-time PCR, esas olarak solunum ve göz enfeksiyonlarına yol açan adenovirus tip 4'ü (subgrup E) saptamak için kullanılmaktadır. Adenovirus DNA'sının tespitinde real time PCR sensitivitesi konvansiyonel PCR'a göre daha fazladır (Heim A ve ark., 2003).

### Enteroviruslar

Echoviruslar, parechoviruslar (echovirus 22 ve 23) ve coxsackie virus A ve B gibi enteroviruslar solunum sistemi enfeksiyonları, aseptik menenjit, miyokardit ve yenidoğan döneminde sistemik enteroviral hastalığa yol açabilmektedir. Bu virusların tanısında hücre kültürü gold standart olmakla birlikte sensitivitesinin düşük olması nedeniyle RT-PCR gibi moleküler yöntemler geliştirilmiştir (Rotbart HA ve ark., 1995). BOS, serum ve idrarda moleküler yöntemler ile enteroviruslar tespit edilebilmektedir. BOS'ta enterovirusların tespitinde hızlı ve sensitif bir yöntem olan real-time PCR kullanılmaktadır. Konvansiyonel PCR ve real time PCR sensitivitesi benzer olmakla birlikte real time PCR'ın uygulaması daha kolaydır (Rabenau HF ve ark., 2002).

### Hepatit Virusları

Viral hepatitlerin (hepatit A, B, C, D, E) tanısında özellikle serolojik testlerin kesin sonuç vermediği durumlarda moleküler yöntemler oldukça yararlıdır. Bununla birlikte, özellikle hepatit B ve C enfeksiyonunda viral yük tayininde ve tedavi

takibinde moleküler yöntemler rutin olarak kullanılmaktadır. Karaciğer dokusunda hepatit B ve C viral yük kantitasyonunu sağlayan testler de mevcuttur (White PA ve ark., 2002).

HBV DNA tespiti ve viral yük tayini viral reaktivasyon göstergesi olarak da kullanılmaktadır. Real-time PCR kantitasyon testi sensitivitesi, spesifitesinin yüksek olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) uluslararası standartları tanımlamıştır (Saldanha J ve ark., 2001). Bununla birlikte farklı primerler kullanıldığından hastanın viral yük takibinin aynı laboratuvarında yapılması önemlidir.

HBV genotip tayini klinik prognoz tahmininde ve antiviral tedavi süresinin belirlenmesi yararlı olduğundan yapılması önerilmektedir (Lin CL ve ark., 2011). Hibridizasyon, sekanslama ve filogenetik analiz ile genotip tayini yapılabilmektedir.

HCV hastalarında ise tedavi yönetimi moleküler test sonuçlarına göre belirlenmektedir. Kalitatif ve kantitatif HCV moleküler testleri akut ve kronik HCV enfeksiyonlarının tanısında, genotip tayininde, tedavi izlemi ve prognoz belirlenmesinde kullanılmaktadır. RT-PCR, transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) ve branched DNA amplifikasyonu HCV RNA tespitinde kullanılmaktadır.

### Feline Infectious Peritonitis Virus (FIPV)

Feline infectious peritonitis immun-aracılı pyogranulomatöz vaskülit ile karakterize olup kedilerde fatal enfeksiyona yol açabilen bir Coronavirus'tur. Klinik bulgular nonspesifiktir. Coronavirus ile enfekte kedilerin %7.8 – 12'sinde FIP geliştiğinden tanıda, tek başına Coronavirus antikor titresi pozitifliğinin saptanması anlamlı değildir.

Kedileri enfekte edebilen tanımlanmış iki Feline Coronavirus biyotipi mevcut olup bunlar; Feline enterik Coronavirus (FECV) ve Feline infectious peritonitis virus (FIPV)'tur (Hsieh LE ve ark., 2014). Feline Corona

Virus enfeksiyonu yönünden PCR testi ile pozitiflik saptanan örneklerde mutant FIP varlığını tespit etmek için yeni sunulan bir Realtime PCR testinin yapılması önerilmektedir. Zira düşük virulansa sahip nonpatojenik FECV biyotipi ile patojenik mutant FIPV biyotipi ayrımının yapılması, hastalığın sağaltımı açısından önem arz etmektedir. FECV ile enfekte bireylerde medikal tedavi gereksinimi bulunmamaktadır.

### **Human İmmünyetmezlik Virusu (HIV)**

Akut immün yetmezlik sendromuna (AIDS) yol açan HIV virusunun erken tanısında, viral yük kantitasyonu yapılarak takip ve tedavi izleminde ve direncin öngörülmesinde moleküler testler büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılan benzer sensitivite ve spesifiteye sahip farklı prob ve amplifikasyon sistemleri kullanılan çeşitli teknikler mevcuttur. HIV-1 ve HIV-2 proviral DNA'yı saptayabilen kantitatif ve kalitatif real time PCR testleri bulunmaktadır (Cobo F, 2012).

### **Bovine Viral DiarrheaVirus (BVDV)**

Sığırlarda enterik semptomlarla seyreden akut enfeksiyon tablosu yanısıra transplasental enfeksiyonlar sonucu gelişen abort ve konjenital anomalili buzağı doğumuna yol açabilmesi nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Postnatal dönemdeki enfeksiyonlarda ve fetal yaşamın son 1/3'lük döneminde BVDV ile enfekte olanlarda geçici viremi görülür ve etkene spesifik immün yanıtın gelişmesi ile virus elimine edilir. Fetal hayatın ilk 1/3 lük döneminde karşılaşılan bireyler virusa karşı immuntolerans gösterirler. Postnatal klinik belirti görülmez ancak yaşam boyunca virusun taşıyıcısı durumundadırlar (Persiste enfeksiyon). BVDV enfeksiyonu ile mücadelede, persiste enfekte olan taşıyıcıların hızlı tanısı ve eliminasyonu önemli olup, bu amaçla moleküler yöntemler (RT- PCR, real time PCR vb.) kullanılmaktadır. Ancak bu moleküler yöntemlerin kullanımında sürüde enfekte birey varsa, viral RNA'nın tüm bireylerde uzun süre (en az 45 gün)

kanda kaldığı ve PCR ile tespit edilebildiği gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır. BVDV enfeksiyonunun tanısı için nükleik asit tanısı temelli yöntemler tercih edilecekse, bir ülkedeki persiste enfekte hayvan varlığının çok düşük düzeyde olması gerekir. Ülkemiz gibi persiste enfekte hayvan varlığı yüksek sığırcılık işletmelerinin olduğu yerlerde PCR yerine ELISA yöntemlerinin tercih edilmesi önemlidir (Kosinova E ve ark., 2007; Moennig ve Becher, 2015).

### **Human Papillomavirus (HPV)**

Klinik örneklerde HPV DNA saptanmasına yönelik moleküler yöntemler arasında tip spesifik PCR, genel primerler ile PCR, likid hibridizasyon (hibrid capture/ yakalama) sayılabilir.

Anormal Pap smear sonucu bulunan kadınlarda HPV DNA testi yapılarak yüksek riskli kadınların belirlenmesi ve gereksiz kolposkopi işlemlerinden kaçınılması sağlanabilir (Manos MM ve ark., 1999).

### **SONUÇ**

Klinik viroloji laboratuvarlarının temel hedefi viral enfeksiyonların tanısı olup, bu enfeksiyonların tedavisinde ve kontrol tedbirlerinin alınmasında klinisyenlere yardımcı olmaktadır.

Seroloji ve kültür gibi tanısal testler ile karşılaştırıldığında, moleküler tekniklerin esas avantajları; sensitivite ve spesifitelerinin yüksek olması, hızlı olmaları ve otomatizasyon olanaklarının bulunmasıdır. Bununla birlikte yanlış pozitiflik ve/veya negatiflik durumlarında klinik bulgularla uyumluluk büyük önem taşımaktadır. Özellikle SSS enfeksiyonlarında hızlı tanı, erken tedavi açısından büyük önem taşır. Ayrıca hızlı tanı; Kırım Kongo Kanamalı Ateşi gibi viral hemorajik ateşlerde ve MERS, SARS Corona Virusları gibi solunum yolu enfeksiyonlarında hasta bireylerin izolasyonu gibi gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınarak, salgınların önlenmesinde de epidemiyolojik açıdan büyük önem arz etmektedir.





## KAYNAKLAR

ABERLE SW, PUCHHAMMER-STÖCKL E (2002). Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J Clin Virol* 25:79-85.

BOSSOLASCO S, CINQUE P, PONZONI M, VIGANO MG, LAZZARIN A, LINDE A, FALK KI (2002). Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma. *J Neurovirol* 8: 432-438.

BROCCOLO F, IULIANO R, CAREDDU AM, TROVATO R, LICO S, BLANC PL, MAZZOTTA F, CECCHERINI-NELLI L (2000). Detection of lymphotropic herpesvirus DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of AIDS patients with neurological disease. *Acta Virol* 44: 137-143.

CINQUE P, SCARPELLINI P, VAGO L, LINDE A, LAZZARIN A (1997). Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 11: 1-17.

CLAAS EC, SCHILHAM MW, DE BROUWER CS, HUBACEK P, ECHAVARRIA M, LANKESTER AC, VAN TOL MJ, KROES AC (2005). Internally controlled real-time PCR monitoring of adenovirus DNA load in serum or plasma of transplant recipients. *J Clin Microbiol* 43: 1738 - 44.

COBO F (2012). Application of molecular diagnostic techniques for viral testing. *The Open Virology Journal* 6: 104-114.

DEVİRİM AK, KAYA N (2004). Polimeraz Zincir Reaksiyonu. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* 10: 209- 14.

DU PASQUIER RA, KURODA MJ, ZHENG Y, JEAN-JACQUES J, LETVİN NL, KORALNIK IJ (2004). A prospective study demonstrates an association between JC virus specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 127: 1970-78.

FEREDE Y, HABTAMU A, GEBRESELLASIE S (2014). Confirmatory diagnosis of contagious ecthyma (Orf) by polymerase chain reaction at Adet Sheep Research Sub-Center, Ethiopia: A case report. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health* 6: 187- 191.

FLOOD J, DREW WL, MINER R, JEKIC-MCMULLEN D, SHEN LP, KOLBERG J, GARVEY J, FOLLANSBEE S, POSCHER M (1997). Diagnosis of cytomegalovirus (CMV) polyradiculopathy and documentation of in vivo anti-CMV activity in cerebrospinal fluid by using branched DNA signal

amplification and antigen assays. *J Infect Dis* 176: 348-352.

GEÇGEL SK, ERSOY A, SEVİNİR BB, SINIRTAŞ M, GÖRAL G (2012). Evaluation of PCR results in diagnosis of Epstein – Barr virus infections. *Mikrobiyol Bul*; 46 (4): 594 - 606.

GINOCCHIO CC, ZHANG F, MANJI R, ARORA S, BORNFREUND M, FALK L, LOTLIKAR M, KOWERSKA M, BECKER G, KOROLOGOS D, DE GERONIMO M, CRAWFORD JM (2009). Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol*; 45: 191-195.

HEİM A, EBNET C, HARSTE G, PRİNG-AKERBLOM P (2003). Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *J Med Virol* 70: 228-39.

HSİEH LE, CHUEH LL(2014). Identification and genotyping of feline infectious peritonitis-associated single nucleotide polymorphisms in the feline interferon- $\gamma$  gene. *Vet Res.* 21:45-57.

KOSİNOVA E, PSİKAL I, ROBESOVA B, KOVARCIK K (2007). Real –time PCR for quantitation of bovine viral diarrhea virus RNA using SYBR Green I fluorimetry. *Veterinarni Medicina* 6:253-61.

LAKEMAN FD, WHİTLEY RJ (1995). Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 171: 857-863.

LI RM, MANNON RB, KLEINER D, TSOKOS M, BYNUM M, KIRK AD, KOPP JB (2002). BK virus and SV40 co-infection in polyomavirus nephropathy. *Transplantation* 74: 1497-1504.

LİN CL, KAO JH (2011). The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 123-30.

LİOLİOS L, JENNEY A, SPELMAN D, KOTSİMBOS T, CATTON M, WESSELİNGH S (2001). Comparison of a multiplex reverse transcription-PCR-enzyme hybridization assay with conventional viral culture and immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. *J Clin Microbiol* 39: 2779-2783.

LOEFFELHOLZ M, DENG H (2006). PCR and Its Variations in *Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology* editors:



Yi-Wei Tang YW, Stratton CW, Springer, USA.

MAHONY JB (2008). Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*; 21: 716-47.

MANOS MM, KINNEY WK, HURLEY LB, SHERMAN ME, SHIEH-NGAI J, KURMAN RJ, RANSLEY JE, FETTERMAN BJ, HARTINGER JS, MCINTOSH KM, PAWLICK GF, HIATT RA (1999). Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 281:1605-1610.

MOENNIG V, BECHER P (2015). Pestivirus control programs: how far have we come and where are we going? *Anim Health Res Rev*, 16: 83-87.

PHAN TG, O'NEILL BP, KURTIN PJ (2000). Posttransplant primary CNS lymphoma. *Neurooncology* 2: 229-38.

RABENAU HF, CLARIĆI AM, MÜHLBAUER G, BERGER A, VÍNCE A, MULLER S, DAGHOFER E, SANTNER BI, MARTH E, KESSLER HH (2002). Rapid detection of enterovirus infection by automated RNA extraction and real-time fluorescence PCR. *J Clin Virol*. Aug;25(2):155-64.

RANDHAWA P, HO A, SHAPIRO R, VATS A, SWALSKY P, FINKELSTEIN S, UHRMACHER J, WECK K (2004). Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol* 42: 1176-1180.

RANDHAWA P, VATS A, SHAPIRO R (2005). Monitoring for polyomavirus BK and JC in urine: comparison of quantitative polymerase chain reaction with urine cytology. *Transplantation* 79: 984-986.

ROTBART HA, ROBERO JR (1995). Laboratory diagnosis of enteroviral infections. In: Rotbart HA, Ed. *Human enterovirus infections*. Washington DC: ASM Press 401-418.

SAIKI RK, GELFAND DH, STOFFEL S, SCHARF SJ, HIGUCHI R, HORN GT, MULLIS KB, ERLICH HA (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487-491.

SALDANHA J, GERLICH W, LELIÉ N, DAWSON P, HEERMANN K, HEATH A (2001). An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification

techniques. *Vox Sang* 80: 63-71.

SCHMID H, NITSCHKO H, GERTH J, KLIEM V, HENGER A, COHEN CD, SCHLÖNDORFF D, GRÖNE HJ, KRETZLER M (2005). Polyomavirus DNA and RNA detection in renal allograft biopsies: results from a European multicenter study. *Transplantation* 80: 600-604.

SCHMUTZHARD J, MERETE RIEDEL H, ZWEYGBERG WB, GRILLNER L (2004). Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. *J Clin Virol* 29: 120-126.

SMİTH TF, UHL JR, ESPY MJ (2004). Development, implementation, and trend analysis of real-time PCR tests for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Newsl* 26: 145-154.

STÖCHER M, HOLZL G, STEKEL H, BERG J (2004). Automated detection of five human herpes virus DNAs by a set of Light Cycler PCRs complemented with a single multiple internal control. *J Clin Virol* 29: 171-178.

STRÁNSKÁ R, SCHUURMAN R, DE VOS M, VAN LOON AM (2004). Routine use of a highly automated and internally controlled real-time PCR assay for the diagnosis of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Clin Virol* 30: 39-44.

TELENTÍ A, AKSAMİT AJ, PROPER J JR, SMİTH TF (1990). Detection of JC virus DNA by polymerase chain reaction in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 162: 858-861.

WHITE PA, PAN Y, FREEMAN AJ, FFRENCH RA, LLOYD AR, RAWLİNSON WD (2002). Quantification of hepatitis C virus in human liver and serum samples by using LightCycler reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 40: 4346-4348.

WILDEMANN B, EHRHART K, STORCH-HAGENLOCHER B, MEYDING-LAMADÉ U, STEINVORTH S, HACKE W, HAAS J (1997). Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology* 48: 1341-1346.

YARCHOAN R, JAFFE ES, LİTTLE R (1998). Diagnosing central nervous system lymphoma in the setting of AIDS: a step forward. *J Natl CancerInst* 90: 346-347.

# ACAR ECZA GRUP

**İMKANSIZ YOKTUR.  
ŞARTLAR NE OLURSA  
OLSUN, BİZ SİZE ULAŞIRIZ.**

Güvenli ilaç ve biyolojik ürünler dağıtım zincirinde, uluslar arası depolama ve dağıtım kurallarını uygulayarak, alanında lider olmanın bilinci ile, istikrarlı bir şekilde büyümek ve üstün hizmet anlayışı, başarıma arzusu, sonuç ve çözüm odaklı bir bakışla müşterilerimizin ve çalışanlarımızın yanında olmaya devam etmekteyiz.



İpekyol Cad. No:85 / ŞANLIURFA  
Tel: 0414 312 80 11 (pbx)  
Fax: 0414 313 35 36

Reşatbey Mah. Fuzuli Cad. Esin  
Apt. Altı No: 31/A, ADANA  
Tel: 0322 457 34 36  
Fax: 0322 453 23 13

Osmangazi Mah. İbrahim Ethem  
Cad. No:72/A Bayraklı - İZMİR  
Tel: 0232 341 13 73  
Fax: 0232 341 55 48

Mutlu kent mahallesi  
1978 cadde No:12  
Ümitköy/Çankaya, ANKARA  
Tel: 0312 350 98 98  
Fax: 0 312 349 51 51



### SÜTÇÜ İNEKLERDE ENDOMETRİTİS

Mustafa Kemal SARIBAY<sup>1</sup> Ayşe Merve KÖSE<sup>1</sup> Ece KOLDAŞ<sup>1</sup>

**Özet:** Sütçü ineklerde fertilitiyi olumsuz yönde etkileyen nedenlerin başında uterus enfeksiyonları gelmektedir. İneklerde uterus enfeksiyonları, involüsyon süresinin dolayısıyla da doğum-ilk östrüs veya doğum-gebe kalma aralığının uzamasına, ilk tohumlamada gebe kalma oranının düşmesine ve gebelik başına tohumlama sayısının artmasına neden olabilmektedir. Sonuçta süt veriminde düşüşe, tedavi masraflarının artmasına hatta hayvanın kesime gönderilmesine neden olarak önemli ekonomik kayıplara yol açabilmektedir. En sık rastlanılan uterus enfeksiyonları; metritis, klinik endometritis, subklinik endometritis ve pyometradır. Bu derlemede sütçü ineklerde sıkça karşılaşılan endometritisin etiyojisi, etiopatogenezi, klinik tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımları hakkında bilgi verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Endometritis, İnek

#### ENDOMETRİTİS IN DAIRY CATTLE

**Abstract:** Uterine infections are the commonly encountered reason adversely affecting fertility in dairy cattles. Uterine infections may cause elongation in both duration of involution and calving to first estrus or birth to pregnancy range, decrease in the pregnancy rates in the first insemination and increase in the number of pregnancies per insemination. Herewith, it may cause severe economical loses by causing milk yield loses, increase in treatment costs, and also slaughtering of animals. The most encountered uterine infections are metritis, clinical endometritis, subclinical endometritis, and pyometra. In this review, etiology, etiopathogenesis, clinical diagnosis methods, and treatment modalities of endometritis commonly encountered in dairy cattle was mentioned.

Key words: Endometritis, Cattle

<sup>1</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 31040, Hatay, Türkiye



### 1. Giriş

Endometritis, doğum sonrası dönemde en sık rastlanan uterus enfeksiyonudur. Yangının endometriyum ve altındaki glandular dokularda herhangi bir sistemik belirti olmaksızın gözlenmesidir. Başka bir tanımlama ile endometritis; uterusun subinvolüsyonun bir sonucu olarak, uterus lümeninin süperfisiyal katmanının yangısı ile karakterize bir hastalıktır (25,27,35). Hem klinik hem de subklinik formda seyredilmektedir. Ciddi bir sistemik bozukluk oluşturmamakla birlikte infertiliteye bazen de steriliteye sebep olabilmektedir. Klinik endometritis; doğum sonrası 21. günden itibaren purulent veya 26. günden sonra mukopurulent akıntı ile seyreden, sistemik hastalık belirtisi bulunmayan uterus yangısıdır. Subklinik endometritis ise herhangi bir klinik belirti olmaksızın endometriyum stratum spongiosumdan daha derin olmayan yüzeysel yangısı olarak tanımlanmaktadır (9). Diğer bir tanımlama ile doğum sonrası dönemde uterusu yangı oluşumunu gösteren klinik bulgunun olmadığı, buna karşın endometriyumda aşırı derecede bir nötrofil lökosit infiltrasyonun söz konusu olduğu kronik bir hastalık tablosudur (64). Sütçü ineklerde endometritis insidansının % 7.5-53 arasında değiştiği ve bu insidansın geniş bir aralıkta olmasının teşhis zamanı ve tekniğinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (27,40,47). Kaufmann ve ark (2009) tarafından yapılan bir çalışmada klinik endometritis prevalansının intansif yetiştiricilik yapılan sürülerde % 17, ekstansif yetiştiricilikte ise % 21 ile % 29 arasında olduğu belirtilmektedir. De la Sota ve ark (2008); tanıda yalnızca mukopurulent vajinal akıntı esas alındığında ise insidansın % 7.5-8.9 arasında olduğu ifade edilmektedir.

Endometritisin fertilité üzerindeki olumsuz etkileri, endometriyumun hasar görmesi sonucu direkt ya da hipotalamus, hipofiz ve ovaryum üçgeninde endokrin yolların bozulması sonucu dolaylı olarak ortaya çıkabilmektedir (37,64). Endometriyuma direkt

etkisi, doku lezyonlarına neden olması ve sonuçta embriyonun canlılığını bozan yangısel olaylara yol açması durumudur. Bu durum konseptusun ihtiyacı olan glandular fonksiyonlar periglandular fibrozis sebebiyle engellendiği için erken embriyonik ölümlere neden olabilmektedir (4,63,65). Dolaylı etkisi ise bakterilerin sentezledikleri lipopolisakkaritler ve yangısel olaylar sonucu ortaya çıkan sitokinler ve kemokinler gibi yangısel ajanlar tarafından hipotalamustan GnRH ve hipofizden LH salınımının baskılanması ve doğum sonrası ovaryumlarda sıklık aktivitenin yeniden başlamasının gecikmesidir (10,56,71).

Enfeksiyon şekillenen hayvanlarda buzağılama aralığının uzaması, hayvan başına ekstra tohumlamadan dolayı fertilité parametrelerinin olumsuz etkilenmesi, tedavide kullanılan antibiyotiklerin rezidülerinin sütte kalma süresine bağlı olarak değişen sürelerde süttün tüketime sunulmaması ve tedavi giderleri ilk akla gelen ekonomik zararlardır (33,45,67). Endometritis tanısı konulan ineklerde doğum-yeniden gebe kalma aralığının sağlıklı hayvanlara kıyasla 25 gün uzadığı bildirilmektedir (29). Kasimanickam ve ark (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, ilk tohumlamada elde edilen gebelik oranının endometritisli ineklerde (% 41) sağlıklı hayvanlara (% 51) göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. LeBlanc ve ark (2002) yaptıkları çalışmada, endometritiste gebelik oranın % 27 oranında azaldığını, doğum yeniden gebe kalma aralığının 119 günden 151 güne uzadığını ve gebelik başına tohumlama sayısının 2.15 den 2.35'e yükseldiğini tespit etmişlerdir.

Sunulan derlemede uterusun savunma sistemi ve endometritisin etiyopatogenezi değerlendirmeye alınarak endometritislerin tanı ve tedavi seçeneklerinin güncel çalışmalar ışığında aktarılması amaçlanmaktadır.

## 2. Uterus savunma sistemi

Doğum sonrası uterustaki bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonunu sağlayan faktörler araştırmacılar tarafından şu şekilde açıklanmaktadır (2,32,36,52); gebeliğin son döneminde ve doğum sırasında meydana gelen endokrin değişiklikler ile gerçekleşen plasental olgunlaşma, doğum sonrası 48 saat içinde karuncuları besleyen arterlerin vazokonstriksiyonu ve buna bağlı olarak fetal plasentada dolaşımın durması sonucu karuncuların yüzeylerinin yıkımı ve nekrozisten dolayı fiziksel olarak endometriyumun yenilenmesi, uterus kontraksiyonları, involusyon ve loşyal akıntıyla uterus içeriğinin mekanik olarak uzaklaştırılması, uterus lumenine göç eden lökositlerin fagositik aktivitelerinin oluşması, immunoglobulinlerin sekresyonudur.

Uterusta mikroorganizma varlığında immun cevap uyarılmaktadır. Mikroorganizmalara karşı uterusun savunma sistemi; anatomik olarak endometriyumu kaplayan çokkatlı epitel, kimyasal olarak endometriyal bezlerden salgılanan mukus, hücresel olarak büyük ölçüde PMN (Polimorf nükleer lökosit)'ler ve humoral olarak globülinler tarafından sürdürülür. Bakterilerin uterusu ulaştıklarında ürettikleri peptidlere karşı periferik kandan uterus lümeninde yangı bölgesine en erken ulaşan fagositik hücreler nötrofillerdir. Uterus tarafından salgılanan IgA'lar bakterilerin uterus yüzeyine tutunmasını engeller ve IgG'ler ise lökositlerin bakterilere tutunmasını kolaylaştırır. Nötrofil lökositosis; östrojen tarafından stimule edilirken progesteron tarafından inhibe edilir. Siklik aktivitenin başlaması, uterusu östrojenik evreye getireceğinden enfeksiyonların elimine edilmesi kolaylaşmaktadır (55,71,72).

## 3. Endometritisin etiyopatogenezi

Endometritis bakterilerin mukozaya tutunması, çoğalarak kolonize olması ve epitel dokuya penetrasyonu şeklinde bir dizi olayı kapsamaktadır

(64,71). Doğumu takiben oluşan negatif basınç, doğuma yardım girişimleri sırasında uterusta şekillenen yaralanmalar ve kullanılan cerrahi girişimler çevredeki mikroorganizmaların uterusu invazyonunu artırmaktadır. Dolayısıyla doğum sonrasında uterusların hemen hemen hepsi kontamine durumdadır. Doğum sonrası 15. günde uterusun % 95'i enfekte iken, sahip olduğu güçlü savunma sistemi ve involüsyon sayesinde 16-30. günler arasında % 78'i, 31-45. günler arasında % 50'si ve 45-60. günler arasında ise sadece % 9'u veya daha azı kontamine durumdadır (2,47,52,55).

Doğum sonrası yapılan uterus kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların çoğu genital kanalın geçici mikroorganizmalardır. Hem gram-pozitif hemde gram-negatif aeroblar ve anaeroblar erken doğum sonrası dönemde uterusu izole edilebilir. Bu bakterilerin çoğu ilk 6 haftada elimine edilmektedirler (2,63). Endometritis vakalarında en fazla karşılaşılan bakterilerin *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella* spp. ve *Bacteriodes* spp. olduğu ifade edilmektedir (49,63,71). Bunlara ek olarak, *Campylobacter fetus* ve *Tritrichomonas fetus*, *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp. ve *Peptostreptococcus* spp.'ler de endometritise neden olabilirler (5,53). Bakteriyel enfeksiyonların dışında Bovin Herpes Virüs-4 (BHV-4) enfeksiyonları da göz ardı edilmemelidir (19).

Endometritis olgularında *E.coli*, *T. pyogenes*, *F.necrophorum* ve *Prevotella* spp. bir düzen ve sinerji içinde hareket ederler. *E.coli* ve diğer koliformların aşırı çoğalması ilerleyen postpartum süreçte *T.pyogenes* ve gram (-) anaerobların uterus enfeksiyonu oluşturmalarına uygun zemin hazırlar. *T.pyogenes* ve *Prevotella* spp. ise *F.necrophorum* için büyüme faktörü üretirler (49,63). Endometritislerde en şiddetli lezyonları *T. pyogenes* şekillendirir. *T. pyogenes* suşları virulent bir gen oluşumuna ve bu gende piyolisin adı verilen bir sitotoksin üretimine yol açar. Güçlü ekstrasellüler bir toksin olan



piyolisin, hücre membranındaki kolestrolde zengin bölgeler üzerinde etkili olur ve bu bölgelerde por oluşumuna ve buna bağlı olarak ozmotik dengenin bozulması sonucu hücre ölümüne yol açar. Yine sıkça karşılaşılan *F.necrophorum* ise salgıladığı lökotoksin ile lökositlerin fagositozis yeteneklerini inhibe eder. Ayrıca *F. necrophorum* hemolizin isimli toksin üretir. *Prevotella spp.*'de lökositlerin fagositozunu inhibe eden maddeler sentezler (4,71).

Endometritis dinamik bir olgudur, doğumdan sonra uterustaki bakteriyel kontaminasyon elimine edilmiş olabilir fakat yeniden enfekte olma durumu söz konusudur. Bu durumun, progesteron sekresyonu sonucu pyometra gelişimine de yol açabildiği ileri sürülmektedir (20,28,64).

#### 4. Endometritislerde Tanı Yöntemleri

Endometritislerin belirlenmesinde standart bir tanı yöntemi olmaması klinik olarak tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Her ne kadar vajinada görülen purulent akıntının uterustaki patojen mikroorganizmalarla ilişkili olduğu bilinse de, hastalığın klinik ve histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (60,64). Tanıda rektal palpasyon, vaginoskopi, ultrasonografi gibi klinik tanı yöntemlerinin yanında bakteriyel kültür incelemeleri, uterus sitolojisi, endometrial biyopsi, hematolojik muayene gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır (26,43).

##### 4.1. Rektal Muayene

Endometritis tanısı için rektal muayene ile uterus palpasyonu en sık kullanılan yöntemdir. Ancak, uterus boyutu ve palpe edilebilir uterus içeriğinin yapısı doğum sonrası dönemin evresine bağlı olduğu ve rektal muayeneyi yapan kişilerin değerlendirmesi bakımından değişken olduğu için rektal muayene ile endometritis tanısı şüphelidir. Bu yüzden rektal palpasyonla klinik endometritisin tanısının belli bir standardizasyonu olmaması nedeniyle tek başına

etkili bir yöntem olmadığı belirtilmektedir (24,26).

Rektal muayenede serviks ve uterusun değerlendirilmesi; boyut, simetri ve kıvamın tahminini içermektedir. Endometritiste doğum sonrası 21-30. günlerde yapılan rektal muayene ile uterusu bir skora değerlendirilmektedir. Düşük skorda uterus kornularının çapları 2.5-3.75 cm ise hafif bir kalınlaşma, orta skorda uterus kornu çapları 3.75-5 cm ise kalınlaşma olarak değerlendirilmektedir. Yüksek skorda ise kornu çapları 5 cm den daha fazla ve karunkulalar kolayca palpe edilebilir. Ancak bu yöntemin de subjektif olması nedeniyle hatalı değerlendirmeler yapılabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle rektal muayenenin, ultrasonografik muayene ile birleştirilmesi gerekebilmektedir (4,64). Klinik endometritisin teşhisinde postpartum 21. günden itibaren purulent vajinal mukus varlığı ve serviks çapının 7.5 cm'den büyük olması, ya da postpartum 26. günden itibaren vaginada mukopurulent içeriğin görülmesi birlikte değerlendirilmelidir. Palpasyon ile servikal çapın değerlendirilerek endometritis ile ilişkilendirilmesi involüsyon gecikmesinden daha güvenilir bir yöntem olarak görülmektedir (64).-

##### 4.2. Ultrasonografik Muayene

Transrektal ultrasonografi, serviks ve kornuların ölçümü, lumende sıvı varlığının ve miktarının belirlenmesi, uterus duvarındaki yangısal değişikliklerin tespiti ile tanıya yardımcı olmaktadır (26,43,60). Ultrasonografi ile teşhis; uterus lümeni içerisinde sıvı birikimi olduğunda mümkün olabilmektedir. Biriken sıvı miktarı önemli ölçüde değişebilmektedir. Ciddi olgularda her iki kornu boyunca sıvı belirlenebilirken, hafif olgularda lümeninde belirgin bir ultrasonografik bulgu olmayabilir. Östrüs ve gebelik sırasındaki sıvı birikimi ile endometritislerde biriken sıvıların ultrasonografideki ekojeniteleri birbirinden kolaylıkla ayırt edilebilir. Ultrasonografik muayenede anekoik sıvılar genellikle fizyolojik durumlarda



ortaya çıkarken, uterusu yangı olduğu durumlarda ekojenik partiküller gözlenmektedir. Ultrasonografik muayenede yangılı sıvının ekojenitesi kar fırtınası benzeri görünümde, şiddetli olgularda ise beyaza yakın bir görünüm vermektedir (39).

### 4.3. Vajinal Muayene

Klinik endometritisin tanısında, en önemli belirtilerin serviks çapındaki artış, kornuların normalden büyük olması ve irinli vajinal akıntı olduğu ifade edilmektedir (43,60). Vajinal akıntının kaynağının uterus, serviks ya da vajina olduğunun belirlenmesi vajinal spekulum yardımı ile yapılmaktadır (4,43). Serviks girişi veya vajina tabanındaki purulent karakterli akıntının gözlenmesi tanıda önemli kriterdir. Vajinal akıntı, içindeki beyaz renkli irinli kısmın oranı % 50'den fazla ise purulent, % 50'den fazlasını mukus oluşturuyorsa mukopurulent olarak adlandırılır (24,48,66).

Vajinal mukus muayenesi için yeni bir cihaz olan lastik hemisfere sahip paslanmaz çelik çubuktan oluşan Metricheck® (Simcro, Yeni Zelanda) kullanılabilir (66). Alınan vaginal mukusun karakterine ve kokusuna göre endometritis için bir skorlama yapılmaktadır. Mukus karakterine göre skorlamada Skor 0; açık saydam mukus, Skor 1; beyaz irin benekleri içeren net mukus, Skor 2; %50'den az beyaz ya da sarı-beyaz irin içeren akıntı, Skor 3; %50'den fazla beyaz, sarı-beyaz ya da kanlı irin içeren akıntı şeklinde tanımlanmaktadır. Vajinal mukus kokusu ise Skor 0; kokusuz ve Skor 3; pis kokulu olarak ifade edilmektedir (66,70).

### 4.4. Bakteriyolojik Muayene

Steril bir swap yardımı ile uterusu alınan örneklerle, enfeksiyona neden olan bakterilerin tanımlanması sağlanabilmektedir (4). Uterustan elde edilen bakteriyel izolasyon sonucunun zaman alması, laboratuvar koşullarına ihtiyaç duyulması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle bu yöntem pratik bulunmamaktadır. Ayrıca uterusu

alınan swap örneklerinin klinik olarak sağlıklı ve hasta hayvanlarda benzer sonuçlar verdiği ifade edilmektedir (43). Doğruer ve Güler (2010) tarafından yapılan bir çalışmada; 17 endometritisli olguda mikrobiyolojik ekimler sonrası iki olguda E. coli, iki olguda Staphylococcus spp., iki olguda Streptococcus spp., bir olguda K. Pneumonia, bir olguda maya ürettiği dokuz olguda ise herhangi bir üreme elde edilemediği belirtilmektedir.

### 4.5. Endometriyal Sitoloji

Uterusun sitolojik incelenmesi amacıyla endometriyum hücreleri ve yangı hücrelerinin toplanmasında steril pamuklu swaplar, uterus biyopsisi, uterus lavajı veya cytobrush teknikleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte endometriyal sitoloji endometritis tanısında en güvenilir yöntem olmasına karşın saha şartlarında uygulanması güç bir yöntemdir (43,60). Sağlıklı uterusu nötrofil lökositlere rastlanılmamaktadır ya da çok az miktarda bulunmaktadır. Uterus lümeninde nötrofillerin bulunması, bölgede aktif bir yangının olduğunun önemli göstergesidir (4,60). Doğruer ve Güler (2010) endometritisli ineklerde yaptıkları çalışmada; sitolojik muayenelerde dominant hücrelerin nötrofiller olduğu bildirmektedirler. Uterus sitolojisinde nötrofillerin oranı postpartum 20-33. günlerde %18' den veya postpartum 34-47. günlerde %10' dan fazla ise durum subklinik endometritis olarak değerlendirilir (60,71).

Barlund ve ark. (2008) postpartum endometritisli ineklerde tanı yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada; cytobrush sitoloji yönteminin vajinoskopi, ultrasonografi ile sıvı miktarının ve endometriyal kalınlığın ölçülmesi, uterus lavajı ile sitoloji yöntemlerine göre endometritisin teşhisinde en güvenilir yöntem olduğunu ifade etmektedirler. Cytobrush tekniği ile alınan örnekler temiz lam üzerine aktarılıp kurumaya bırakıldıktan sonra modifiye Wright Giemsa ile boyanıp mikroskopta 400'lük büyütme ile minimum 100 hücre (endometriyum,





PMN, skuamöz hücreler) sayılarak endometriyal inflamasyonun kantitatif bir değerlendirmesi yapılmaktadır (26). Endometrial sitoloji elde etmek için diğer yöntemler ise swap ve düşük hacimli lavajdır. Swap yöntemi, belirgin enfeksiyöz sorunları olan sürülerde kültür ve/veya sitoloji için kullanılmaktadır. Steril %0,9' luk NaCl ya da PBS ile yapılan düşük hacimli uterus lavajı ise süt ineklerinde uterusun sitolojik incelemesinde kullanılan bir yöntemdir (26). Moscuza ve ark. (2015) tarafından 93 adet güç doğumlu düvede subklinik endometritis teşhisi için yapılan bir çalışmada postpartum 60. günde cytobrush ile endometriyal sitoloji ile sonucu %38.9 oranında subklinik endometritis belirlenmiş ve uterus sitolojisi (%11 PMN) ile uterus biyopsisi (%10 PMN) arasında anlamlı bir ilişki olduğu ifade edilmiştir.

#### **4.6. Endometriyal Biyopsi**

İneklerde infertilite problemlerini belirlemek için kullanılan yöntemlerden biri de endometriyal biyopsidir. Biyopsi materyalinin histolojik muayenesi, mikrobiyolojik tanı ile birlikte değerlendirildiğinde endometritisin kesin tanısının yapılması mümkün olabilmektedir (4,43,60). Endometriyal biyopside, uterusun yüzlek epitelinde nötrofil infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve stromal ödem karakteristiktir (15,27,40). Endometriyal biyopsi tekniğinin pahalı olması, ekipman ve zaman gerektirmesi aynı zamanda fertiliteye zarar verme ihtimali nedeniyle pratikte sahada uygulanamaması gibi olumsuz yönleriyle kullanım alanı sınırlıdır (43).

#### **4.7. Kandan Ölçülebilen Enfeksiyon İşaretçileri**

Patojenin tanınmasının ardından immun sistem hücreleri tarafından tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) ve nitrik oksitin de içinde bulunduğu yangı öncesi sitokinler salgılanır. Bu moleküller de karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını uyarmaktadır (43,76). Brodzki ve ark.

(2015) doğum sonrası 5, 22 ve 40. günlerde sağlıklı ve subklinik endometritisli inekleri karşılaştırdıkları çalışmalarında; kan serumundan yangı öncesi sitokinler TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, akut-faz proteinleri (haptoglobin [Hp]) ve serum amyloid A [SAA] değerlerini karşılaştırdıklarını, sonuçta sitokinler ile haptoglobinin subklinik endometritis gelişen ineklerde erken teşhiste önemli bir tanı göstergesi olabileceğini vurgulamışlardır.

Klinik ve subklinik endometritisli ineklerde yapılan bir çalışmada sağlıklı hayvanlara göre tedavi öncesi kan parametrelerinden nötrofil ve lenfosit sayılarının önemli oranda yüksek olduğu, PCV (packed cell volume) ve RBC (red blood cells) seviyelerinin ise sağlıklı hayvanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu değerlerin endometritisli ineklerde düşük çıkmasının nedeninin yangı sitokinlerine bağlı olarak eritropoezisin etkilenmesi sonucunda şekillendiği ifade edilmektedir (34). Xue ve ark., (2015) tarafından yapılan sağlıklı ve subklinik endometritisli ineklerde nitrik oksit (NO), total oksidan kapasite (TOC), Vitamin E, Vitamin C ve PMN oranlarının karşılaştırıldığı çalışmada, bu oranların subklinik endometritisli ineklerde sağlıklı ineklere göre anlamlı oranda yüksek olduğu, NO ve PMN konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir.

#### **5. Endometritislerde Tedavi Girişimleri**

Endometritislerde tedavinin, oluşabilecek hasarları önlemeye ve fertilitiyi ilerletmeye yönelik olması gerektiği vurgulanmaktadır. En sık kullanılan tedavi yöntemleri; intrauterin antibiyotik ve antiseptik kullanımı, sistemik antibiyotik, hormonal uygulamalar ve bunların kombinasyonları şeklindedir. Bunlara ilaveten alternatif tedavi seçenekleri de geliştirilmiştir (38,59,71).

##### **5.1. İntrauterin antibiyotik tedavisi**

Antibiyotiklerin uterus içine infüzyon şeklinde kullanılması postpartum uterus enfeksiyonlarının



tüm formlarında kullanılan yaygın bir tedavi yöntemidir. İntrauterin tedavi özellikle subklinik endometritislerde tercih edilmektedir. İntrauterin antibiyotik tedavisi ile uterusun tümüne ilacın eşit dağılımı, yüksek terapötik konsantrasyon elde edilmesi, sistemik olarak ilacın emiliminin sınırlanması, minimum doku hasarı ve yüksek antibakteriyal aktivite hedeflenmektedir (26,69). Tedavinin başarısı, uterus içerisindeki sıvının boşaltılmasına, enfeksiyöz etkenlerin ilaçlara karşı duyarlılığına, uygulama sayısına, ilaç konsantrasyonuna ve endometriyumun tamamının ilaca maruz kalmasına bağlıdır (4).

Antibiyotik kullanımının; PMN'lerin fagositik aktivitesini baskılama, süt ve ilaç kalıntısı, bakteriyel direnç gelişimi, bazı durumlarda da inaktif olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (26). İntrauterin tedavi için en fazla kullanılan antibiyotikler tetrasiklinler ve sefalosporinlerdir (38). Oksitetrasiklinlerin intrauterin uygulamalarda endometriyumda çok kısa sürede tedavi edici yoğunluğa ulaşması, anaerobik ortamda etkili olması ve kana düşük düzeyde geçmesi ile en popüler kemoterapotik ajan olduğu belirtilmektedir, ancak *T. pyogenes*'in oksitetrasiklinlere karşı direnç kazandığı vurgulanmaktadır (26,71). Sefalosporinler uterusu üreyen patojenlerin çoğuna karşı etkili olması, düşük minimum inhibitör konsantrasyon değerleri olması, et ve süttten arınma sürelerinin çok kısa olması gibi nedenlerle yaygın biçimde kullanılmaktadır (24,71). Uterus ortamında hem gram-pozitif hemde gram-negatif bakterilere karşı en etkili birinci kuşak sefalosporinin sefapirin olduğu belirtilmektedir (26).

Udhayavel ve ark. (2013) endometritisli ineklerde yaptıkları çalışmada; bakteriyolojik ekimler ve antibiyogram sonrası en yaygın bakterilerin *E.coli* ve *Klebisella spp*, seftriaksonun ise en etkili antibiyotik olduğunu tespit etmişlerdir. Taşal ve ark. (1999) tarafından endometritisli 15 inekte yapılan bir başka saha çalışmasında ise, intrauterin 2 gün 500

mg sefuroksim uygulandığı, tedaviden 1 hafta sonra vaginal akıntılarının kesildiği ve ilk üç tohumlama sonrası %80 (12/15) gebelik elde edildiği ifade edilmektedir. Kasimanickam ve ark. (2005) subklinik endometritisli ineklerde pp 20-33. günlerde tek sefer sefapirin uygulananlarda, uygulanmayanlara göre gebe kalma oranlarında % 89 artış olduğunu bildirilmektedir.

### 5.2. Sistemik antibiyotik tedavisi

Sistemik antibiyotik tedavi, intrauterin tedaviye göre daha avantajlı olabilmektedir. Sistemik tedavi ile uterusun tüm katmanlarına ilaçların dağılımı daha iyi olmaktadır. Ayrıca intrauterin tedavi sırasında oluşabilecek endometriyum hasarı engellenmektedir. Uterusun tüm katlarına dağılımının iyi olması ve maliyetinin düşüklüğü göz önüne alındığında sistemik olarak uygulanan penisilinler veya oksitetrasiklinler, endometritiste iyi bir tedavi seçeneğidir (69). Tedavide günde tek sefer 21.000 IU/kg kas içi prokain penisilin 3-5 gün süreyle veya oksitetrasiklinler günde iki kez 5 gün süreyle 6-11 mg/kg dozda kas içi/damar içi olarak uygulanmaktadır (58). Tek ve ark (2010) subklinik endometritisli ineklerde yaptıkları çalışmalarında, bir gruba tek doz i.m 20 mg/10 kg flunixin meglumin ve 300 mg oksitetrasiklin, kontrol grubuna ise plasebo uyguladıklarını, gebe kalma oranlarını tedavi grubunda %55, kontrol grubunda ise %25 olarak bildirmişlerdir.

Endometritislerin tedavisinde kullanılan bir diğer antibiyotik ise üçüncü nesil geniş spektrumlu sefalosporin olan seftiofur hidroklorürdür. Seftiofur hidroklorür, 1 mg/kg dozda günde 1 kez 3-5 gün süreyle i.m olarak uygulanmaktadır, et ve sütte hiçbir kalıntı bırakmamaktadır (38,58). Kaufmann ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada klinik endometritisli ineklerin tedavisinde sistemik seftiofur (1 mg/kg/ 3 gün) ile 14 gün ara ile çift doz kloprostamol (500 µg) uygulaması karşılaştırılmış gebelik oranları arasında istatistiksel anlamda önemli



fark olmadığı belirtilmiştir.

Endometritisli ineklerin uterusundan izole edilen *T. pyogenes* ve *E.coli*'nin antibakteriyal duyarlılığının belirlenmesi için yapılan bir çalışmada; *T. pyogenes* sırasıyla amoksisilin/klavulanik asit (%97.3), basitrasin (%96.7), seftiofur (%95.8) ve sephapirin (%77.5)'e; *E. Coli* ise norfloksasin (%98.1), marbofloksasin (%95.8), gentamisin (%88), amoksisilin/klavulanik asit (%80.7) ve seftiofur (%73.1)'a karşı duyarlı bulunmuştur (50).

### 5.3. İntrauterin antiseptik uygulaması

Intrauterin uygulanan antiseptikler uterusun doğal savunma sistemini stimüle etmeleri, antibiyotiklerle kıyaslandığında et ve sütte rezidüe oluşturmaması, düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olmaları nedeniyle alternatif bir tedavi seçeneği olarak sahada yaygın olarak kullanılmaktadır (12).

Intrauterin kullanılan bir antiseptik olan perasetik asitin, bakterisid, virüsid ve fungusid etkili olduğu bildirilmekle birlikte fungusid etkisinin yeterli olmadığı ancak uterus lumeninde anaerob bakterilere karşı oldukça etkili olduğu belirtilmektedir (13,30). Perasetik asitin uterusu fagositozu arttırarak doğal savunma sisteminin etkinliği arttırdığı ve antibiyotiklerin etkinliğini azaltan mikroorganizmal enzimlerin etkinliğini de azalttığı bildirilmektedir (13).

Intrauterin kullanılan bir diğer antiseptik %36 oranında yoğunlaştırılmış metakrezolsülfonik asit ve formaldehit içeren solüsyon Lotagen®dir. Lotagen® bakterisid, fungusid ve trichomonasid etkilidir. Antiseptiğin sağlıklı dokuya zarar vermediği, enfeksiyon sonrası hasar gören dokularda ise koagülasyona neden olduğu belirtilmektedir (78). Ozon (O<sub>3</sub>), oksidatif etkiye sahip, bakterisid ve fungusid özellikleri olan bir dezenfektandır (7,68). İntrauterin ozon tedavisinin de uterus enfeksiyonlarında etkili olduğu bildirilmiştir. Ticari olarak hazırlanmış ozon içeren köpükler (Riger Spray®) intrauterin olarak

20 ml/hayvan dozunda kullanılmaktadır (77). İyot solüsyonları, lokal irritasyon etkisi nedeniyle luteal dönemi kısaltmak ve endometriyal rejenarasyonu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (14). İrrite edici olması nedeniyle tedavi sonrası uterus tonusu artmakta, kan akımı hızlanmakta ve uterusun doğal savunma sistemi harekete geçmektedir (11). Ayrıca enfeksiyon varlığında mevcut antimikrobiyal etkileri de enfeksiyonun giderilmesine yardımcı olmaktadır. Polat ve ark. (2009) povidon iyot içeren köpüğün intrauterin kullanımının PGF2α kullanımıyla kıyaslandığında boş geçen gün sayısını 13 gün kısalttığını ifade etmektedirler.

### 5.4. Hormonal Tedavi

Endometritislerde PGF2α kullanımının tedavideki etkileri şöyle açıklanmaktadır; fonksiyonel korpus luteum (KL) varlığında luteolizisi sağlayarak progesteron seviyesinde azalma sonucunda uterusun savunma mekanizması üzerindeki baskının ortadan kalkarak östrüsün görülmesi ve östrojenin savunma meaknizmasını uyarmasıdır. Ayrıca uterus kas kontraksiyonlarının uyarılmasıyla da, lümendeki döküntülerin dışarı atılması sağlanmaktadır (71). Kasimanickam ve ark. (2005) postpartum 20-33. günlerde 500 µg kloprostenolün tek sefer uygulandığı subklinik endometritisli ineklerde ile hiç uygulama yapılmayanlara göre üreme performansında artış olduğunu belirlemişlerdir. McDougall ve ark (2013) purulent vaginal akıntı gözlenen klinik endometritisli inekleri iki gruba ayırdıklarını, ovaryumlarında KL bulunanlara PGF2α, KL bulunmayanlara ise intrauterin sephapirin uyguladıklarını ve sonuç olarak reproduktif performanslarda gruplar arasında herhangi bir farkın olmadığını belirtmektedirler. Galvao ve ark. (2009) subklinik endometritisli ineklerde postpartum 35 ve 49. günlerde uygulanan PGF2α'nın subklinik endometritis oranını düşürmediğini fakat gebelik oranında artış sağladığını ifade etmektedirler.

### 5.5. Alternatif tedavi seçenekleri

Uterus enfeksiyonlarında alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla hem ticari işletmelerde hem de organik süt sığırcılığı yapılan işletmelerde çeşitli gelişmeler kaydedilmiştir. Ayrıca kullanılan intrauterin antibiyotiklerin etkinliğini arttırmaya yönelik girişimler de alternatif tedavi protokolleri içinde yer almaktadır. Örneğin, oksitetrasiklin, enrofloksasin, linkomisin, spektinomisin ve amikasin grubu antibiyotiklere ek olarak intrauterin Tris EDTA kullanımı ile %90 gebelik oranı elde edilen bir çalışmada Tris EDTA kullanımının tedavi başarısını arttırdığı bildirilmiştir (23).

Biziulevichius ve Lukauskas (1998) klinik endometritisli ineklerde, Bacillus subtilis tarafından üretilen litik bir enzim olan Lyososubtilin'i haftada iki kez uyguladıkları çalışmalarında, Lyososubtilin'in iyileştirmeyi hızlandırdığı ve doğum gebe kalma aralığını kısalttığını ifade etmektedirler. Benzer şekilde proteolitik etkiye sahip tripsin, kemotripsin ve papain gibi enzimlerin hücrel savunma mekanizmasını destekleyerek uterus enfeksiyonlarını tedavi edebileceği bildirilmektedir (21). Hipertonik solüsyonların, uterus tonusunun artmasına bağlı olarak uterus içeriğinin boşaltılmasını sağladığı düşünülmektedir. Böylece, uterus involüsyonu sürecinin hızlanmasına ve intrauterin bakteriyel yükün azaltılmasına katkı sağlanacağı bildirilmektedir (3,54). De Haan (2014), klinik endometritislerde

intrauterin yolla 200 ml % 50 dilusyonda dekstroz solüsyonu kullanılmasının kontrol grubuna göre serviks çapını azalttığını (% 66) ve klinik iyileşmenin (% 44.7) daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Khillare ve ark. (2010) endometritis tedavisinde şifalı otlardan elde edilen karışımın (AV/RMI/45) intrauterin yolla uygulanması sonrası, gebelik oranlarını çalışma grubunda %70, kontrol grubunda %40 olarak tespit etmişlerdir. Handler ve ark., (2005) fitoterapötik bir ilaç olan EucaComp®'in Lotagen® ile karşılaştırıldığı çalışmada, EucaComp uygulanan grupta tedavisi sonrası ilk tohumlamadaki gebelik

oranının %49, Lotagen uygulanan grupta ise %44; olduğunu bildirmişlerdir. Kumar ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada ise metanol fraksiyonlu neem ağacı yağı ve need ağacı tohumundan elde edilen tozun endometritislerde tedavi etkinliğini incelenmiştir. Intrauterin bakteri yükü, neem ağacı yağı (%96.02±2.02) ve neem ağacı tohumu tozu uygulanan gruplarda (%98.70±0.46) önemli

derecede azalmıştır. Sarkar ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada, sağaltım amacıyla intrauterine sarımsak ekstratını endometritis tedavisi için kullanmışlar ve toplamda %50 gebelik elde etmişlerdir. Oral ve ark., (2014) PGF2α, perasetik asit, kekik esansiyel yağı ve serum fizyolojinin subklinik endometritis vakalarındaki etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, ilk tohumlamada en yüksek gebelik oranının kekik yağı kullanılan grupta olduğunu belirlemişlerdir.





### KAYNAKLAR

- Apaydın, A.M., Özer, H., Kalkan, C., Öcal, H., Bostancıoğlu, H., Eröksüz, Y. (1991). İnfertil ineklerde endometritisin klinik muayene ve biyopsi ile teşhisi üzerine çalışma. YYÜ Vet. Fak. Derg. 2(1-2):81-95.
- Arthur, G.H., Noakes, D.E., Pearson, H. (1989). Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology), Bailliere Tindall, London.
- Artl, S., Padberg, W., Drillich, M., Heuwieser, W. (2009). Efficacy of homeopathic remedies as prophylaxis of bovine endometritis. J. Dairy Sci. 92(10):4945-4953.
- Azawi, O.I. (2008). Postpartum uterine infection in cattle. Anim. Reprod. Sci. 105:187-208.
- Ball, P.J.H., Peters, A.R. (2004). Reproduction in Cattle. Oxford, UK.
- Barlund, C.S., Carruthers, T.D., Waldner, C.L., Palmer, C.W. (2008). A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. Theriogenology. 69:714-723.
- Białoszewski, D., Bocian, E., Bukowska, B., Czajkowska, M., Sokół-Leszczynska, B., Tyski, S. (2010). Antimicrobial activity of ozonated water. Med. Sci. Monit.16(9):71-75.
- Biziulevichius, G.A., Lukauskas, K. (1998). In vivo studies on lysosubtilin. 2. Efficacy for treatment of postpartum endometritis in cows. Vet. Res. 29:47-58.
- Bondurant, R. (1999). Inflammation in the bovine female reproductive tract. J. Anim. Sci. 77:101-110.
- Borsbery, S., Dobson, H. (1989). Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. Vet. Rec. 124:217-219.
- Bretzlaff, K. (1987). Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 3:593-607.
- Busch, W., Grüssel, T. (1998). Untersuchungen zur Anwendung von Peroxiethansaeure (Peressigsaeure-Uterofertil®) zur Behandlung der Endometritis beim Rind. Der. Praktische Tierärz. 79(8):746-753.
- Busch, W., Kuhnke, J. (2000). Investigations on pyometra in cattle. Tierärz. Praxis. Großtiere. 28(6):315-322.
- Carleton, C.L., Threlfall, W.R., Schwarze, R.A. (2008). Iodine in milk and serum following intrauterine infusion of lugol's solution. Intern. J. Appl. Res. Vet. Med. 6(2):121-129.
- de Bois, C.H.W., Manspeaker, J.E. (1986). Endometrial biopsy of the bovine. pp. 424-426. D.Morrow (Ed.). Current Therapy in Theriogenology. W. B. Saunders. Philadelphia.
- de Haan, M. (2014). Effect of intrauterine dextrose therapy on clinical recovery and uterine status in lactating dairy cows with clinical endometritis. Doktora Tezi, Department of Veterinary Preventive Medicine, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA.
- De la Sota, R.L., Magnasco, M., Magnasco, R.P., (2008). Prevalence of clinical endometritis and its impact on reproductive performance in Holstein cows in Argentina. 16th International Congress on Animal Reproduction, Budapest, Hungary. 43(3):36.
- Doğruer, G., Güler, M. (2010). İneklerde endometritisin tanısında klinik muayene, endometriyal sitoloji, biyopsi ve mikrobiyolojik muayene bulgularının karşılaştırılması. Kocatepe Vet. J. 3(1):19-24.
- Donofrio, G., Herath, S., Sartori, C., Cavirani, S., Flammini, C.F., Sheldon, I.M. (2007). Bovine herpesvirus 4 is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function. Reproduction. 134:183-197.
- Drillich, M., Beetz, O., Pftzner, A., Sabin, M., Sabin, H.J., Kuzer, P., Natterman, H., Hewieser, W., (2001). Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. J. Dairy Sci. 84:2010-2017.
- Drillich, M., Voigt, D., Forderung, D., Heuwieser, W. (2007). Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. J. Dairy Sci.



90(8):3758-3763.

Ergün, Y., Alaçam, E., Aydın, Y., Seyrek, A. (2000). Repeat breeder ineklerde subklinik endometritis rastlantılarının belirlenmesi ve intrauterin sağltım girişimi. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg.* 49(2):77-89.

Farca, A.M., Nebbia, P., Robino, P., Re, G. (1997). Effects of the combination antibiotic-EDTA-Tris in the treatment of chronic bovine endometritis caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Pharmacol Res.* 36(1):35-39.

Foldi, J., Kulcsar, M.A., Pecsı, B., Huyghe, C., de Sa Lohuis, J.A.C.M., Cox, P. et al. (2006). Bacterial complications of postpartum uterine in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 96:265-281.

Galvao, K.N., Greco, L.F., Vilela, J.M., Sá Filho, M.F., Santos, J.E.P. (2009). Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. *J. Dairy. Sci.* 92:1532-1542.

Ghasemi, F. (2011). Characterization of endometritis in postpartum dairy cows. *Doktora Tezi, Western College of Veterinary Medicine University of Saskatchewan, Saskatoon.*

Gilbert, R.O., Shin, S.T., Guard, C.L., Erb, H.N., Frajblat, M. (2005). Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology.* 64:1879-1888.

Gilbert, R.O., Santos, N.R., Galvão, K.N, Brittin, S.B., Roman, H.B. (2007). The relationship between postpartum uterine bacterial infection (BI) and subclinical endometritis (SE). *J. Dairy Sci.* 90: 469-470.

Goshen, T., Shpigel, N.Y. (2006). Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology.* 66:2210-2218.

Grüssel, T., Busch, W. (1998). Das Verhalten von Kühen nach intrauteriner Applikation von Desinfizienzien zur Behandlung Endometritis. *Tierärztl. Prax.* 26(2):67-72.

Handler, J., Aslan, S., Findık, S., Kalender, H., Bastan,

A., Kaymaz, M., Tomaschek, N., Wesenauer, G. (2005). Wirksamkeit der intrauterinen Behandlung von puerperalen und post-puerperalen Endometritiden mit Eucacomp® bzw. Lotagen® beim Rind. *Der. Praktische. Tierarzt.* 86(3):188-195.

Hartigan, P.J. (1992). Reproductive physiology in cattle. pp. 424-427. A.H. Andrews (Ed.). *Bovine Medicine, Disease and Husbandry of Cattle.* Blackwell Science. London.

Hatchxson, P. (1995). *Agricultural Budgeting & Costing Book.* Melton Mowbray, UK.

Heidarpour, M., Mohri, M., Fallah-Rad, A.H., Dehghan Shahreza, F., Mohammadi, M. (2014). Hematological changes before and after treatment in dairy cows with clinical and subclinical endometritis. *Comp. Clin. Pathol.* 23:97-101.

Heuwieser, W., Tenhagen, B.A., Tischer, M., Luhr, J., Blum, H. (2000). Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd. *Vet. Record.* 146: 338-341.

Hussain, A.M., Daniel, R.C.W. (1992). Effects of intrauterine infusion of Escherichia coli endotoxin in normal cows and in cows with endometritis induced by experimental infection with Streptococcus agalactia. *Theriogenology.* 37:791-810.

Huszenicza, G., Fodor, M., Gags, M., Kucsar, M., Dohmen, M.J.W., Varmos, M., Porkolas, L., Kegel, T., Bartyik, J., Lohuis, J.A.C.M., Janos, S. (1999). Uterine bacteriology, resumption of cyclic ovarian activity and fertility in postpartum cows kept in large-scale dairy herd. *Reprod. Dom. Anim.* 34:237-245.

Kaçar, C., Kaya, S. (2014). Uterine infections in cows and effect on reproductive performance. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 20(6):975-982.

Kahn, W. (2004). *Veterinary Reproductive Ultrasonography.* Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH&Co. Germany.

Kasimanickam, R., Duffield, T.F., Foster, R.A., Gartley,



- C.J., Leslie, K.E., Walton, J.S., Johnson, W.H. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 62:9-23.
- Kasimanickam, R., Duffield, T.F., Foster, R.A., Gartley, C.J., Leslie, K.E., Walton, J.S., Johnson, W.H. (2005). The effect of a single administration of cephapirin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology*. 63:818-830.
- Kaufmann, T.B., Drillich, M., Tenhagen, B.A., Forderung, D., Heuwieser, W. (2009). Prevalence of bovine subclinical endometritis 4 h after insemination and its effects on first service conception rate *Theriogenology*. 71(2):385-391.
- Kaya, D. (2008). İneklerde kronik endometritis ogularında Lotagen®, Eucacomp® ve PGF2α uygulamalarının fertilitate parametreleri üzerindeki etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Khillare, K., Birade, H.S., Maini, S., Ravikanth, K. (2010). Role of polyherbal intrauterine infusion in treatment of various reproductive disorders in cattle. *Vet. World*. 3(8):373-374.
- Kossaibati, M.A., Esslemont, R.J. (1997). The costs of production diseases in dairy herds in England. *The Vet. J*. 154:41-51.
- Kumar, H., Singh, B., Kumar Goswami, T., Rawat, M. (2013). Use of Neem Preparations for the treatment of endometritis in cows. *Adv. Anim. Vet. Sci*. 1(6):194-196.
- LeBlanc, S.J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Bateman, K.G., Keefe G.P., Walton J.S., Johnson, W.H., King, W.A. (2002). The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci*. 85(9):2237-2249.
- LeBlanc, S.J. (2008). Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review. *The Vet. J*. 176:102-114.
- Lewis, G.S. (1997). Health problems of the postpartum cow, uterine health and disorders. *J. Dairy Sci*. 80:984-994.
- Malinowski, E., Lassa, H., Markiewicz, H., Kaptur, M., Nadolny, M., Niewitecki, W., Zietara, J. (2011). Sensitivity to antibiotics of *Arcanobacterium pyogenes* and *Escherichia coli* from the uteri of cows with metritis/endometritis. *The Vet. J*. 187:234-238.
- McDougall, S., de Boer, M., Compton, C., LeBlanc, S.J. (2013). Clinical trial of treatment programs for purulent vaginal discharge in lactating dairy cattle in New Zealand. *Theriogenology*. 79:1139-1145.
- Noakes, D.E. (1997). The postpartum period (Puerperium). pp. 46-50. J.B. Sutton (Ed.). *Fertility and Obstetrics in Cattle*. Blackweel Science. London.
- Noakes, D.E., Parkinson, T.J., England, G.C.W. (2001). *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. China.
- Ofek, I., Beachey, E.H. Mannose binding and epithelial cell adherence of *Escherichia coli*. *Infect. Immun*. 22(1):247-254.
- Olson, J.D., Bretzlaff, K.N., Mortimer, R.G., Ball, L. (1986). The metritis pyometra complex. D.A. Morrow (Ed.). *Current Therapy in Theriogenolgy*. WB Saunders Co, Philadelphia.
- Opsomer, G., Grohn, Y.T., Hertl, J., Coryn, M., Deluyker, H., de Kruif, A. (2000). Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology*. 53:841-857.
- Oral, H., Kuru, M., Kulaksız, R., Kaya, S. (2014). Kronik endometritisli ineklerde intrauterin uygulanan kekik yağının gebe kalma oranı üzerine etkisi. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg*. 54(2):57-61.
- Palmer, C. (2003). Postpartum metritis in cattle: A review of the condition and the treatment. *Large Anim. Vet. Round*. 8(3).
- Pol, M., Ruegg, P.L. (2007). Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms in Wisconsin. *J. Dairy Sci*. 90:249-261.

- Polat, B. (2008). İneklerde postpartum uterus enfeksiyonları. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 3(3):56-63.
- Polat, B., Kirecci, E., Terim Kapakin, K.A., Colak, A. (2009). Fertility parameters of dairy cows with retained placenta or endometritis treated with intrauterine povidone iodine foam. Bull. Wet. Inst. Pulawy. 53(3):395-400.
- Sarkar, P., Kumar, H., Rawat, M., Varshney, V.P., Goswami, T.K., Yadav, M.C., Srivastava, S.K. (2006). Effect of administration of garlic extract and PGF $2\alpha$  on hormonal changes and recovery in endometritis cows. Asian-Aust. J. Anim. Sci. 19: 964-969.
- Sheldon, I.M., Bushnell, M., Montgomery, J., Rycroft, A.N. (2004). Minimum inhibitory concentration of some antimicrobial drugs against bacteria causing uterine infections in cattle. Vet. Rec. 155:383-387.
- Sheldon, I.M., Lewis, G.S., LeBlanc, S., Gilbert, R.O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. Theriogenology. 65:1516-1530.
- Sheldon, I.M., Williams, J.E., Aleisha, N.A., Deborah M.N., Shan, H. (2007). Uterine diseases in cattle after parturition. Vet. J. 176:115-121.
- Sheldon, M. (2007). Endometritis in cattle: pathogenesis, consequences for fertility, diagnosis and therapeutic recommendations. Reproduction management bulletin, Intervet. 2(1).
- Sheldon, M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., Schuberth, H.J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. Biol. Reprod. 81:1025-1032.
- Silva, R.A., Garotti, J.E., Silva, R.S., Navarini, A., Pacheco Jr, A.M. (2009). Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. Acta. Cir. Bras. 24(2):124-127.
- Smith, B.I., Risco, C.A. (2002). Therapeutic and management options for postpartum metritis in dairy cattle. Compendium. 24(10):92-100.
- Szenci, O. (2010). Diagnosis and treatment of postpartum uterine abnormalities in the cow. Lucrări Ştiinţifice - Seria Zootehnie. 53(15):3-8.
- Şenünver, A., Nak, Y. (2015). İnfertilite. pp. 365-413. A.Semacan, M.Kaymaz, M.Fındık, A.Rişvanlı, A.Köker. (Ed.). Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Medipres Yayıncılık, Malatya.
- Takeuchi, O., Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 140:805-820.
- Taşal, İ., Ekin, İ.H., Alan, M. (1999). İneklerde kronik endometritisin cefuroxime ile sağıtımı üzerine çalışma. YYÜ Vet. Fak. Derg. 10(1-2):1-4.
- Tek, Ç., Sabuncu, A., İkiz, S., Bağcıgil, F., Gündüz, M.C., Kılıçarslan, M.R., Özgür, Y. (2010). The effect of a single administration of parenteral oxytetracycline and flunixin meglumine combination on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. Turk J. Vet. Anim. Sci. 34(4):319-325.
- Udhayavel, S., Malmarugan, S., Palanisamy, K., Rajeswar, J. (2013). Antibioqram pattern of bacteria causing endometritis in cows. Vet. World. doi:10.5455:100-102.
- Xue, S., De-jun, L., Guo-feng, F., Bei, L., Yun-feng, L. (2015). Dynamic analysis of nitric oxide and total oxidant capacity in cow uterine secretion with subclinical endometritis. J. Northeast Agri. Univ. 22(1):35-39.
- Zobel, R., Martinec, R., Ivanović, D., Rošić, N., Stančić, Z., Žerjavić, I., Flajsig, B., Plavec, H., Smolec, O. (2014). Intrauterine ozone administration for improving fertility rate in Simmental cattle. Vet. Arhiv. 84(1):1-8.
- Zwillenberg, L.O., Bosiger, G. (1986). Vergleichende in vitro-Studie zur antimikrobiellen Wirksamkeit von Novugen. Schweiz Arch. Tierheilk. 128(2):99-102.





## KAN ŞEKERİNİ DÜŞÜREN BİTKİLER

Mevhibe ARIKAN <sup>1</sup>

Sezai KAYA <sup>2</sup>

**Özet :** Hormonal sistemi etkileyerek kan şekerini düşüren çok sayıda bitki vardır. Bu bitkiler, hiçbir zaman insülin hormonunun yerine kullanılacak kadar etkili olamazlar. Fakat hormon değişikliklerinden kaynaklanan sistemik hastalıkların ikincil etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırmak için kullanılırlar. Bu makalede kan şekerini düşüren bitkilerin ailesi, diğer isimleri, dağılımı, kullanılan kısımları, etkin maddeleri, etkileri, kullanım alanları, istenmeyen etkileri ve özellikle ilaçlarla olan etkileşimleri üzerinde durulacaktır.

Anahtar sözcükler: Bitkiler, kan şekeri, insülin.

**Summary :** Decreasing of blood glucose by affecting hormonal system has a large number of plants. The plants are never without being able to be used instead of the hormone insulin. But to reduce the secondary effects of systemic disease caused by the hormonal changes or are used to eliminate. Family of plants which reduces the blood sugar in this article, other names, distribution, used parts active substance, effects, uses, will be focused on adverse effects and interactions with particular drugs.

**Key words:** Plants, blood glucose, insulin.

1. Veteriner Hekim, Tarım ve Kırsal Kalkınmayı Destekleme Kurumu, Selçuklu, Konya

2. Prof. Dr. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Dışkapı, Ankara

**GİRİŞ**

Bitkilerin çok sayıda doku, organ ve sistem üzerinde; koruyucu/tedavi edici, iyileşmeyi hızlandırıcı/destekleyici, hasar önleyici/azaltıcı, uyarıcı/güçlendirici ve uyum sağlayıcı etkileri vardır.

Bitkisel tedavide sadece hasta olan organ ya da dokunun iyileştirilmesi hedeflenmez. Hastalığın tüm vücuttaki bir dengesizlikten kaynaklandığı gerçeği canlıyı bir bütün olarak ele almayı gerektirir. Bitkiler, genellikle mevcut rahatsızlıklarda kullanılan ilaçların dozlarını düşürmek ve etkilerini artırmak için kullanılırlar.

Bitkilerin birden fazla etkiye sahip olması, yan etki ve maliyetlerinin kimyasal ilaçlara göre daha az olması, son otuz yılda hem ülkemizde hem de tüm dünyada bitki esaslı ilaçlara olan ilgi ve taleplerin artmasına sebep olmuştur. Bu yaklaşım hiçbir zaman sadece bir etkisi için bilinçsizce bitki kullanımına yol açmamalıdır. Kullanılması düşünülen bitkilerin bizi cezbeden etkisinden başka ne gibi etkilerinin olduğu bilinmelidir. Daha önemlisi bu bitkilerin diğer bitki ve ilaçlarla olan (bitki-bitki, bitki-ilaç) etkileşmeleri iyi araştırılmalıdır. Aksi takdirde istenmeyen ve telafisi mümkün olmayan durumlarla karşılaşılabilir.

Şeker hastalığı, insülin hormonunun yeteri kadar üretilmemesi ya da üretilen insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılmaması durumunda gelişen metabolik bir bozukluktur. Şeker hastalığının Tip 2 formu daha sık ve ileri yaşlarda görülür; dokularda insülinin etkilerine karşı direnç gelişir. Tip 1 formu ise daha seyrek ve küçük yaşlarda görülmeye başlar; insülin ya çok az üretilir ya da hiç üretilemez.

Hormonal sistem üzerinden kan şekerini düşüren bitkiler, pankreastan insülin saliverilmesini artırır; hücrelere glikoz girişini ve kullanımını teşvik ederek kan şekerini düşürürler (29). Bu bitkiler şu sırayla incelenecektir;

**Aloe** (*Aloe vera* (L.) Burm. f.)

**Hintandızotu** (*Inula racemosa* Hook F.)

**Çemenotu** (*Trigonella foenum-graecum* L.)

**Karahindiba** (*Taraxacum officinale* Weber ex Wiggers)

**Koreçayı** (*Rehmannia glutinosa* Libosch.)

**Yabanmersini** (*Vaccinium myrtillus* L.)

**Zerdeçöp** (*Curcuma longa* L.)

**Tırtılmantarı** (*Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.)

**Ginseng** (*Panax ginseng*) C.A.Meyer

**Zencefil** (*Zingiber officinale* Roscoe)

**Biberiye** (*Rosmarinus officinalis* L.)

**Yaraotu** (*Centella asiatica* (L.) Urban)



**Aloe** (*Aloe vera* (L.) Burm. f.)

Zambakgiller (*Aloeaceae*) ailesindedir. Bitkinin Sarısabır otu, Öd Ağacı, Azvay, Ölümsüzlük Bitkisi, Çöl Zambağı, Burn plant, Lily of the desert, Elephant's gall, Chinese Aloe, Indian Aloe, True Aloe, Barbados Aloe, Burn Aloe, First Aid Plant, Aloe barbadensis Mill., A. ferox Mill gibi isimleri de vardır. Aloe bitkisinin anavatanı Güney ve Doğu Afrika'dır. Kuzey Afrika, Arap Yarımadası, Çin, Cebelitarık, Akdeniz ülkeleri ve Batı Hint Adaları, Aruba, Bonaire, Haiti,



Hindistan, Güney Afrika, Amerika Birleşik Devletleri ve Venezuela'da yetiştirilmektedir (25).

Bitkinin kurutulmuş suyu kullanılır. Fakat Aloe suyu, Aloe vera jel ile karıştırılmamalıdır. Aloe, Aloe vera (L.) Burm. f., A. ferox Mill. ve onun melezleri A. africana Mill. ile A. spicata Baker (Liliaceae) gibi Aloe türlerinin yapraklarının dış kısmından çıkarılan sarı renkli sıvının ısıtma işlemi olmadan kurutulmasıyla elde edilir. Aloe vera jel ise, Aloe vera (L) Burm. f.'nin yapraklarının iç kısmından çıkarılan renksiz müsilajdır. Aloe, %15-40 oranında aloin (barbaloin A ve B) içerir. Bunun da yaklaşık %3'ü hidroksialoindir (25).

Bitkinin antifungal, antiinflamatuvar, antitümör etkileri vardır. Tip-2 şeker hastalarında kan şekeri ve trigliserit seviyesini ayrıca T3 ve T4 seviyesini düşürür (25; 29). Kan şekerini düşürmek, tiroid bezinin fazla çalışması durumunda bezin faaliyetini düzenlemek için, yara, yanık, inflamasyon ve ağrı durumlarında, emmenagog ve tonik olarak kullanılır (25; 29).

Aloe, sürgüt etkili olduğundan elektrolit (potasyum) kaybına sebep olabilir. Bu sebeple, 1-2 haftadan fazla kullanılmamalıdır. Emzirenlerde, gebelerde, Crhon's hastalığı, ülseratif kolit, bağırsak tıkanıklığı, hemoroid ve böbrek rahatsızlığı olanlarda kullanımı tavsiye edilmez (25). Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanıldığında sürgüt etkiye tolerans gelişebilir.

Ağızdan alınan ilaçların emilimini azaltabilir. Bitkinin uzun süre kullanımı sonucu hipokalemi oluşur ve bu hipokalemi durumu, kardiyak glikozitler ve antiaritmik ilaçların yan etkilerini artırabilir. Diüretikler, sürgütler, adrenokortikosteroidler ve meyan kökü ile birlikte kullanıldığında da hipokalemi artar ve elektrolit dengesizlik görülür (25). Kan şekerini düşüren ilaçlar ve varfarinin etkisini artırabilir.



**Hintandızotu (*Inula racemosa* Hook F.)**

Bileşikgiller (*Asteraceae*) ailesindedir.

Bitkinin Pushkarmoola, Pushkaramoolam, Pokharamoola gibi isimleri de vardır. Himalayaların kuzey batısındaki yüksek yerlerde yetişir ve bitkinin kökleri kullanılır.

Bitki alantolakton, isolakton, dihidrolakton, dihidroisolakton, sitisterol, daukosterol, inulid, aplotaksen, fenilasetonitril, isoinal ihtiva eder (15).

Hintandızotunun antiinflamatuvar, antibakteriyel, ateş düşürücü etkileri vardır. Histamin kaynaklı bronşial spazmlarda spazm giderici olarak etkilidir. Kan şekeri ve kortizol seviyesini düşürür (19; 20). Kemik iliği hücrelerinde 4-NQO (4-nitroquinoline-1-oxide) tarafından oluşturulan DNA hasarı ve apoptozis olayında koruyucu etkileri vardır (2). Bronkodilatör olarak kullanılır. Veteriner hekimlikte tonik olarak ve deri hastalıklarının tedavisinde de kullanılır (15).

Bitki, fazla miktarda kullanıldığında sürgüt etki oluşturabilir. Ayrıca fertilitiyi de olumsuz etkileyebilir. Gebelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır (19). Kalp yetmezliğinde ve yüksek kan basıncında kullanılan kardiyak glikozidlerin ve /veya  $\beta$  blokörlerin etkisini artırabilir (9).



### Çemenotu (*Trigonella foenum-graecum* L.)

Baklagiller (*Fabaceae/Leguminosae*) ailesindedir.

Bitkinin Boyotu, Buyotu, Fenugreek, Foeniculum officinale Moench gibi isimleri de vardır.

Akdeniz ülkeleri, Çin, Endonezya, Hindistan'a endemiktir. Ülkemizde başta İstanbul olmak üzere Gelibolu, Sivas, Niğde, Kırşehir, Yozgat, Adana, Urfa'da yaygın şekilde bulunur (13).

Çemenotunun tohumları kullanılır (13). Tohumlarda müsilajlı lif, protein, uçucu yağ, sabit yağ, fitin, lesitin, fitosterol, koumarin, steroidal saponinler, piridin alkaloidler, flavonoidler, nükleoalbumin ve kolin bulunur (13).

Bitkinin sulu veya alkolik özütleri ve tozu kan şekerini düşürücü etkiye sahiptir. Bu etkisi insülin direncini kırması (Tip 2) ve karaciğerde glikoneojenik enzimleri engellemesi (Tip 1) sonucudur. Kan şekerini düşürücü etkiden saponin içeriği, trigonellin ve lifli kısmı sorumludur (13). Çemenotu tohumu, metforminle aynı etkiye sahiptir. Fakat etki yolu farklıdır (8). Tip 2 şeker hastalığını kontrol altında tutmak için çemenotu tohumu yardımcı olarak kullanılabilir (14).

Oksitosik etkisiyle uterus hareketlerini ve kanamayı artırabilir. Bu sebeple gebelerde kullanılmamalıdır (13). Müsilaj içermesi sebebiyle ağız yoluyla alınan

ilaçların emilimini geciktirebilir. Antikoagülanlar ve trombosit kümelenmesini önleyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında çok şiddetli kanamalara sebep olabilir. MAO inhibitörlerinin etkilerini artırır (10). Çemenotu, hipoglisemik veya hiperglisemik özellik gösterebildiği için, antidiyabetik ilaçların etkilerini artırabilir veya antagonize edebilir. Hipolipidemik etkiye sahip olduğu için antihiperlipidemik ilaçların etkilerini artırır (29).



### Karahindiba (*Taraxacum officinale* Weber ex Wiggers)

Bileşikgiller/Papatyagiller/Topluçiçekliğiller (*Asteraceae/Compositae*) ailesindedir.

Bitkinin Arslanışi, Blowball, Dandelion, T.densleonis Desf., T.retroflexum Lindl., T.vulgare (Lam.) Schrank gibi isimleri de vardır (28). Karahindiba, Kuzey yarımküreye endemiktir (28).

Yaprakları ve kökleri kullanılır (28). Bitkinin kök ve yapraklarında flavonoidler, fenolik asitler, seskuiterpen laktonlar, triterpenoidler, steroller, saponinler, karotenoidler, taraksakosid, inulin, yağ asitleri, mineral maddeler, vitaminler, koumarinler, şekerler, glikozidler vardır (13).

Bitki diüretik, safra artırıcı, antimikrobiyel, antidiyabetik (insülin saliverilmesini artırır) etkilidir. α glikozidazı güçlü bir şekilde inhibe eder. Akut



pankreas yangısında (kolestokinle yol açılan) IL-6 ve TNF $\alpha$  miktarını azaltıcı etkisi vardır (28). Ağrı kesici, yatıştırıcı, süt salgısını artırıcı, ödem giderici, diüretik ve genel tonik olarak kullanılabilir. Şeker hastalığı, akut pankreas yangısı, meme ve uterus kanseri tedavilerinde faydalı olabilir (28).

Bitkiyle temas sonucu dermatit gelişebilir. Karahindiba kullanımında mide asit salgısında artış görülebilir. Akut idrar kesesi hastalığı, bağırsak ve safra kanalı tıkanıklığı gibi durumlarda kullanılmamalıdır (28). Siprofloksasin emilimini azaltarak plazma yoğunluğunu önemli ölçüde düşürür (28).



### **Koreçayı** (*Rehmannia glutinosa* Libosch.)

Aslangözügiller/Sıracaotugiller/Yüksükotugiller (Scrophulariaceae) ailesindedir. Bitkinin *Rehmannia*, Chinese foxglove, *Digitalis glutinosa* Gaertn., *Gerardia glutinosa* Bunge (26) gibi isimleri de vardır. Çin'e endemiktir; Çin, Japonya ve Kore'de kültürü yapılmaktadır (26).

Koreçayının kökleri kullanılır (13). Bitkide iridoid glikozidler (katalpol, ajugol, aukubin, rehmanniosid A-D, monomelittosid, melittosid, verbaskosid, jionsid A1, A2, B1, B2, C, D ve E) ve şekerler bulunur (26).

Koreçayı antioksidan, antibakteriyel, diüretik, yangı

giderici, bağışıklık sistemini uyarıcı, tümör önleyici, trombosit kümeleşmesini engelleyici, karaciğer koruyucu, kan şekeri ve basıncını düşürücü etkilere sahiptir. Farelerde embriyonik implantasyonu engelleyici etkisi vardır (26). Ayrıca plazma insülin seviyesini artırır, kortikosteron seviyesini düşürür (31). Ateş, anemi, karaciğer yangısı ve güçsüzlük gibi durumlar ile yüksek tansiyon, şeker hastalığı ve böbrek rahatsızlıklarında kullanılır (26).

Kullanım sırasında sürgün, karın ağrısı, ödem, yorgunluk, baş dönmesi, çarpıntı görülebilir. Kronik karaciğer ve sindirim sistemi hastalığı olanlar ile gebelerde kullanılmamalıdır (13). Pentobarbital ve yohimbinin MSS üzerine olan baskısını (uyuma süresini uzatmak gibi) artırır (26).



### **Yabanmersini** (*Vaccinium myrtillus* L.)

Fundagiller (*Ericaceae*) ailesindedir.

Bitkinin Ayıüzümü, Çalçileği, Çayüzümü, Çobanüzümü, Kamburüzüm, Keçiyemişi, Mavimeyveliyüzümü, Maviyemiş, Mersinmurt, Bilberry, Blueberry, Huckleberry (13) gibi isimleri de vardır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişir. Ülkemizde Uludağ ve Trabzon'da rastlanır (13).

Yabanmersininin taze ve kuru meyveleri, yaprakları, kökü ve kuru meyve standardize özütü kullanılır (13). Meyvelerde antosiyanosid flavonoidler,

organik asitler, şekerler, pektin, tanen, vitaminler; yapraklarda organik asitler, arbutin, arbutaz, kuersetin, hidrokuinon, iridoidler ve kateşik tanenler vardır (13).

Bitki antioksidan, antiinflamatuvar, sinir toniği, damar koruyucu, kan şekerini düşürücü, büzüştürücü ve ödem giderici olarak etkir (29). Diyabetik retinopati ve katarakti önlemek için antioksidan olarak kullanılır. Ayrıca yaşlı hastalarda tonik olarak da kullanılır (29).

Yüksek dozlarda trombositlerin kümeleşmesini engeller; bu sebeple, kanamalı hastalarda ve antikoagülan ilaç (aspirin, koumarin gibi) kullananlarda dikkatli olunmalıdır (29). Çok yüksek dozlarda antikoagülan ilaçların etkisini artırabilir (29).



### Zerdeçöp (*Curcuma longa* L.)

Zencefilgiller (*Zingiberaceae*) ailesindedir.

Bitkinin Hintsafı, Kurkuma, Safran, Safrankökü, Zerdeçal, Curcuma, Turmeric (25) gibi isimleri de vardır. Kamboçya, Çin, Hindistan, Endonezya, Madagaskar, Malezya, Filipinler ve Vietnam'da yetişir (25).

Zerdeçöpün kurutulmuş kökleri ve uçucu yağ kullanılır (13). Bitkide uçucu yağ (monoterpenler, seskiterpenler, zingiberen, kurkumen,  $\alpha$  ve  $\beta$  turmeron) ve sarı boya maddesi olan kurkuminoidler (kurkumin, monodesmetoksikurkumin ve bisdesmetoksikurkumin karışımı) bulunur (25).

Zerdeçöp safra salgısını artırır, kan şeker-kolesterol ve lipid seviyesini (LDL'yi düşürür, HDL'yi yükseltir) düşürür, trombosit kümeleşmesini ve yangıyı önler. Karaciğeri ve mideyi korur. Tümör oluşumunu önler (25; 29). Kalp-damar ve karaciğer hastalığı, kanser, astım, ekzema ve eklem yangılarında kullanılır. Tavuklarda da performans artırıcı olarak kullanılır (29). Safra kanalı daralması veya tıkanması, sindirim sistemi ülseri/hiperasiditesi olanlar ile gebelerde kullanılmamalıdır. Alerji görülebilir (29). Kan şekerini, kolesterolünü ve basıncını düşüren ilaçlar ile insülinin etkisini arttırabilir. Antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir (29). Paklitakselin meme, gemisitabinin ise pankreas kanser hücrelerini öldürücü etkisini arttırır (5).



### Tirtilmantarı (*Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.)

Çavdarmahmuzugiller (*Clavicipitaceae*, *Ophiocordycipitaceae*) ailesindedir.

Çintirtilmantarı, Catepillar fungus, Semitake, Yartsa gunbu, Yarsha gumba, Keera jhar, Jeevan buti, Keeda ghass, Chyou kira, Sanjeevani bhooti, Dong chong xi cao, Tocheikasa, Kış kurdu, Yaz çimi (18; 24) gibi isimleri de vardır. Nepal, Çin, Japonya, Kore, Vietnam ve Tayland'da yağmur ormanlarında, Tibet Platosu ve



Himalaya dağlarında 3.000-5.000 metre yükseklikte yetişir (18; 24).

Tırtıl larvalarında yaşayan kurutulmuş mantarlar kullanılır (18; 24). Tırtılmantarı polisakkarit, protein, yağ, adenozin, 2-deoksiadenozin, kordisepin, kordisepik asit, vitaminler ve enzimleri ihtiva eder (18).

Karaciğer ve böbrek koruyucu, kan şekeri (şeker hastalarında), kolesterolü ve lipidini düşürücü, astım önleyici, kanser önleyici, yükseltgenme önleyici, bağışıklığı uyarıcı etkileri vardır. Uzun süreyle (6-hafta gibi) kullanımı halinde bazal insülin seviyesi yükselir; bu durum kan şekerini tedricen düşürür (29).

Kanser ve cinsel fonksiyon bozukluklarını tedavi etmek, bağışıklık sistemini güçlendirmek, yemden yararlanmayı, süt verimini, doğurganlığı artırmak için, afrodisyak olarak, diyabette, hiperlipidemide, organ nakillerinde kullanılan ilaçlarla birlikte bu ilaçların yan etkilerini azaltmak amacıyla, yorgunluk ve halsizlikte, yaşlılıkta (29); kısaca bütün hastalıklarda tonik olarak kullanılır (18).

İstenmeyen etkileri yok denecek kadar azdır. Bu sebeple toksik olmayan mantar olarak kabul edilebilir. Otoimmün hastalığı olanlarda (18; 24), gebelerde, emzirenlerde ve miyeloid kanserlerde kullanılmamalıdır (13). Kanın akıcılığını artıran ve pıhtılaşmasını bozan maddelerin etkisini güçlendirebilir. MAO-B'nin etkisini güçlü bir şekilde engeller.

### **Ginseng** (*Panax ginseng* C.A.Meyer)

Sarmaşıkçiller (Araliaceae) ailesindedir. P. schinseng Nees, Kırmızı ginseng, Asya ginseng, Asian ginseng, Chinese ginseng, Panax, Kore ginseng., Çin ginsengi gibi isimleri de vardır. Rusya, Kore ve Çin'de doğal olarak yetiştiği gibi Kore, Çin ve Japonya'da kültür olarak da yetiştirilir (25).

Ginseng kökleri çay, tentür, sıvı özüt, toz ve kapsül şeklinde kullanılır (25). Ginseng köklerinde 30'dan fazla triterpenoik saponinler (ginsenosidler) vardır. Ginsenosidlerin en önemlileri Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rf, Rg1, Rg2; en fazla bulunanları da Rb1, Rb2 ve Rg1'dir.

Ginsengin adaptojenik etkisi ile fiziksel ve ruhsal performansı artırıcı etkisi çok önemlidir (25). Ginseng hipoglisemik etkilidir (13) fakat hiperglisemik etki de gösterebilir (29). Hiperglisemik/hipoglisemik etkiye; Ginseng türü, bileşimindeki ginsenosidler ve elde edilme tekniklerinin sebep olduğu düşünülmektedir. Zira Amerikan ginseng, tokluk kan şekerini düşürür; Sibirya ginseng ise yükseltir (21).

Kanser, şeker hastalığı, fibromiyalji, başağrısı, uykusuzluk, depresyon, konsantrasyon zafiyeti, güçsüzlük, yorgunluk, dermansızlık, impotens gibi durumlarda kullanılır (25).

Uzun süre ve yüksek dozda kullanıldığında hipertansiyon, sinirlilik, ishal, deride döküntü, uykusuzlukla seyreden "Ginseng suistimali sendromu", baş dönmesi ve midriazis görülebilir. Çocuklarda, gebelerde, emzirenlerde, kalp hastalığı olanlarda, replasman tedavisi için östrojen



kullananlarda, meme ve prostat kanserlerinde kullanımı tavsiye edilmez (25). Fenelzin gibi MAO inhibitörleriyle (3; 25; 29), insülin ve ağızdan alınan şeker hastalığı için kullanılan ilaçlarla, kafeinle ve alkollü ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (25). Doksetsel, gemsitabin, mitomisin, tamoksifen gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etkisini artırır (23). Antidiyabetik ilaçların etkilerini artırabilirler veya antagonize edebilirler (29).



### **Zencefil** (*Zingiber officinale Roscoe*)

Zencefilgiller (Zingiberaceae) ailesindedir. Common ginger, Ginger, Gingerroot, Zingiber gibi isimleri de vardır (25). Güney Doğu Asya'ya endemiktir; Afrika, Çin, Hindistan ve Jamaika'da yetişir (25).

Bitkinin toprak altı kısımları kullanılır (13). Drogda uçucu yağ, oleoreçine, nişasta, zamk, asetik asit ve potasyum sülfat vardır (13).

Zencefilin bulantı ve kusma kesici etkileri vardır; bu etkisi çevreseldir, merkezi etkili değildir. Kan şekeri, kolesterol, trigliserit seviyesini ve kan basıncını düşürür (tip I diyabetik sıçanlarda), insülin salgısını artırır. Fakat zencefilin kan şekerini yükseltici etki gösterdiği bilgisi de mevcuttur (29). Yangı önleyici etki oluşturur (25). Bulantı ve kusma önleyici/kesici (gebelik, seyahat hastalığı, sabah yorgunluğu,

ameliyat sonrası veya kanser ilaçlarını takiben) olarak, kemik-eklem yangısında ve yaşlı hayvanlarda çevresel dolaşımın iyileştirilmesinde kullanılır (29).

Olumsuz etkileri yok denecek kadar azdır. Bu sebeple güvenle kullanılabilen bir bitkidir (1). Kan şekeri ve basıncına olan etkisi sebebiyle şeker ve tansiyon hastalarında dikkatli olunmalıdır. Antikoagülan ilaçlarla alındığında kanama zamanını uzatır. Steroid olmayan ağrı kesici ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise bu ilaçların yan etkilerini dolayısıyla kanama riskini artırır. Hipotansif etkisi sebebiyle antihipertansif ilaçların etkisini güçlendirir. Bazen de hipertansif etkili olabilir ve antihipertansif ilaçların etkisini antagonize eder. Diüretiklerle birlikte kullanılırsa idrar atılımının kontrolü güçleşir (29). Nifedipin ile trombosit kümelenmesinin önlenmesinde sinerjik etkisinin olduğu bildirilmiştir (1).



### **Biberiye** (*Rosmarinus officinalis L.*)

Ballıbagiller/ Dudaklıçiçekgiller (Lamiaceae/Labiatae) ailesindedir. Kuşdili, Biberiye, Common rosemary, Rosemary, Alecrim, Azir, Biberine, Biberye, Boithran (27) gibi isimleri de vardır. Avrupa'nın Akdeniz kıyılarına endemiktir. İstanbul ile Ege ve Akdeniz bölgesinde olmak üzere ülkemizde ve tüm dünyada yetiştirilir (27).





Bitkinin yaprakları, çiçekli dalları ve bunların yağları kullanılır (13). Yaprak ve çiçeklerinde uçucu yağ, flavonoidler, tanen, diterpenler, kafeik asit türevleri, organik asitler, triterpenler, glikozidler bulunur (13).

Biberiye sperm hareketliliğini artırır (32). Antitümör (7; 4), antibakteriyel, antioksidan, kan glikoz seviyesini düşürücü, insülin seviyesini ve prostoglandin E2 sentezini artırıcı özellik gösterir (30; 4). Spazm çözücü, karaciğer koruyucu ve kemik yıkımını önleyici etkileri de vardır. Stokrom P450 ve birçok maddenin zehirsiz/zararsız kılınmasında görevli enzimlerin sentezini artırır (27). Antibakteriyel ve spazm çözücü olarak ayrıca böbrek sancuları, menstrual bozukluklar (17; 22) ve bu bozukluklarla giden gerginlik durumları ile romatizmal rahatsızlıklarda belirtileri hafifletmek için kullanılır (27).

Deride temas dermatiti yapabilir. İrkiltici etkiye sahip olduğu için göze, yüze, mukozaya ve yara, yanık gibi hasarlı deriye uygulanmamalıdır. Ağız yoluyla alındığında sindirim sistemi ile ilgili şikayetler ve bulunduğu bronşlarda spazm gelişebilir. Bronşiyel astımı, bronş yangısı olanlar ile gebeler ve emzirenlerde kullanılmamalıdır (27). Şeker hastalarında dikkatli olunmalıdır (29). Uçucu yağda bulunan sineol, mikrozomal enzimlerin sentezini artırır. Bu sebeple birçok ilaçla etkileşme yapabilir (27).

### **Yaraotu** (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Maydanozgiller (Apiaceae/Umbelliferae) ailesindedir. Sutaşı, Centella, Gotu cola, Gotu kola, *Hydrocotyle asiatica* L., (29) gibi isimleri de vardır. Hindistan, İran, Pakistan, Endonezya, Kamboçya, Tayland, Vietnam, Amerika, Sri Lanka, Madagaskar, Güney Afrika, Avustralya, Çin ve Japonya'da yetişir (6; 29).

Bitkinin yaprak, kök, meyve ve tohumları kullanılır

(29). Yapraklarında triterpenoid steroid glikozidler ve flavonoidler bulunur (13).

Yaraotu kan şekerini düşürücü etkiye sahiptir. Burada insülin salgısında bir değişiklik olmaz, karaciğer glikojen deposu da etkilenmez. Bitki, hem bağırsaktaki disakkaridaz hem de  $\alpha$ -amilaz etkisini engelleyerek glikoz emilimini azaltır. Uzun süreli kullanıldığında kan LDL ve toplam kolesterolünü düşürürken, HDL'yi yükseltir (12; 11). Ayrıca yara iyileştirici, yangı önleyici, varisli dokuların bağ dokusunu iyileştirici, mide koruyucu, hafif idrar söktürücü, sinir toniği, sitotoksik, antitümör, antiviral, antibakteriyel, antifungal, antioksidan etkilidir (6; 16; 29).

Bitki venöz yetersizlik, venöz hipertansif anjiyopati, diyabetik mikroanjiyopati, yara, gerginlik, mide ülserinde kullanılır. Diyabet ve hipertansiyonda derideki kan akımının artması, venöz dönüşün azalmasıyla kan göllenmesi oluşur; bitki kullanımı derideki kan akımını azaltır, fakat açlık kan şekeri ve hemoglobin A1C değişmeden kalır (6; 29). Ayrıca tip 2 diyabette de kullanılabilir (12).

Yaraotu son derece güvenlidir. Topikal duyarlılık görülebilir (29). Emmenagog etkisi sebebiyle gebelikte kullanılmamalıdır (6). Fenobarbitalle birlikte kullanıldığında uyuma zamanını artırabilir (29).



## SONUÇ

Üzerinde yeterli toksisite testleri ile klinik deneyler yapılmamış veya halk arasında güvenli ve etkili kullanımı uzun süredir bilinmeyen bitkilerin bilinçsizce ve sınırsız olarak tüketilmesinin oluşturacağı risklerin önüne geçilmelidir.

Kanser ve şeker hastalarında, otoimmün hastalıklarda, kalp-damar, böbrek ve karaciğer rahatsızlıklarında, alerjik yapılar, nöbet öykülerinde, kısırlık tedavisi görenler ile çocuklar, yaşlılar, gebeler ve emzirenlerde bitki veya bitkisel maddeler kullanılırken dikkatli

olunmalı daha da önemlisi kullanımdan önce mutlaka hekime danışılmalıdır. Ayrıca yüksek dozlarda, uzun süre kullanımdan kaçınılmalıdır.

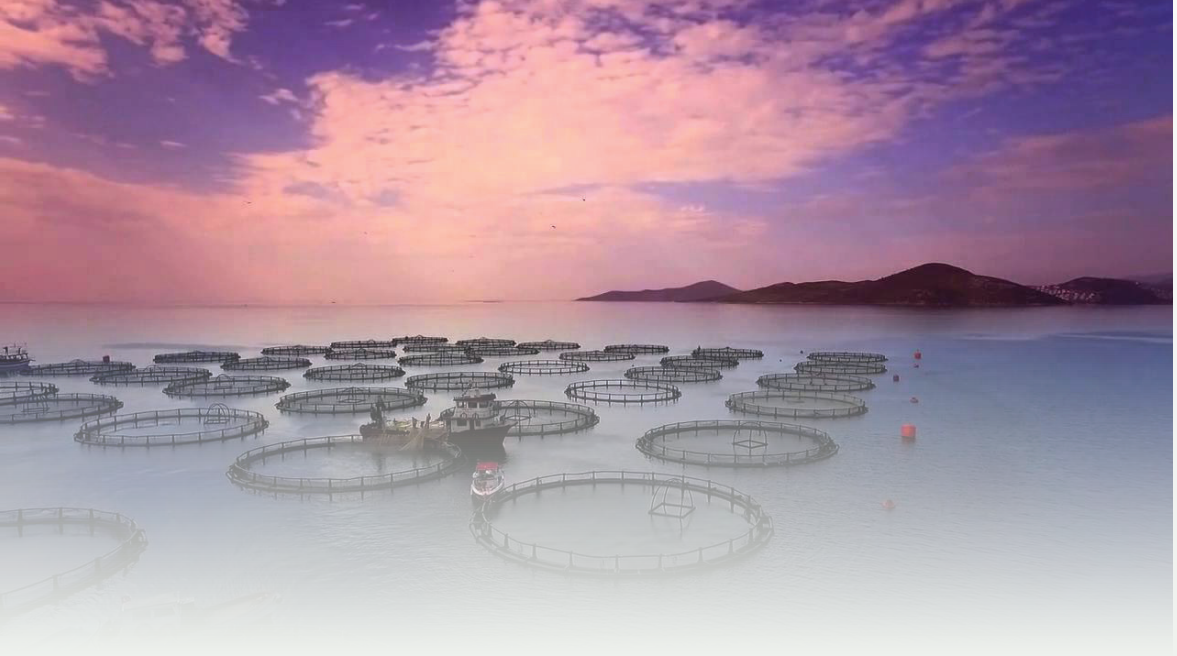
Tıbbi bitkiler, birlikte kullanıldıkları diğer bitkiler ve ilaçlarla etkileşime geçebilirler. Bu etkileşimle ilgili değerlendirmeler klinik çalışmaları kapsamasa dahi, yani teorik bilgiler ışığında gerçekleşme ihtimali olan etkileşimler konusunda da titiz davranılarak gerekli hassasiyet gösterilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. ALI, B.H., BLUNDEN, G., TANIRA, M.O., NEMMAR, A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology.*, 46: 409–420
2. ARUMUGAM, P., MURUGAN, M. (2013). Antimutagenic and Antiapoptotic Effects of Aqueous Root Extract of *Inula racemosa* Hook. f. on 4-NQO-Induced Genetic Damage in Mice. *ISRN Pharmacol.* <http://0-www.ncbi.nlm.nih.gov.elis.tmu.edu.tw/pubmed/24078879> Erişim tarihi: 30.06.2014
3. ATAR, A. İ., ER, O., GÜVEN, A., ERYONUÇU, B. (2012). Clavis Panax kullanımı sonrası gelişen akut koroner sendrom. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol.*, 40: 269-275
4. BAKİREL, T., BAKİREL, U., KELEŞ, O.U., ÜLGEN, S.G., YARDİBİ, H. (2008). In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology.*, 116: 64-73
5. ÇEKİN, M.D., ALTUNCAN, F., YAKUT, A., TINMAZ, M.Z. (2010). Bitkilerle Tedavi Sempozyumu. İklim Ofset Matbaacılık. İstanbul 2011
6. Monograph *Centella asiatica* (2007). *Alternative Medicine Review.* 12: 69-71
7. HARTMAN, P.E., SHANKEL, D.M. (1990) Antimutagens and anticarcinogens: a survey of putative interceptor molecules. *Environ Mol Mutagen.*, 15: 145-182
8. HASSANZADEH BASHTIAN, M., EMAMI, SA., MOUSAVIFAR, N., ESMAILY, HA., MAHMOUDI, M, MOHAMMAD POOR A.H. (2013). Evaluation of Fenugreek (*Trigonella foenum-graceum* L.), Effects Seeds Extract on Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Iran J Pharm Res.* 12: 475-481
9. HECHTMAN, L (2012). *Clinical Naturopathic Medicine.* Chatswood, N.S.W. Elsevier Australia.
10. Herbal Drug Interaction Chart (2003) [http://faculty.ksu.edu.sa/hisham/Documents/Pharmacy\\_Docs/herbal\\_drug\\_interactions.pdf](http://faculty.ksu.edu.sa/hisham/Documents/Pharmacy_Docs/herbal_drug_interactions.pdf) Erişim: 19.02.2014
11. ISLAM, MD.S., PARVIN, S., UDDIN, MD.N., MAZID, MD.A. (2014). Antidiabetic and Antioxidant Activities of Decoctions of *Coccinia grandis* Linn. and *Centella asiatica* (L.) on Alloxan-induced Diabetic rats. *Bangladesh Pharmaceut. J.*, 17: 86-91
12. KABIR, A.U., SAMAD, M.B., D’COSTA, N.M., AKHTER, F., AHMED, A., AND HANNAN, J.M.A. (2014). Anti-hyperglycemic activity of *Centella asiatica* is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fiber binding. *BMC Complement Altern Med.* 14: 31



13. KAYA, S (2013). Tibbi Botanik ve Tibbi Bitkiler:2. Medisan Yayınevi. Ankara.
14. KASSAIAN, N., AZADBAKHT, L., FORGHANI, B., AMINI, M. (2009). Effect of fenugreek seeds on blood glucose and lipid profiles in type 2 diabetic patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 79: 34-39
15. LOKHANDE, P.D., GAWAI, K.R., KODAM, K.M., KUCHEKAR, B.S., CHABUKSWAR, A.R., JAGDALE, S.C. (2007). Antibacterial Activity of Isolated Constituents and Extract of *Inula racemosa*. *Research Journal of Medicinal Plant.* 1: 7-12
16. ORHAN, I.E. (2012). *Centella asiatica* (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential. *Evidence-Based Complement. Alternat. Med.* 2012: 8
17. ORHAN, I., ASLAN, S., KARTAL, M., ŞENER, B., BAŞER, K.H.C. (2008). Inhibitory effect of Turkish *Rosmarinus officinalis* L. on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes. *Food Chemistry.* 108: 663-668
18. PANDA, A.K., SWAIN, K.C. (2011). Traditional uses and medicinal potential of *Cordyceps sinensis* of Sikkim. *Ayurveda Integr Med.*, 2: 9-13.
19. PANDA, H (2002). *Medicinal Plants Cultivation and Their Uses.* Asia Pacific Business Press. Kamla Nagar, Delhi INDIA Page: 320-321
20. PATEL, V., BANU, N., OJHA, J.K., MALHOTRA, O.P., UDUPA, K.N. (1982). Effect of indigenous drug (Pushkarmula) on experimentally induced myocardial infarction in rats. *Act Nerv Super (Praha).*, 3: 387-394
21. SIEVENPIPER, J.L., ARNASON, J.T., VIDGEN, E., LEITER, L.A., VUKSAN, V. (2004). A systematic quantitative analysis of the literature of the high variability in ginseng (*Panax spp.*): should ginseng be trusted in diabetes? *Diabetes Care.* 27: 839-40.
22. SOYAL, D., JINDAL, A., SINGH, I., GOYAL, P.K. (2007). Modulation of radiation-induced biochemical alterations in mice by rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extract. *Phytomedicine.* 14: 701-705
23. QI, L.W., WANG, C.Z., DU, G.J., ZHANG, Z.Y., CALWAY, T., YUAN, C.S. (2011). Metabolism of ginseng and its interactions with drugs. *Current Drug Metabolism.* 12: 818-822
24. TULLI, H.S., SHARMA, A.K., SANDHU, S.S. (2014). Pharmacological and therapeutic potential of *Cordyceps* with special reference to *Cordycepin*. *3 Biotech.* 4: 1-12
25. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. (1999). Volume 1. WHO Geneva.
26. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. (2007). Volume 3. WHO Geneva. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js14213e/>
27. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. (2009). Volume 4. WHO Geneva. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js16713e/>
28. WHO. Monographs on Medicinal Plants Commonly Used in the Newly Independent States (NIS). (2010). WHO. Geneva. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js17534en/>
29. WYNN, S.G., FOUGERE, B.J. (2007). *Veterinary Herbal Medicine.* Mosby. Elsevier. St. Louis, Missouri. USA.
30. YILMAZ, R., ÖZYILDIZ, Z., TEMMAOĞULLARI, F., HAYAT, A. (2012). Tavşanlarda Biberiye (*Rosmarinus officinalis*) Ekstraktının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri. *Fırat Üniv. Sağ. Bilim. Vet. Derg.* 26: 105-109
31. ZHANG, R., ZHOU, J., JIA, Z., ZHANG, Y., GU, G. (2004). Hypoglycemic effect of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharide in hyperglycemic and alloxan-induced diabetic rats and its mechanism. *J Ethnopharmacol.* 90: 39-43
32. ZHENG, R.L., ZHANG, H. (1997). Effects of ferulic acid on fertile and asthenozoospermic infertile human sperm motility, viability, lipid peroxidation, and cyclic nucleotides. *Free Radic Biol Med.* 22: 581-586



### BALIK YETİŞTİRİCİLİĞİNDE ANTİBAKTERİYEL İLAÇ KULLANIMI

Prof. Dr. Ali BİLGİLİ<sup>1</sup>

Onur ALAÇIK<sup>1</sup>

**Özet :** Bu derleme kapsamında balık hastalıklarının sağaltımında kullanılan antibakteriyel ilaçların uygulama yollarından; antibakteriyel ilaçlardan ve uygun doz seçiminde dikkat edilmesi gereken bazı noktalardan bahsedildi. Balık hastalıklarında kullanılan temel antibakteriyel madde sınıflarının özellikleri ve antibakteriyel ilaçlara yönelik bilgilerin kolay anlaşılabilmesi için ilgili tablolar sunuldu. Ayrıca balık yetiştiriciliğinde antibakteriyel ilaç kullanımı ile ilgili kalıntı sorunu ve dikkat edilmesi gereken noktalar ve antibakteriyel kullanımının çevresel etkileri ile ilgili de özet bilgiler sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Balık, antibakteriyel ilaç, kalıntı, çevresel etki.

**Abstract :** Within the scope of this review was informed about some important points are mentioned about routes of administration of antibacterial drugs used in the treatment of fish diseases, in addition to antibacterial drugs and the appropriate doses of them. The tables presented easily understood information for related to antibacterial agents and the basic classes of antibacterial properties of fish diseases. Moreover, summary information is presented about the residue problems associated with the use of antibacterial drugs in aquaculture and considerations relevant to the environmental impact of the use of antibacterial.

**Key words:** Fish, antibacterial drugs, residue, environmental impact

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.



### Giriş

Antibakteriyel ilaçlar balık hastalıklarının sağaltımında önemli yer tutar. Hayvan sağlığına yönelik birçok antibakteriyel ilaç mevcuttur. Buna karşın balık yetiştiriciliği ilaçları birkaç antibakteriyel üzerine odaklanmıştır. Hayvan yemlerine katılan antibakteriyel ilaç kullanımına ilişkin sorunlar küresel anlamda bir endişe konusu olmaya başlamıştır. Mevcut durumda, veteriner hekim ilaçlarının ve özellikle de antibakteriyel ilaçlarla ilgili her zaman bilinçli kullanılmadığına dair genel bir algı söz konusudur. Bazı olgularda, ilaçla sağaltım çözüm sağlamaktan çok toksisite, direnç, kalıntılar nedeniyle halk sağlığı ve çevre üzerindeki olumsuzluklara neden olmaktadır. Bu nedenle otoriteler, antibakteriyel ilaçların kullanımı konusunda ulusal yönetmelikleri uygulamaya koymuştur. Bu derleme kapsamında balık yetiştiriciliğinde yaygın şekilde kullanılmakta olan antibakteriyel ilaçların kullanımına yönelik bilgiler verilecektir.

### Balık Yetiştiriciliğinde Kullanılan Antibakteriyel İlaçlar

Antibakteriyel ilaçlar, pestisitler, hormonlar, anestetikler, çeşitli pigmentler, mineraller ve vitaminler de dahil olmak üzere çok çeşitli kimyasallar balık yetiştiriciliğinde kullanılmaktadır (Horsberg, 1994; Burka ve ark., 1997; Defoirdt ve ark., 2011). Balık üretme çiftliklerindeki bulaşıcı hastalıkların önlenmesiyle; üretimdeki kayıpların azaltılması; yumurta, larva veya anaçların yeni tesislere taşınması sırasında oluşabilecek kayıpların önüne geçilmesi; balık üretme çiftliğinin atıklarıyla, çiftlikteki balıkların toplanması veya stoklanması sırasında hastalığın doğal ortamdaki balıklara yayılmasının önlenmesi ve bir su havzasında zaten endemik olan patojenlerin çoğalmasının önüne geçilmiş olur (Winton, 2001; Phillips ve ark., 2004; Lupin, 2009). Yaygın üretimle birlikte yasaklı ürünlerin gizli kullanımı, hatalı teşhise bağlı yanlış kullanımlar, profesyonel danışmanlığa ve veteriner hekime başvurulmamasından kaynaklanan uygulama hataları ve bilinçsiz uygulamalar sonucunda hataların göz ardı

edilemez hale gelmesi önemli bir sorundur. Bununla birlikte, balık yetiştiriciliğinde çeşitli türler ve hastalıklar için yeterince onaylı ürün de mevcut değildir (FAO, 2011). Konakçı için yeterli ölçüde toksik olmayan özellikteki antibakteriyel ilaçlar insanlar, hayvanlar ve bitkilerin bulaşıcı hastalıklarının sağaltımında kemoterapötik madde olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). Yaygın bulaşıcı hastalıkların sağaltımına yönelik ilaç seçenekleri giderek daha kısıtlı ve pahalı hale gelmektedir (FAO, 2005). Balık yetiştiriciliğinde antibakteriyel ilaçlar daha çok sağaltıcı amaçlarla ve koruyucu maddeler olarak kullanılır (Shao, 2001; FAO, 2005; Sapkota ve ark., 2008). Balık yetiştiriciliğinin herhangi bir döneminde antibakteriyel ilaçların gelişim destekleyici olarak bilinçli kullanımı oldukça seyrekdir. Uygulanmaları ise koruyucu sağaltım olarak balık üretiminin kuluçka, yavru veya larva safhalarıyla sınırlıdır (Kaya ve Bilgili, 1999). Ayrıca koruyucu sağaltımda, veteriner hekimlerin tavsiyesini almayan veya onlara erişim olanağı bulunmayan küçük ölçekli üretim yerlerinde daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Balık yetiştiriciliğinde kullanmak için özel olarak geliştirilmiş herhangi bir antibakteriyel etken madde mevcut değildir ve basit ekonomik değerlendirmeler bu durumun her zaman geçerli olacağına işaret etmektedir (Smith ve ark., 2008; Rodgers ve Furones, 2009). Balık yetiştirme tesislerinde antibakteriyel ilaçlar yaygın kullanılmasına rağmen, kullanılan antibakteriyel ilaçların özel tipleri ve miktarları konusunda sınırlı bilgi vardır (Sapkota ve ark., 2008; Heuer ve ark., 2009). Sağaltım seçenekleri, denizdeki ağ kafeslerinde tutulan balıklar için, bina içi, tesis veya akvaryumda tutulan balıklardan farklı olacaktır. Sağaltımın ayrıca uygulanabilir olması da önemlidir. Akvaryum balıkları veya seçilen anaç bireyler için uygun olan bir sağaltım tarzı, ticari balık yetiştirme teşebbüslerinde maliyet veya işçilik bakımından zorlayıcı olabilmektedir. Sağaltıma bağlı stresin, sağaltıma duyulan ihtiyaçla ve ondan beklenen faydalarla dengelenmesi gereklidir (Smith ve ark., 2008).

Tablo 1. Balık hastalıklarında kullanılan temel antibakteriyel madde sınıflarının özellikleri.

Antibakteriyel Sınıf	Etki Mekanizması	Direnç Mekanizması	Çoklu Direnç (a)	FK-FD ilişkisi (b)
Beta-Laktamlar (Penisilin, Sefalosporin ve Karbapenemlere)	Sitoplazmik membran üzerinde bulunan Penisilinin bağlayıcı proteinlere (PBP) bakterisidal inhibisyonu	Beta-Laktamaz üretimi, PBP modifikasyonları azaltılmış geçirgenlik ve efluks	Var	Zamana bağlı
Aminoglikozid (Streptomisin ve Neomisin)	Bakterisidal. Ribozomun 30s alt birimine bağlanarak protein sentezini engellemek	Azalmış geçirgenlik, efluks, Enzimlerin Hedef (ribozom) modifikasyonu	Var	Yoğunluğa bağlı
Makrolidler (Eritromisin, Tilosin ve Spiramisin)	Bakteriyostatik. Ribozomun 30s alt birimine bağlanarak protein sentezini engellemek	Enzimlerin Hedef (ribozom) modifikasyonu, Azalmış geçirgenlik, efluks,	Var	Zamana bağlı
Florokinolonlar (Enrofloksasin ve Siprofloksasin)	Bakterisidal. DNA giraz ve topoizomerazın engellenmesi	Hedef nokta mutasyonlarının azalan geçirgenliği, efluks, ve plazmid aracılı mekanizma	Var	Yoğunluğa / Zamana bağlı
Tetrasiklinler (Oksitetrasiklin ve Klortetrasiklin)	Bakteriyostatik. Ribozomal seviyede protein sentezinin engellenmesi (peptid zincirinin uzamasına müdahale )	Efluks, ilaç detoksifikasyonu, ve ribozom modifikasyonu	Var	Zamana bağlı
Folik Asit (Folat) Sentezini Engelleyenler (Sülfonamidler ve Ormetoprim)	Tek başına Bakteriyostatik, kombinasyonu bakterisidal. Dihidropteroat sentez ve dihidrofolat redüktaz inhibisyonu	Azalmış geçirgenlik, ilaçlara azalmış duyarlılıkla enzimlerin oluşması	Var	Yoğunluğa bağlı
Fenikoller (Florfenikol ve Kloramfenikol)	Bakteriyostatik, Ribozomun 50s alt birimi de peptidil transferaz reaksiyonu engellemek	Hedefe bağlanmada azalma. Azalmış geçirgenlik, efluks ve değişmiş enzimler	Var	Zamana bağlı
Beta-Laktamlar (Penisilin, Sefalosporin ve Karbapenemlere)	Sitoplazmik membran üzerinde bulunan Penisilinin bağlayıcı proteinlere (PBP) bakterisidal inhibisyonu	Beta-Laktamaz üretimi, PBP modifikasyonları azaltılmış geçirgenlik ve efluks	Var	Zamana bağlı

<sup>a</sup> İzolatlardan en az birinde farklı sınıflara ait antibakteriyel ilaçlara karşı direnç. <sup>b</sup> Yalnızca bir genellemeyi göstermekte olup, gerçekteki ilişki tek bir ilacın söz konusu olduğu durumda değişebilmektedir (Yan ve Gilbert, 2004; Defoirdt ve ark., 2011 kaynaklarından değiştirilmiştir).



### Balık Hastalıklarında Sağaltım Yolları

1. Ağız yolu (gıdalarla): Lezzetli bileşenlere ihtiyaç vardır, çevre kirlenmesinde en az risk taşır.
2. Biyokapsülleme: Lezzetli bileşiklere ihtiyaç vardır, çevre kirlenmesinde en az risk taşır.
3. Banyo: Bileşiği oldukça uzun süre dayanabilmeli, çözünebilmeli ya da yeterince dağılma özelliğine sahip olmalıdır. Kullanılan ilacın uzaklaştırılma sorunu olabilir.
4. Daldırma: Bileşik kısa süreli daldırma şeklindedir, çözünebilmeli ya da yeterince dağılma özelliğine sahip

olmalıdır. Seyrelmiş bileşiğin uzaklaştırma sorunu.

5. Sifonlama: Balığın olduğu yerde kısa süreli maruz kalması için bileşik eklenerek, çözünebilmeli ya da yeterince dağılma özelliğine sahip olmalıdır. Belirlenen doz miktarını çevresel kirlenme için önemli bir sorun olabilir.
6. Enjeksiyon: Değerli ve büyük balıklar için uygun bir yöntemdir. Ön anestezi gerektirebilir. Yavaş ve göz ardı edilebilir düzeyde bir çevre kirlenmesine neden olur.
7. Yerel uygulama: Değerli ve evcil balıklarda ülserin sağaltımında kullanılır.

### Veteriner Hekimin Balık Yetiştiriciliğinde Sağaltımda Dikkat Etmesi Gereken Noktalar

Veteriner hekimlerin balık yetiştiriciliği sağaltımında dikkat etmesi gereken noktalar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Balık yetiştiriciliğinde sağaltımın öncesinde, sırasında ve sonrasında dikkat edilmesi gereken noktalar.

Sağaltım Öncesinde	Sağaltım Sırasında	Sağaltım Sonrasında
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Su hacmi, debi ve sıcaklığın doğru bir biçimde belirlenmesi.</li> <li>2. Yetiştirme ünitesindeki balıkların sayısı ve toplam ağırlığının doğru bir biçimde belirlenmesi.</li> <li>3. Uygulanacak olan ürünün özelliklerinin, son kullanım tarihinin ve etken içerik yoğunluğunun teyit edilmesi.</li> <li>4. Hesaplamalarının iki kez kontrol edilmesi. Metrik ve standart birimlerin birbirine karıştırılması olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır.</li> <li>5. Gerekiyorsa havalandırma cihazlarının kullanıma hazır halde bulundurulması.</li> <li>6. İlaç uygulanan suyun tahliye edilmesi durumunda, gerekli bütün izinlerin alındığından ve düzenleyici kuruluşların bilgilendirildiğinden emin olunması.</li> <li>7. Mümkünse, yetiştirme ünitesindeki popülasyonun tamamına ilaç uygulanmadan önce küçük bir balık grubu üzerinde bir biyolojik tahlil yapılmalıdır.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Düzenlemeye tabi ürünün uygulanmadan önce yetiştirme suyuyla seyreltilmesi (veya ürün talimatlarının takip edilmesi).</li> <li>2. Kullanılacak ürünün iyice karıştırıldığından ve homojen olarak uygulandığından emin olunması.</li> <li>3. Uygulamalar sırasında balıkların gerginlik işaretleri bakımından yakından gözlenmesi.</li> <li>4. Yetiştirme ünitesindeki sıcaklığın ve çözünmüş oksijen düzeylerinin takip edilmesi.</li> <li>5. Ağız yoluyla uygulamalar dışında, sağaltım sırasında beslemeye ara verilmesi. Balıkların uygulamalar sırasında yem yeme ihtimali düşüktür ve tüketilmeden kalan yemler sistemi bozacak ve bazı uygulamaların etkisini düşürecektir.</li> <li>6. Balıkların strese girmesi halinde sağaltımın durdurulması ve normal kültür koşullarının yeniden uygulanması.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sağaltım sonrasında balıkların en az 24 saat süreyle gözlenmesi.</li> <li>2. Balıkların en az 48 saat süreyle strese sokulmaması.</li> <li>3. Uygulamanın etkinliğinin belirlenmesi amacıyla balıkların tekrar kontrol edilmesi.</li> </ol>

### Balık Yetiştiriciliğinde Antibakteriyel İlaç Kullanımından Kaynaklanan Kalıntı Sorunu

Balık ve balık ürünlerindeki antibakteriyel ilaç kalıntılarının gelişmekte olan ülkeler için karmaşık bir konu olduğu, toplum ve bilhassa yasal düzenlemeler ve bunların uygulanmasının olanaklarının kısıtlı olması önemli bir sorundur (Cabello, 2006; Lupin, 2009). Antibakteriyel dirence yönelik seleksiyonun yanı sıra, antibakteriyel ilaçların su ortamlarındaki ağır koruyucu ve sağaltım amacıyla kullanımı havuzlarda, deniz çökeltilerinde, balık ürünlerinde, balık yetiştirme tesislerinde bulunan doğal balık alanları ve diğer doğal su ortamlarında artan antibakteriyel kalıntılara yol açabilmektedir (Sapkota ve ark., 2008). Ayrıca, balık yemiyle karıştırılması gereken büyük miktarlarda antibakteriyelin kullanımı, endüstriyel sağlık açısından sorunlara yol açmakta ve balık eti ve balık ürünlerinde antibakteriyel kalıntıların varlığıyla ilgili olasılığı artırmaktadır (Cabello, 2006). Kalıntıdan arınma sürelerinin beklenilmesi önerilmekte ve birçok ülkede bu süreler bazı ilaçlar ve özellikle antibakteriyel ilaçlar için yasal olarak uygulanmaktadır. Kalıntıdan arınma süresiyle ilgili iyi bir genel kural, 500 derece gündür (Noga, 2010). Sıcaklıklar günlük olarak ve gündün güne dalgalandığı ve sıcaklığın yanı sıra başka faktörler de kalıntıdan arınma oranlarını etkilediği için, bunun arınma oranının sadece kaba bir tahmini olabileceği açıktır. 500 derece günün bazı durumlarda yeterli olmayabileceğine de dikkat edilmelidir (Treves-Brown, 2001).

Sıklıkla kullanılan kinolonlar, insan ve hayvan sağlığında kullanılan halen en etkili antibiyotiklerdir; balık üretim çiftliklerinde solunum, üriner ve sindirim sistemi hastalıklarının sağaltımında yararlanır. Bu grupta yer alan flumekuın Çin ve Şili gibi ülkelerde su ürünlerinde oldukça yaygın kullanılır. Somonlarda yapılan bir araştırma, okzonilik asit ile flumekuın kalıntılarının özellikle kemiklere, enrofloksasin ile sarafloksasin kalıntılarının ise hem kemik hem de

deriye bağlandığını, ayrıca, okzolinik asit kalıntılarının farklı pişirme koşullarında dahi yıkımlanmadığı görülmüştür (Baydan ve Yurdakök, 2010). Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin balıklarda büyüme geliştirici ve Pseudomonas enfeksiyonlarına karşı etkinliği bulunmaktadır. Oksitetrasiklinin (OTC) balıklardaki (Kral somon ve gökkuşuğu alabalığı) yarı ömrü oldukça uzundur (125-144 gün) ve %90'dan fazlası metabolize edilmeden dışarı atılır. Dirençliliğin hızla geliştiği tetrasiklinlerin gelişmeyi hızlandırıcı amaçla kullanılması AB'de yasaklanmış, sağaltımda kullanılması ise sınırlandırılmıştır. Oksitetrasikline ilişkin MRL değeri somon için 100 µg/kg olarak verilmiştir (Baydan ve Yurdakök, 2010). Sülfonamid grubu ilaçlar balıklarda sağaltım ve korunma amacıyla, genellikle banyo şeklinde kullanılır. Pişirme sülfonamid ve trimetoprim kalıntıları üzerine etkilidir. Dolayısıyla kesim öncesi bekletme süresine uyulmasıyla ve pişirme gibi işlemlerle balıklardaki sülfonamid kalıntıları en aza indirilebilir (Baydan ve Yurdakök, 2010). Nitrofuran grubu ilaçların mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkilerinden dolayı besi hayvanlarında kullanımı yasaklanmıştır. AB'de besi hayvanlarında furazolidonun yasaklanması 1995 yılında olmuştur. Amerika'da furazolidon için MRL 5 µg/kg olarak verilmiş ve toplam nitrofuran miktarının bu sınırı geçmemesi bildirilmiştir. Ancak, günümüzde hayvansal kökenli gıdalarda hala kalıntılara rastlanması, bunların yasal olmayan şekilde kullanıldığını göstermektedir (Baydan ve Yurdakök, 2010). İnsanlarda aplastik anemi yapması nedeniyle 1994'te besin üreten hayvanlarda kullanımı yasaklanan kloramfenikolün, o tarihlerden itibaren balıklarda da kullanımı yasaklanmış ve bu tarihe kadar AB tarafından 10 ppb olarak kabul edilen en yüksek limit (MRL), bu tarihten sonra "sıfır" olarak kabul edilmiştir (Baydan ve Yurdakök, 2010).

### Balık Yetiştiriciliğinde Antibakteriyel İlaç Kullanımının Çevresel Etkisi

Genel olarak, çiftliklerde yetiştirilen balıklar





doğal ortamda yakalanan türler kadar güvenli ve besleyicidir, ancak balık yetiştiriciliği teknolojisinin bilgisizliği, kötüye kullanımı ve ihmaliyle ilişkili halk sağlığı tehlikeleri söz konusudur (Lessenger, 2006). Balık üretimi, çiftliklerin yakınındaki su kalitesini ve hızlı seyrelmeden dolayı daha büyük miktarda çözülmüş atık maddenin oluşması söz konusudur (Costanzo ve ark., 2005; Holmer ve ark., 2008). Çökeltilerdeki yüksek antibakteriyel kalıntısı ve bakterilerin çoğalmasını inhibe etmek için yeterince etkili yoğunluklardaki antibakteriyel kullanımı balık yetiştiriciliği ile ilgili olarak rapor edilmiştir (Kümmerer, 2008). Tetrasiklin,  $Mg^{+2}$  ve  $Ca^{+2}$  gibi deniz suyu kaynaklı iki değerlikli katyonlara bağlanması neticesinde balıklarda düşük bir biyoyararlanım oluşturmaktadır (<%10). Biyoyararlanımı olmayan tetrasiklinlerin çevreyi kirlettiğinin bilincinde olmak gerekir (Rigos ve Troisi, 2005). Ayrıca, toz antibakteriyellerin olası risklerinin en aza indirgenebilmesi için, canlı balık yetiştiriciliğinde antibakteriyel ilaçların kullanımı kesin bir biçimde sadece sağaltım amacıyla sınırlandırılmalıdır (Hamscher ve Hartung, 2008). Hayvan atık sularının tarım topraklarına uygulanması, arıtma tesisleri atık suları, kanalizasyondaki atık sular, endüstriyel atıklar ve balık yetiştiriciliğinde kullanılan antibakteriyeller toprakları ve çevredeki su sistemlerini kirletebilmekte ve böylece insanlar ve doğal yaşam için ciddi bir tehdide neden olabilmektedir (Boxall ve ark., 2004; Wei ve ark., 2011). Sulara giren antibakteriyel ilaçlar atıkta saptanabilmekte ve kaynaktan 500 m uzaklıkta bile tespit edilebilmektedir (Costanzo ve ark., 2005). Başka bir çalışma, kanalizasyon giriş ve çıkış numunelerinde, yüzey sularında ve hatta yer altı ve içme sularında 30'dan fazla antibakteriyel etken maddenin saptandığını göstermiştir (Kemper, 2008). Aynı zamanda, antibakteriyel ilaçlar, dezenfektanlar ve ağır metallerin suya salınmasıyla birlikte, bunlar su topluluklarında seçici aktiviteleri ve ayrıca çevreyle ilgili hasarı sergileyebilmekte ve böylece

antibakteriyel dirence yol açabilmektedir (Baquero ve ark., 2008). Balık üretim alanlarında antibakteriyel ilaçların su ortamına karışması ve sedimentte birikmesinin ana nedeni yemin hazırlanma tekniği ve sindirilememe durumudur. İlaçlı balık yemleri pelet yem ve ekstruder yem teknolojisi ile hazırlanır. Pelet yem teknolojisinde balık yemlerinin sindirim kabiliyeti düşüktür. Bu yüzden günümüzde yerini ekstruder yem teknolojisine bırakmıştır. Yüksek buhar basıncı ve ısı altında pişirilen yemlerin sindirilebilirlikleri artar. Dolayısıyla sindirilmeden atılan kısım ve kirlilik de o oranda azalır. Organik akuakültürün yaygınlaştırılması ise zor olmakla birlikte, kalıntı sorununu temelden çözecek bir uygulamadır (Baydan ve Yurdakök, 2010). İdeal şartlarda, balık yetiştirime tesislerinin işletimde bulunacağı ekosistemlere dair temel bilgi ve ayrıca meydana gelebilecek potansiyel çevresel, sosyal ve ekonomik etkilere (hem olumlu hem de olumsuz) dair bilgi ve bu alt yapı bilgilerine dayalı olarak işletmeyle ilişkili fayda: maliyet oranı dikkate alınarak planlanmalıdır (Bergh, 2007). Daha sonra, çevresel gözlemler ve modeller, bütün kaynaklardan gelen çevresel risklerin yönetilebilmesi için etkili yetiştiricilik uygulamalarıyla bir araya getirilebilecektir (Hargrave ve ark., 2005).

### Sonuç

Çiftlikte yetiştirilen balık popülasyonlarında hastalığın varlığı, balıklara yönelik ciddi sağlık sakıncaları oluşturmasının yanında etkilenmemiş balıkların sağlığı için de bir tehdit oluşturmaktadır. Bazı ülkelerdeki balık yetiştiriciliği uygulamalarında büyük miktarlarda antibakteriyel ilaçlar veteriner hekimlerin müdahalesi altında ve profesyonel danışmanlık altında veya tam tersi gözetim söz konusu olmaksızın bilinçsizce kullanılmaktadır. Bu nedenle, antibakteriyel ilaçların balık yetiştiriciliğinde kullanılmasıyla ilişkili birçok sorun bulunmaktadır. Büyük miktarlarda antibakteriyel ilaç uygulanmasının sonuçlarının belirlenmesi amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Balık yetiştiriciliği

endüstrisi dünyanın birçok bölgesinde hızlı büyümesi ve önemi, balık üretiminde antibakteriyel ilaçların yaygın, kapsamlı ve sıklıkla düzenlenmeden yoksun olarak kullanılması, antibakteriyel direncin gelişimi önlenmesi için ek çabalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca, daha güvenli, daha etkili ilaçlara ve bu ilaçlara duyulan ihtiyacı azaltacak olan yetiştiricilik ve yönetim uygulamalarına gereksinim duyulmaktadır. Öte yandan veterinerlik ilaçları kullanılmadığı zaman balık yetiştiriciliği besin üretimi bozulmuş olacaktır.

### Kaynaklar

Baquero, F., Martínez, J. L., Cantón, R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol* no. 19 (3):260-265.

Baydan, E., Yurdakok, B. (2010). Balıklarda Görülen İlaç Kalıntıları. *Türk. Vet. Bir. Der.* 9(3-4):66-67

Bergh, O. (2007). The dual myths of the healthy wild fish and the unhealthy farmed fish. *DisAquat Organ* no. 75 (2):159-64.

Boxall, A. B., Fogg, L. A., Blackwell, P. A., Kay, P., Pemberton, E. J., Croxford, A. (2004). Veterinary medicines in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol* no. 180:1-91.

Cabello, F. C. (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology* no. 8 (7):1137-1144.

Costanzo, S. D., Murby, J., Bates, J. (2005). Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment. *Mar Pollut Bull* no. 51 (1-4):218-23.

Defoirdt, T., Sorgeloos, P., Bossier, P. (2011). Alternatives to antibiotics for the control of bacterial disease in aquaculture. *Current Opinion in Microbiology* no. 14 (3):251-258.

FAO. (2005). Responsible Use of Antibiotics in

Dahası, balık çiftçileri ve veteriner hekimler, balıkların en iyi sağlık ve sıhhat durumunda muhafaza edildiğini doğrulamalıdır. Hükümetler, çiftçiler ve veteriner hekimlerin hepsi, ilaçların en uygun şekilde kullanılmasının temini yönünde ortak bir sorumluluğu paylaşmalıdır. Gelecekte çok önemli bir gıda kaynağı olacak balık şimdiden alınacak önlemler ve bilinçli antibakteriyel kullanımıyla en sağlıklı besin seçeneği olacaktır.

Aquaculture. edited by FAO Fisheries Technical Paper. No.469. Rome, Italy.

FAO. (2011). The State of World Fisheries and Aquaculture 2010. edited by FAO Fisheries and Aquaculture Department. Rome, Italy.

FDA. (2009). Judicious Use of Antimicrobials for Aquatic Veterinarians. U.S. Food and Drug Administration 2009 [atıf 11.07.2011]. Erişim: [ <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/JudiciousUseofAntimicrobials/ucm095473.htm>]

Hamscher, G., Hartung, J. (2008). Veterinary Antibiotics in Dust: Sources, Environmental Concentrations, and Possible Health Hazards. In *Pharmaceuticals in the Environment*, edited by Klaus Kümmerer, 95-102. Springer Berlin / Heidelberg.

Hargrave, B., William, S., Paul, K. (2005). Assessing and Managing Environmental Risks Associated with Marine Finfish Aquaculture. In *Environmental Effects of Marine Finfish Aquaculture*, edited by Barry Hargrave, 433-461. Springer Berlin / Heidelberg.

Heuer, O. E., Kruse, H., Grave, K., Collignon, P., Karunasagar, I., Angulo, F. J. (2009). Human Health Consequences of Use of Antimicrobial Agents in Aquaculture. *Clinical Infectious Diseases* no. 49 (8):1248-1253.



Holmer, M., Hansen, P.K., Karakassis, I., Borg, J.A., Schembri, P.J. (2008). Monitoring of Environmental Impacts of Marine Aquaculture. In *Aquaculture in the Ecosystem*, edited by Marianne Holmer, Kenny Black, Carlos M. Duarte, Nuria Marbà and Ioannis Karakassis, 47-85. Springer Netherlands.

Horsberg, T. E. (1994). Experimental methods for pharmacokinetic studies in salmonids. *Annual Review of Fish Diseases* no. 4:345-358.

Kaya, S., Bilgili, A. (1999): Ekonomik önemi olan bazı balıklarda bazı ilaçların farmakokinetiği. *Ege Üniv. Su Ürünleri Fak Derg.*, 16(3-4): 463-475. (Derleme).

Kümmerer, K. (2008). Effects of Antibiotics and Virustatics in the Environment. In *Pharm. in the Environment*, edited by Klaus Kümmerer, 223-244. Springer Berlin /Heidelberg.

Lessenger, J. E. (2006). Diseases from Animals, Poultry, and Fish. In *Agricultural Medicine*, edited by James E. Lessenger, 367-382. Springer New York.

Lupin, H. M. (2009). Human Health Aspects of Drug and Chemical Use in Aquaculture. In *The Use of Veterinary Drugs and Vaccines in Mediterranean Aquaculture*, edited by Basurco Rogers C.J., B. Zaragoza: Ciheam - Iamz.

Noga, E. J. (2010). *Fish Disease Diagnose and Treatment*. Second ed. Iowa, USA: Wiley - Blackwell.

Phillips, I., Casewell, M., Cox, T., De Groot, B., Friis, C., Jones, R., Nightingale, C., Preston, R., Waddell, J. (2004). Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J Antimicrob Chemother* no. 53 (1):28-52.

Rigos, G., Troisi, G. (2005). Antibacterial Agents in Mediterranean Finfish Farming: A Synopsis of Drug Pharmacokinetics in Important Euryhaline Fish Species and Possible Environmental Implications. *Reviews in Fish Biology and Fisheries* no. 15 (1):53-73.

Rodgers, C.J., Furones, M.D. (2009). Antimicrobial Agents in Aquaculture: Practice, needs and issues. In *The Use*

of Veterinary Drugs and Vaccines in Mediterranean Aquaculture, edited by Basurco Rogers C.J., B. Zaragoza: CIHEAM - IAMZ.

Sapkota, A., Sapkota, A. R., Kucharski, M., Burke, J., Mckenzie, S., Walker, P., Lawrence, R. (2008). Aquaculture practices and potential human health risks: current knowledge and future priorities. *Environ Int* no. 34 (8):1215-26.

Sekkin S. Ve Kum C. (2011). Antibacterial Drugs in Fish Farms: Application and Its Effects published in *Recent Advances in Fish Farms*. Erişim: [<http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-fish-farms> syf: 217-50. Erişim tarihi: 03.02.2012

Shao, Z. J. (2001). Aquaculture pharmaceuticals and biologicals: current perspectives and future possibilities. *Adv Drug Deliv Rev* no. 50 (3):229-43.

Smith, P.R., Le Breton, A., Horsberg, T.E., Corsin, F. (2008). Guidelines for Antimicrobial Use in Aquaculture. In *Guide to Antimicrobial Use in Animals*, edited by Lars Bogø Jensen Luca Guardabassi, Hilde Kruse, 207- 218. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.

Treves - Brown, K.M. (2001). *Applied Fish Pharmacology*. Edited by G. Poxton Michael. 3 vols. Vol. 3, Aquaculture. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers.

Wei, R., Ge, F., Huang, S., Chen, M., Wang, R. (2011). Occurrence of veterinary antibiotics in animal wastewater and surface water around farms in Jiangsu Province, China. *Chemosphere* no. 82 (10):1408-1414.

Winton, J. R. (2001). Fish Health Management. In *Fish Hatchery Management*, edited by G. Wedemeyer, 559 - 640. Bethesda, USA: American Fisheries Society.

Yan, S. S., Gilbert, J.M. (2004). Antimicrobial drug delivery in food animals and microbial food safety concerns: an overview of in vitro and in vivo factors potentially affecting the animal gut microflora. *Adv Drug Deliv Rev* no. 56 (10):1497-521.



*Eğer arılar yeryüzünden kaybolursa*

*insanın sadece 4 yıl ömrü kalır.*

*Arı olmazsa, dölleme, bitki, hayvan ve insan olmaz”.*

**Albert Einstein**

### ARICILIĞIN ÖNEMİ

*Prof. Dr. Ahmet DOĞANAY<sup>1</sup>*

**Özet:** Balarısı, hayvanlar aleminin en eski ve en önemli sosyal böceklerinden biridir. Arılar gıda zincirimiz için hayati öneme sahip polinatörlerdir. Yediğimiz gıdaların önemli bir kısmı arılar sayesinde mümkün olmaktadır. Balarısının ürettiği Arılardan bal, polen, balmumu ve propolis gibi arı ürünleri beslenme, sağlık, hatta sanat ve üretim açısından büyük öneme sahiptir. Arılar tarafından yapılan tozlaşma (polinasyon) genetik sürdürülebilirlik için çok önemlidir. Tozlaşma sonucu oluşan bitkiler çiftlik hayvanlarının beslenmesinin bir parçası olurlar. Arıların sağladığı tozlaşma (polinasyon) hizmetleri ile bahçe ve yabani bitkilerin veriminde artış sağlanır. Bunlara ilaveten, balarılarının sosyal yaşamı ve davranışları toplumsal yapı açısından da örnek teşkil eder. Arıcılar onlardan birçok olumlu nitelikler kazanırlar. İşte bu nedenlerle arıcılık günümüzde bir sektör haline gelmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Arıcılık, Önemi.

### IMPORTANCE OF BEEKEEPING

**Abstract:** The honeybee is one of the oldest and the most important social insect in the animal kingdom. Bees are pollinators vital to our food chain. A significant portion of foods we eat would not be available but for bees. The harvest from honeybees of honey, pollen, wax and propolis has nutritional, medical applications (apitherapy), craft and manufacturing. Pollination by bees is important for genetic sustainability. Bees pollinate the flowers of many plants which become part of the feed of farm animals. Honey bees enhance the productivity of gardens and the wild plants everywhere due to their pollinating behaviors. In addition to these, The social life of the honey bee colony provides a controversial start to thinking about the structure of societies. The beekeepers are learning the many advantages of growing their own. For these reasons, beekeeping has become an industry today.

**Key words:** Beekeeping, Importance.

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara



### Giriş

Genel anlamda arıcılık; arıyı, bitkisel kaynakları ve emeği birlikte kullanarak bal, balmumu, polen, propolis, apilarnil, apiair, arı sütü, arı zehiri, gibi ürünler ile ana arı, oğul ve paket arı gibi canlı materyal üretme faaliyetidir. Arıcılık işlerini meslek edinip kendi başına ve belirli bir süre içerisinde, arılı kovan hazırlama, ana arı, oğul arı ve arı ürünleri üretme, arı kolonisinin bakım, beslenme, arı ürünleri hasadı, arıcılık araç, gereç ve ekipmanlarının bakım ve onarım işlemlerini yapma bilgi ve becerisine sahip nitelikli kişilere de arıcı denir. Arıcı, işletmenin genel çalışma prensipleri doğrultusunda, araç, gereç ve ekipmanları etkin bir şekilde kullanarak, işçi sağlığı, iş güvenliği ve çevre koruma düzenlemelerine ve mesleğin verimlilik ve kalite gerekliliklerine uygun olarak, belirlenmiş görev ve işlemleri yerine getirir.

Bir hayvancılık dalı olan arıcılık insanlık tarihinin en eski mesleklerinden birisidir. İnsanoğlunun, arı ve

bal ile tanışmasından bu yana yapılagelmektedir. Bu uzun süreç içerisinde arıcılığa verilen önem hiç azalmamış, aksine giderek daha da artmıştır. Arıcılığı önemli kılan başlıca nedenleri şöyle sıralayabiliriz.

a-Çalışılan materyalinin (balarısının) ve çalışma ortamı koşullarının çalışana (arıcıya) olumlu nitelikler kazandırması,

b- Az sermaye ve iş gücü isteyen bir üretim faaliyeti olması,

c-Üretilen ürünlerin beslenme ve sağlık açısından çok kıymetli olması,

d- Polinasyona katkı sonucu kültür bitkilerinde verim artışına neden olması, doğanın korunmasına yardımcı olması,

e- Arıcıya, dolayısıyla ülke ekonomisine gelir kaynağı sağlaması (Şekil 1).

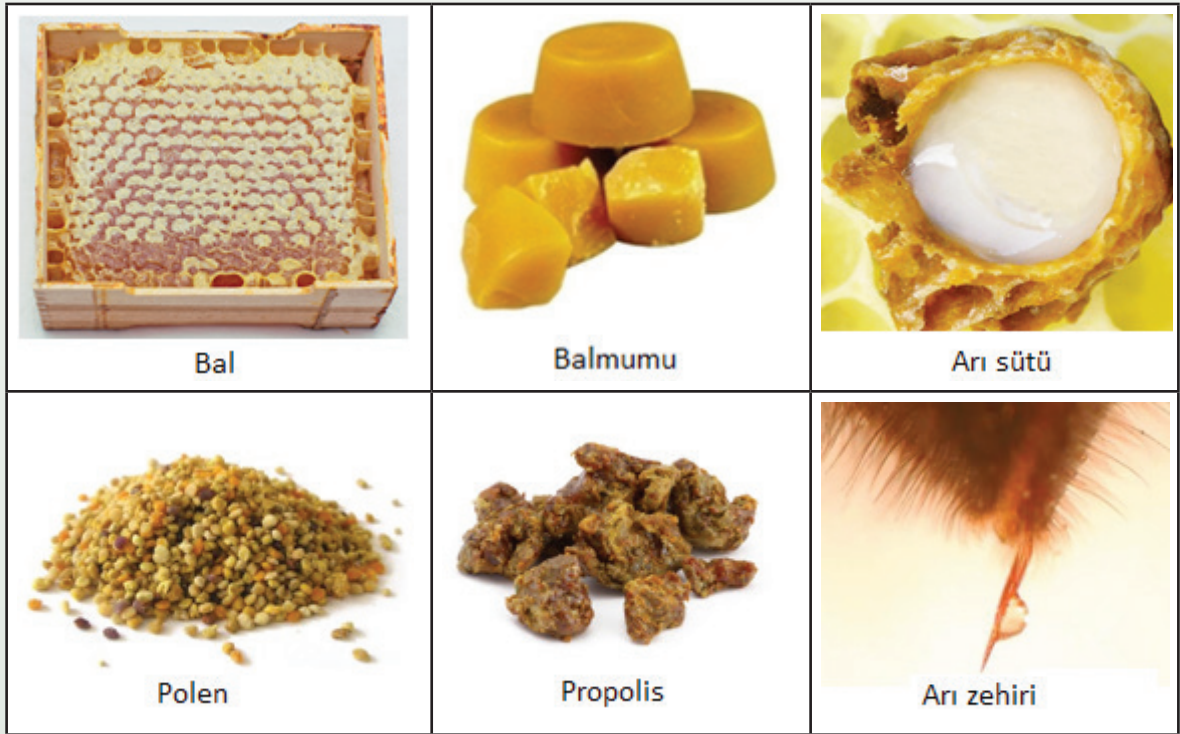


Şekil 1. Arıcılığın başlıca faydaları

Balarısı insanların en çok yararlandığı canlılardan birisidir. Niteliği ne olursa olsun her türlü arazide yetişen ve doğal şartlarda kuruyup gidecek olan birçok bitkiden nektar ve polen toplayarak bunları çok yararlı ürünlere dönüştürürler. Balarılar ürünlerinin yanı sıra yaşamlarıyla da her zaman insanoğlunun ilgisini çekmiştir. Bu sosyal böcekler çalışkanlık, disiplin, iş bölümü, itaat, dayanışma, sabır, uyum ve yardımlaşma üzerine kurulu bir organizasyon içerisinde yaşarlar. Ömürleri boyunca bütün enerjilerini larvalarını ve kolonilerini korumak ve beslemek için kullanırlar. Bencilik yapmazlar. Fedakardırlar. Birbirleriyle yiyeceklerini paylaşırlar. Gerektiğinde diğerleri için canlarını bile verirler. Buldukları ortamı temiz tutarlar. Her birey ne iş yapması gerektiğini çok iyi bilir ve onu eksiksiz yerine getirir. Tüm bu ve buna benzer üstün niteliklerin şüphesiz ki böyle bir canlıyla uğraşan arıcıya da olumlu yansımaları olacaktır. Diğer taraftan arıların

dolayısıyla da arıcıların çalışma alanları doğa ile iç içe sağlıklı ortamlardır. Bu bakımdan da arıcılık zevkli olduğu kadar aynı zamanda sağlıklı bir uğraştır.

Diğer tarımsal faaliyetlerle kıyaslandığında arıcılığın birçok avantajlı yönlerinin olduğu görülür. Örneğin, tarımın diğer kollarında üretim yapmak için bir araziye, oldukça fazla sermayeye ve işgücüne ihtiyaç duyulur. Oysa arıcılık, toprağa bağımlı bir üretim kolu değildir. Arıcılık yapmak için arazi satın alınmasına gerek yoktur. Kuruluş ve işletme maliyeti oldukça düşüktür. Arıcılık için gerekli olan materyal yurt içinden kolaylıkla sağlanabilmektedir. Ayrıca, diğer üretim kollarında yeterince değerlendirilemeyen aile fertlerinin işgücünden rahatlıkla arıcılıkta yararlanılabilir. Bu yönüyle özellikle kırsal kesimde topraksız ve az topraklı çiftçiler için elverişli bir uğraştır. Bunlara ilaveten arıcılık diğer üretim alanlarına göre ürünleri kolayca pazarlanabilen ve oldukça kısa zamanda gelir getiren bir meslektir.



Şekil 2. Arı ürünleri



Arıcılık faaliyetleri sonucu elde edilen ürünler (Şekil 2) hem insan beslenmesi ve sağlığı, hem de ekonomik açıdan büyük önem taşırlar. Bu gün arıcılık ürünlerinden gıda endüstrisinden kimya endüstrisine, sağlıktan kozmetik endüstrisine kadar oldukça geniş alanda istifade edilmektedir.

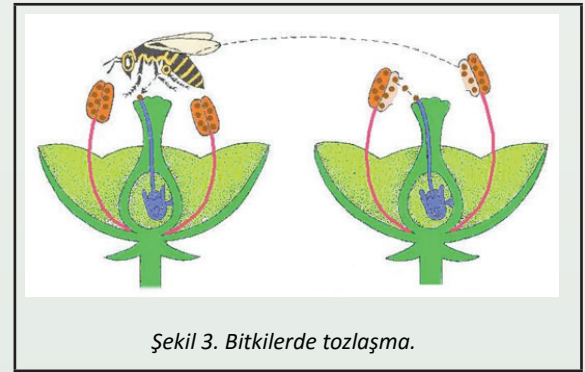
Arıcılık ürünlerinin en önemlisi olan bal, prehistorik çağlardan itibaren insanoğlunun en değerli besin maddelerinden biri olmuştur. Değerli bir gıda maddesi olması yanında, içerdiği organik asitler, minareller ve vitaminler sayesinde baldan tıp ve eczacılık alanlarında faydalanılmış, ayrıca parfüm yapımında, kozmetikte, boya işlerinde, kuyumculukta ve mumyalamada kullanılmıştır. Balmumundan ise temel petek yapımında, aydınlatmada, mühür yapımında, resimde, boyacılıkta, bronz işlerinde, heykel ve biblo yapımında, ahşap eşyaların parlatılmasında, dişçilikte ve ilaç yapımında yararlanılmıştır.

Diğer bir arıcılık ürünlerinden polen, propolis, apilarnil, arı sütü ve arı zehirinin insan sağlığı açısından önemleri son yıllarda daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Günümüzde bal dahil bu ürünlerden insanlarda bağışıklık sistemlerinin desteklenmesi ve kimi hastalıkların tedavisi amacıyla yararlanılmaktadır. Apiterapi adı verilen ve yalnızca arı ürünleri ile yapılan ve bu sağaltım yöntemi günümüzde tıp dünyasında da genel kabul görmeye başlamıştır.

Arıcılığın en önemli yararlarından birisi bitkisel üretime olan katkısıdır. Çünkü gerek doğal, gerekse tarımı yapılan bitkilerde arıların sağladığı tozlaşma (polinasyon) hizmetleri ile hem tarım ürünlerinin kalite ve miktarı artırılmakta, hem de doğal denge korunmaktadır.

Arı yetiştiriciliğinin doğanın sürekliliği ve toplum için önemini anlayan ilk insanlardan biri olan Christian Konrad Sprengel, daha 1793 yılında "Çiçeklerin Yapısı

ve Döllenmesinde Keşfedilen Doğanın Sırrı" başlıklı kitabında, birçok bitki türünün kendi kendilerine döllenme yeteneğinde olmadıklarını, bunun için böceklerin gerekli olduğunu kaydetmiştir. Bilindiği üzere bitkilerde tozlaşma, kendine tozlaşma ve çapraz tozlaşma olmak üzere iki şekilde görülür. Kendine tozlaşma (fasulye ve bezelye vb.) aynı çiçeğin kendi erkek ve dişi organları arasında gerçekleşir. Bu tip döllenmede rüzgar ve böceklerin fazla bir rolü yoktur. Çapraz tozlaşma ise aynı türden iki ayrı çiçeğin arasında gerçekleşir. Bu tip döllenme rüzgar, çoğunda da böcekler vasıtasıyla olur. Başta buğdaygiller olmak üzere antep fıstığı, ceviz, kestane, hurma ve ıspanak gibi bitkiler rüzgarla tozlaşırlar. Bu tip bitkilere anemofil bitkiler denir. Elma, şeftali, kiraz, erik, badem, brokoli, kabak, salatalık, domates havuç ve ayçiçeği gibi bitkiler de böcekler vasıtasıyla tozlaşırlar. Bu tip bitkilere de entomofil bitkiler adı verilir. Entomofil bitkiler nektar içerirler. Ayrıca bu tip bitkilerin çiçeklerindeki taç yapraklar renkli ve gösterişli, çiçek tozları da daha büyük, kokulu ve yapışkandır.



Şekil 3. Bitkilerde tozlaşma.

Bitkilerin yaklaşık %20'si rüzgâr ile %80'i de böcekler vasıtasıyla tozlaşır. Tozlaşmada rol oynayan böceklerin başında da arılar gelir. Çiçekten çiçeğe dolaşarak bal özü arayan arılar, bir çiçeğin erkek organı başçığından vücutlarına bulaşan çiçek tozlarını, daha sonra kondukları başka bir çiçeğin dişi organının tepeciğine bırakırlar (Şekil 3).



Bir tarlacı arı bir günde ortalama 10 defa uçuşa çıkıyor ve her seferinde yaklaşık 20 çiçek ziyaret ediyorsa, bu toplamda 200 çiçek demektir. Çiçek döneminde yaklaşık 30.000 işçi arıdan oluşan bir koloninin 10.000 tarlacı arısı bulunur. Bu durumda bu koloni günde 2 milyon çiçek ziyaret edebilir ve tozlaştırabilir. Karşılığında da 40 kg. kadar polen toplar.

Balarısının tozlaşma açısından rekâbet gücünü arttıran en belirgin özelliği çiçek sürekliliğidir. Çiçek sürekliliği, bir tarlacı arının bir bitki türüne uçtuğunda bu bitki türünde çiçek dönemi geçene yani besin sağlayamaz hale gelene kadar aynı bitki türünü ziyaret etmesidir. Arı hem tür sürekliliğini, hem de renk sürekliliğini ayırt eder. Örneğin, bir arı kiraz ağacına uçtuğunda, ilk uçtuğu ağacın çevresindeki benzer çiçeklere de besin bulduğu sürece konacaktır. Dolayısıyla bal arısında bir uçuşta genellikle aynı polen türü toplanmaktadır. Bu durum, etkin bir tozlaştırma için önemlidir. Diğer taraftan balarısının nektar ve polen toplama etkinliği belirli bir alanla sınırlıdır. Genellikle bu alan 100 m<sup>2</sup>'yi geçmez. Toplama alanının büyüklüğü, arının ziyaret ettiği bitki türünün verimliliğine ve çekiciliğine bağlıdır. Bal veren kaynak ne kadar iyiyse toplama alanının büyüklüğü o kadarla sınırlı kalır.

Hava koşulları ile arıların faaliyetleri arasında sıkı bir ilişki vardır. Arılar 10°C'nin altındaki sıcaklıkta, kapalı, rüzgârlı ve fırtınalı havalarda nadiren kovan dışına çıkarlar. Ufukta beliren bulutların oluşturduğu bir karartı bile tarlacı arıların anında kovanlarına dönmelerine sebep olur. Olumsuz hava koşullarının yanısıra engebeli ve dağlık araziler de arıların fazla uzağa uçamamasına neden olur. Bu durum, özellikle kolonilerin hemen yakınında arılar için çekici bitkiler varsa daha da etkili olur. Bu nedenle güvenli bir tozlaştırma ancak kovan ile bitki arasında 800 metreye kadar olan mesafelerde elde edilir. Önemli bir husus da kovanlar bir bölgeye çiçeklenmeden önce değil çiçeklenmenin tam olduğu zaman yerleştirmelidir.

Çünkü çiçeklenme öncesi yerleştirilen koloniler kendilerine başka yerlerde besin ararlar. Bulduklarında da genellikle devamlı olarak o bölgeyi ziyaret ederler. Bu nedenle de buldukları yerdeki çiçeklenmede bitkileri hemen ziyaret etmezler. Eğer kovanlar çiçeklenme başlangıcında yerleştirilirse, arılar henüz tanımadıkları çevrede en kolay erişilebilen besini bulurlar. Böylelikle çiçeklenme başlangıcından sonuna kadar yoğun bir tozlaştırma sağlanmış olur.

Yetersiz tozlaşma, birçok kültür bitkisinde verim kaybına ve kalite düşüklüğüne neden olur. Meyvelerin büyüklüğü ve kalitesi de tozlaşma etkinliğine bağlıdır. Çiçekler ne kadar iyi tozlaştırılırsa meyveler o kadar büyük ve kaliteli olurlar. Gelişmiş ülkelerde kullanılan gıdaların yaklaşık 1/3'ünün doğrudan ve dolaylı olarak arı ile tozlaşma sonucu oluşan ürünlerden elde edildiği tahmin edilmektedir. Yapılan araştırmalarda balarısının bitkilerde yapmış olduğu tozlaşma sonucu meydana gelen ürün artışının parasal değerinin arılardan elde edilen bal ve balmumunun parasal değerinin 10-20 katı olduğu ifade edilmektedir. Örneğin; arı uçuşu olan ağaçlarda, ağaç başına 156 kg meyve elde edilirken, arı uçuşu olmadan ağaç başına sadece 45 kg meyve elde edilmiştir. Tozlaşmaya gereken önem verildiğinde ayçiçeğinde % 45-50, üçgül türleri ile elma ve armutta % 50-60, salatalıkta % 75-90, kavun ve karpuzda % 95-100, domates ve üzümde % 25-30, korunga ile yonca ve fiğde %35-40 oranında ürün artışı sağlanabildiği belirtilmektedir.

Balarılarının bitkisel üretime katkılarının önemini kavrayan birçok ülkede, özellikle de ABD'deki bahçe sahipleri meyve ve sebzelerin çiçeklenme dönemlerinde arı kolonisi kirayarak arıcılara kovan başına ücret ödemektedir. Meyveliklerde ortalama olarak hektar başına 8 çıta arılı 2-4 kovan hesaplanmaktadır. Böylece hem bahçe sahipleri, hem de arıcılar gelirlerini artırmaktadır.

Balarısının tozlaşmadaki rolü doğal dengenin devamı





açısından da önem taşır. Şöyle ki; arılar doğada çeşitli yabancı bitkilerin tozlaşmasını yaparak tohum ve meyve oluşumu ile soylarının devamını sağlarlar. Sonuçta bu bitkileri gıda, barınak veya yuva yapma yeri olarak kullanan binlerce hayvanın yaşamlarını sürdürmelerine imkan hazırlar. Ayrıca toprağı koruyan otsu ve odunsu bitkilerin yayılmasındaki katkılarıyla da erozyonun önlenmesinde önemli rol oynarlar.

Bunlara ilaveten arıcılık için gerekli arı, ana arı, kovan, bal süzme makinesi, temel petek ve diğer arıcılık

malzemelerinin üretildiğı sanayi iş kollarının ortaya çıkmasına ve bu alanlarda istihdam oluşumuna olanak sağlar.

Sonuç olarak arıcılık; beslenme, sağlık, ekonomik ve doğal denge açısından vazgeçilmez bir sektördür. Oluşturduğu katma değer ile ailelerin ve ülkelerin ekonomilerine büyük katkılar sağlamaktadır. Bu çerçevede arıcılık, geleceğin en önemli sürdürülebilir hayvancılık faaliyetlerinden biri olarak öne çıkmaktadır.

### KAYNAKLAR

BALCI, F. (1988). Arıcılık. Tarım Orman Ve Köyşleri Bakanlığı, Ankara.

DOĞANAY, A. (2015). Arıcılık Ders Notları.

ENVER, Ö. (2006). Uygulamalı Arıcılık. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, Bornova -İzmir.

GENÇ, F., DODOLOĞLU A. (2011). Arıcılığın temel Esasları. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Tesisi.

LAMPEITL, F. (2007) Arıcılık. (SAVAŞ, T., Çeviri). Bilge Kültür Sanat Yayınevi

NASKALİ, EG., ALTUN, HO. (2013). Arı Ve Bal. Tarihçi Kitabevi, İstanbul.

ÖZTÜRK. O. Arı Ürünlerinin Sağlık Üzerine Etkileri. [http://www.balder.org.tr/sunumlar/AUSUE\\_Semineri\\_Prof\\_Dr\\_Oguz\\_Ozturk\\_sunumu\\_\(No\\_13\).pdf](http://www.balder.org.tr/sunumlar/AUSUE_Semineri_Prof_Dr_Oguz_Ozturk_sunumu_(No_13).pdf)

TALU, Ş. (2004) Arıcılık Sektör Profili. İstanbul Ticaret Odası Bilgi Ve Döküman Yönetimi. <http://www.ito.org.tr/Dokuman/Sektor/1-4.pdf>. Erişim: 23.06.2016

[https://www.lwg.bayern.de/mam/cms06/bienen/dateien/beziehung\\_biene\\_bluete.pdf](https://www.lwg.bayern.de/mam/cms06/bienen/dateien/beziehung_biene_bluete.pdf). Erişim:21.06.2016

TUTKUN, E. (2006). Arıcılık Tekniğı. Önder Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara.

[http://www.ogm.gov.tr/ekutuphane/Yayinlar/Bal%20Orman%C4%B1%20Eylem%20Plan%C4%B1%20\(2013-17\).pdf](http://www.ogm.gov.tr/ekutuphane/Yayinlar/Bal%20Orman%C4%B1%20Eylem%20Plan%C4%B1%20(2013-17).pdf). Erişim: 20.06.2016. Bal Ormanı Eylem Planı, 2013-2017. T.C. Orman Ve Su İşleri Bakanlığı, Orman Genel Müdürlüğü.





### DİYABETİK RETİNOPATİ

Tongabay CUMURCU<sup>1</sup> İsmet YILMAZ<sup>2</sup> Mufide CAVDAR<sup>1</sup>

**ÖZET:** Bu derlemenin amacı; Diyabetin en ciddi komplikasyonlarından olan retinadaki doku harabiyetinden başlayarak gözün mikro anatomisinden bahsedildikten sonra diyabetin retina üzerinde nasıl hasar oluşturduğu mekanizmalarıyla incelemek ve retinopatinin çeşitleri, teşhis metotları ve tedavide kullanılan ilaçların etkileri/yan etkileriyle ilgili cerrahi tedaviyle beraber kullanımını da değerlendirmek şeklinde özetlenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Retinopati, Diyabet, VEGF, Vitrektomi.

**ABSTRACT :** The aim of this compilation can be summed up as follows: After mentioning about the tissue damage of eye retina which is a serious complication of diabetes and the micro anatomy of eye; how diabetes causes damage on retina with its mechanisms will be examined, and the kinds of retinopathy, the positive / adverse effect of drugs used in treatment, and use of drugs within surgical treatment will be evaluated.

**Key words:** Retinopathy, Diabetes, VEGF, Vitrectomy.

#### 1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) kandaki şeker oranının kontrolsüz olarak artması sonucu oluşan metabolik bir hastalıktır. Diyabet, hasta tarafından titizlikle kontrol edilmediği (yemek miktarı ve aralıkları, egzersizler, ilaçlar) takdirde hayati önem arz etmektedir. Fakat son yıllardaki gelişmeler hastalardaki kan şekerlerini başarılı olarak kontrol edebilmesinde başarılı katkılar sunmaktadır.

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Oftalmoloji AD 44280 Malatya, Türkiye.

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD 44280 Malatya, Türkiye



Diyabet hastalarının birçoğunda komplikasyonlar yavaş gelişmekte ve genellikle 10 yıl sonra görülmektedir. Diyabet gözün çeşitli kısımlarında, değişik hasarlara yol açabilmektedir; göz kapaklarındaki hasar, katarakt oluşumu veya glokom gelişmesi bunlardan bazılarıdır. Bunlara ilaveten, böbrekte (nefropati), sinirlerde (nöropati), kalp ve damarlarda (endotel hasarı) ve gözde (retinopati) şeklinde meydana gelen hasarlar da meydana gelmekte olup burada sadece gözdeki hasar (retinopati)'den bahsedilecektir.

Diyabetik retinopati (DR) lazer cerrahisi ile başarılı biçimde tedavi edilebilmektedir. Fakat bu çalışmada retinopatinin farmakolojik tedavisi ele alındığı için kullanılan ilaçlar ve bunların bazı yan etkilerinden bahsedilecektir.

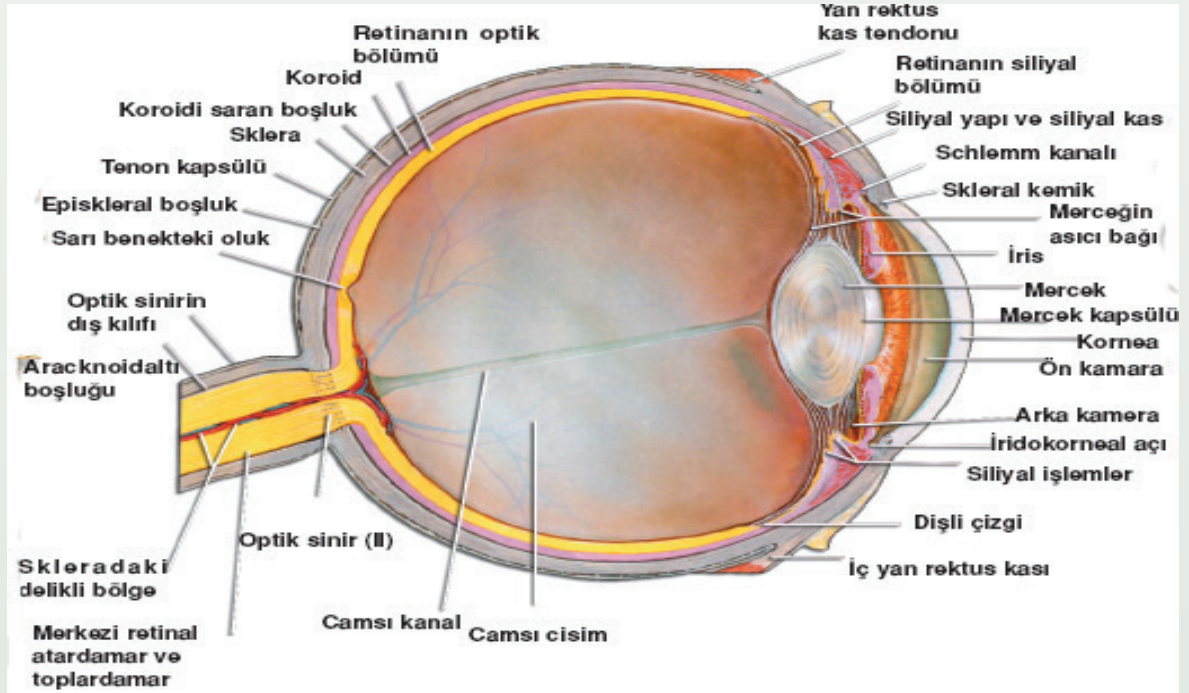
## 2. GÖZÜN ANATOMİSİ

### 2.1.Gözün Tabakaları: İç boşluğu üç odacığa ayrılmış

olan göz küresi, üç tabakalı bir duvar yapısına sahip olup bunlar dıştan içe doğru fibröz, vasküler ve sensorial tabakalardan meydana gelir. Fibröz tabakanın 5/6 arka bölümü opak beyaz olup sclera, 1/6 ön bölümü ise şeffaf-saydam olup cornea olarak adlandırılır. Bu dış tabaka kalın, fibröz bağ doku yapısındadır. Vasküler tabaka ise kan damarlarından ve pigmentten zengin olup, arkadan öne doğru choroidea, corpus ciliare ve iris olmak üzere üç bölümü ayrılır (Şekil 2.1).

Sensorial tabaka göz küresinin en iç tabakası olup retinal veya sinirsel tabaka olarak da adlandırılır. Sensorial tabakanın arkadaki en iyi gören alanına sarı leke (macula lutea) denir (1). Diyabetik retinopati daha çok retina ile ilgili olduğundan burada retinanın yapısından bahsetmek uygun olacaktır.

**2.2.Retina:**Macula luteanın ortasındaki girintiye fovea centralis denir ve retinanın en hassas bölümüdür.



Şekil 2.1.Gözün anatomik yapısı (2)

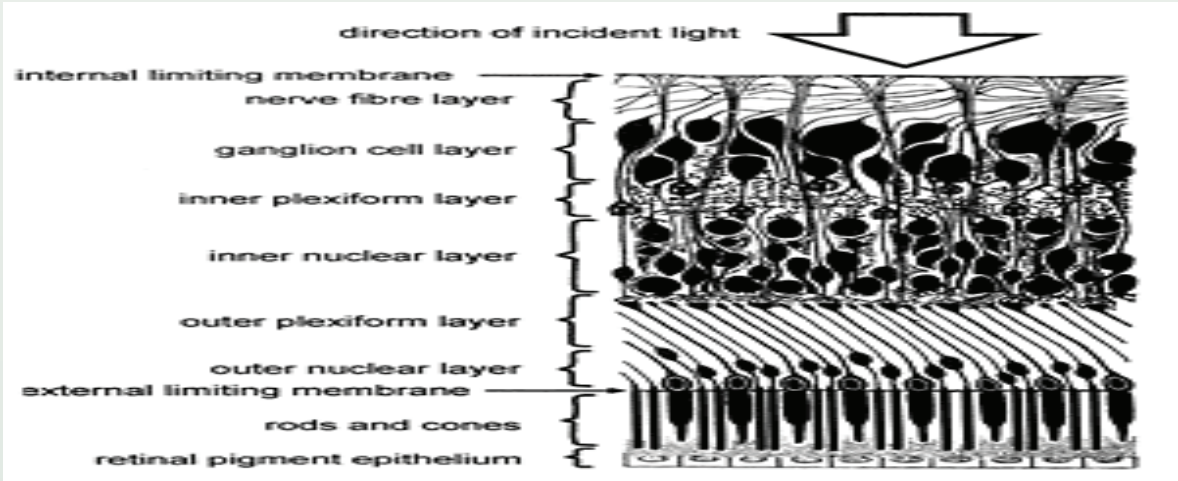
Retinada çubuk ve koni hücreleri olmak üzere iki değişik tipte reseptör hücreler vardır. Çubuk ve koni hücreleri retinada bir tabaka halinde dizilmiştir ve choroid tabakasından sadece pigment içeren bir epitel hücre tabakası ile ayrılır. Fovea centralis'de ise sadece koni hücreleri bulunur (3). Çubuk hücreleri ince, uzun hücrelerdir. Retinanın içinde dikey olarak, uzun eksenli göz küresinin merkezine uzanacak şekilde yer alır. Koni hücreleri daha kalındır ve benzer şekilde yönelmiştir. Çubuk ve koni hücrelerine sinaps ile bağlı bipolar sinir hücreleri bulunur, bunlar sadece bağlantı hücreleridir. Çubuk ve koni hücrelerinden aldıkları uyarıyı bir sonraki sıradaki sinire iletirler (3). Bipolar nöronlar görsel uyarıyı retinanın yüzeyinde vitröz kısma yapışık olan gangliyon hücrelerine iletirler. Retinanın bütün bölümlerindeki gangliyon hücrelerinin ipçikleri optik diskte birleşir ve göz küresinden optik sinir ile çıkar (3).

Bu yapıya sahip retina kendi içinde 3 tabakaya ayrılabilir (Şekil 2.2). Görmeyi sağlayan koni ve basil (çubuk) hücrelerini içeren tabaka, sinaptik tabaka veya pleksiform eksterna (bipolar hücrelerin reseptör hücreler ile sinaps yaptığı alanı içerir), bipolar hücreler ve ganglion hücrelerinden oluşmuş nöro-serebral iletiyi sağlayan tabakadır (5).

Retina iki ayrı sistemden kan alır; dış bölümlerin 3/2si koroid kapilleri ile beslenir ve bu düşük basınçlı sistem, diyabet retinopatisinde rol oynamaz. İç kısımların damarlanması ise, retinanın merkez arterinden (a. centralis retinae) çıkan arteriollerle olur. Carotis interna'nın bir dalı olan oftalmik arterden çıkan retinanın arterinde basınç yüksektir (5). Retinanın arteriöl ağı terminaldir, anastomoza rastlanmaz. Retinanın en iç tabakalarında bulunan aksonlara kadar ulaşan arterioller kendilerine dik açı oluşturacak şekilde prekapiller arteriöl dalları verirler. Bu dallar daha sonra bir kapiller ağ oluştururlar. Buradan da venler çıkar (5).

Retinadaki hücreler üç grup içerisinde yer alır.

1. Işığı elektrik sinyallerine çevirerek retinaya görme fonksiyonu veren nöral kısım (fotoreseptörler, internöronlar, gangliyon hücreleri ve bunlar arasındaki bağlantılar).
2. Retinadaki destek kolunu olan glial hücreler (müller hücreleri).
3. Damarsal kısım; retinadaki kılcıl damarların duvarları epitel hücrelerden meydana gelmiştir. Perisit hücreleri (kasılma özellikleri de var) bu endotel taban membranının arasında bulunur. Diyabetli



Şekil 2.2. Retinanın histolojik yapısı (4).



hastalarda bu perisit hücrelerinin kaybolması diyabetik retinopatinin erken dönemlerinde görülür (5).

**2.3.Gözdeki Kırıcı Ortamlar:** Korneanın arkasında kalan kırıcı ortamlar 3 odacık içinde yer alır. Ön odacık camera anterior, orta odacık camera posterior; arka odacık camera postrema (vitrea) olarak adlandırılır. Ön ve orta odacık içinde humor aquosus; camera postrema'da corpus vitreum bulunur (Şekil 1.1). Humor aquosus, processus ciliaris'ler tarafından salgılandıktan sonra ön ve orta kameraları doldurur (7). Göz içinin %80'ini kapsayan camera vitrea, lensin arkasında olup, jelatinöz bir madde olan corpus vitreum ile doludur. Corpus vitreum, %90'ı su olan, jel kıvamında saydam bir oluşumdur (7). Diyabetik retinopati sonucu oluşan bazı hasarları düzeltmek için vitrektomi (vitroz humorun cerrahi operasyon ile alınması) gerekebilir.

### 3. DİYABETİK RETİNOPATİ'NİN OLUŞUM MEKANİZMALARI

Diyabetin hemen tüm komplikasyonlarının oluşmasında, mekanizmaları aynı olan başlıca üç faktörün etkin olduğu kabul edilmektedir.

**3.1.Proteinlerin Non-enzimatik Glikozilasyonu:** Normal şartlar altında proteinlerin vücutta glikozilasyonu enzimatik yolla yapılır. Proteinler yüksek glikoz düzeylerine uzun süre maruz kalırlarsa glukoz nonenzimatik olarak protein molekülüne bağlanır. Bu regüle olmayan glikozilasyon proteinin yapısının ve fonksiyonunun değişmesine neden olur. Non-diyabetiklerde ise, yeterli insülin salınımı ile bu glikozilasyon önlenir.

Vücuttaki her protein glikozile olur, proteinlerin yarılanma ömürleri glikozilasyonun derecesini etkileyen önemli bir faktördür. Eritrositlerin hücre membranları, hemoglobin, albumin, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) plazma yarılanma ömürleri yavaş olan

proteinlerdir; bu nedenle diyabetik hastalarda aşırı derecede glikozile olurlar. Bazı proteinlerdeki glikozilasyon sonucu fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Glikozile albumin, normal albumine göre ufak damarlara daha kolaylıkla girerek doku fonksiyon bozukluklarına neden olur. Eritrosit membranının glikozilasyonu sonucu eritrositlerin reforme olabilme özelliği kaybolur. Normal eritrosit fleksibilitesinin kaybı, eritrositlerin rahat hareketine mani olur (küçük kan damarları tıkanabilir) ve sonuçta retinal ve renal iskemi meydana gelir (8).

**3.2.Poliol Yolu:** Glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole çevrilir. Bu enzim retinada, böbrek papillasında, lens, Schwann hücreleri, aorta vs. de mevcuttur. Bu dokular yüksek glukoz düzeylerine maruz kalınca sorbitol teşekkülü artar. Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüşür. Katarakt, retinopati, nöropati ve aort hastalığının patogeneğinde polioller sorumlu tutulmuştur (8).

**3.3.Hemodinamik Değişiklikler:** Diyabet hastalığında zamanın geçmesiyle çapı 30 mikrondan küçük atardamar, toplardamar ya da kılcal damarlarda sorun görülür. Bu mikroanjyopatiler (küçük damarların mikrohasarı) diyabet hastalığına özgüdür ve retina kılcal damarlarını, böbrek glomerillerini ve periferik sinirleri etkiler (9).

Mikrosirkülasyondaki hidrostatik basınç artışının başlangıçta rolü olduğu düşünülmektedir. Damar duvarından plazma proteinlerinin sızıntısındaki artma hidrostatik basınç artışı ile kolaylaşmaktadır. Plazma proteinlerinin bir kısmı bazal membranda hapsolmakta, bazal membranın yapısını değiştirmekte ve fonksiyonunu bozmaktadır (8). Işın ve elektron mikroskopu çalışmalarında, kapillerlerin bazal membranında kalınlaşma, endotel hücre sitoplazmasında neoformasyon ve hücre çoğalmasıyla beraber perisit destek hücrelerinde kayıp izlenmektedir. Retina kapiller duvarında dilatasyon, küçük büyüklü sayısız mikroanevrizmal

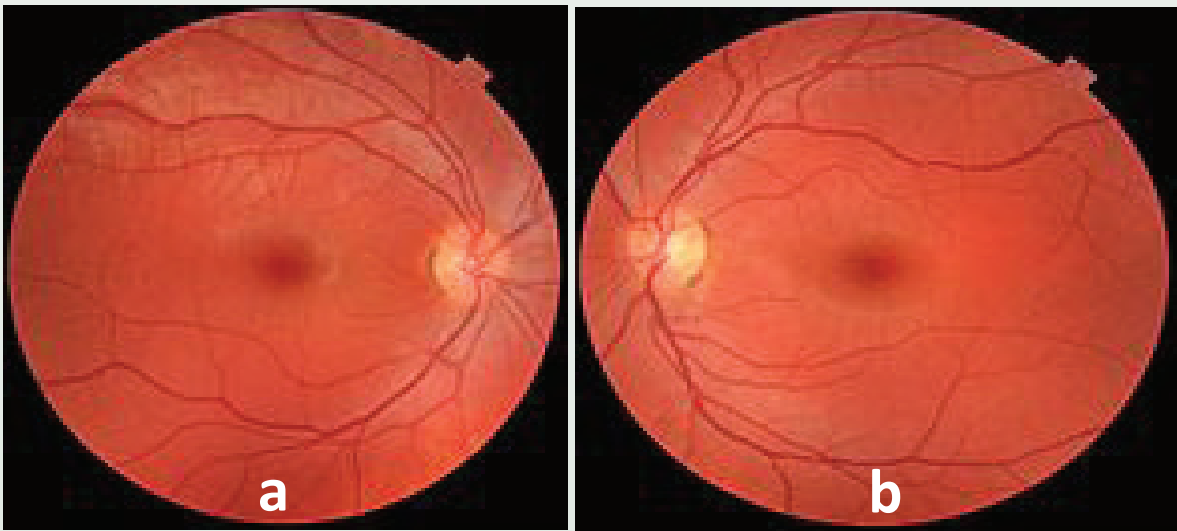
oluşumlar gayrimuntazam görünümüne neden olmaktadır (10).

Protein Kinaz C (PKC) en az 13 enzimden oluşan bir enzim grubudur ve N-terminal düzenleyici bölgesi ve C-terminal katalitik bölgesi olan bir polipeptittir. Hipergliseminin oluşturduğu diaçilgliserol (DAG) sentezi PKC'nin aktivasyonu ile sonuçlanır. PKC, ATP'de bulunan fosfat grubunu çeşitli protein substratlarına aktarma reaksiyonunu katalize eder. PKC'nin aktive olması uzun süren yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğu mikroanjyopatiye neden olur ve sonuçta vasküler permeabilite ve neovaskülarizasyon artar. Ayrıca PKC vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) geninin aktivasyonunda da rol oynar. VEGF'de diğer oküler bozukluklara neden olur. Birçok çalışma VEGF'nin fizyolojik ve patolojik damar büyümesi ve vasküler permeabilitede major rol oynadığını göstermiştir. VEGF sentezinin artmasının bir sebebi de oksidatif strestir. Diyabetik retinopatinin gelişmesi retinal kapiller perisitlerin dejenerasyonu, basement membranın kalınlaşması ve lökositlerin endotel hücrelerine yapışması ile karakterize retinal damarların değişmesi ile başlar. Bu şekilde hipoksi

oluşur, oluşan hipoksi bu hücrelerde VEGF oluşmasını dramatik olarak arttırır (11). VEGF'nin artması yeni damarlanmaya neden olur. Yeni damarlanmanın başka bir dokuda oluşması istenirken retinada oluşması istenmez. Bu iyi bir şey gibi gözükebilir, fakat yeni damarlar beklenen şekilde büyümeyebilir, kontrolden çıkarak büyürler ve bu yeni damarlar kırılabilir ve egzersiz sırasında hatta uykuda bile kolaylıkla yırtılırlar. Özellikle hastanın yüksek tansiyonu varsa, yırtılma gerçekleştiği zaman kan retinanın önündeki sıvı bölüme (vitreus) akabilir. Bu göze gelen ışığı engelleyebilir ve görmeyi bozar. Bunun dışında retinada yara dokuları oluşabilir, yaralanan dokular genellikle büzülür ve büzülme olduğu zaman retinanın tabakaları birbirinden ayrılabilir (retina dekolmanı) (12).

#### 4. DİYABETİK RETİNOPATİNİN TEŞHİSİ

**4.1. Oftalmoskopi:** Retina, optik disk, koroid ve kan damarlarının bulunduğu gözün arka kısmını (fundus) incelemeye oftalmoskopi denir. Oftalmoskopinin farklı tipleri vardır ve değişik cihazlar kullanılabilir. Göz damlası kullanarak gözbebeğini büyüterek veya büyütmeden yapılabilir (13). Diyabetli hastalarda 6 ayda veya senede bir düzenli yapılan oftalmoskopik



Şekil 4.1. Normal gözlerin fundus fotoğrafları. a) sağ göz, b) sol göz (14).



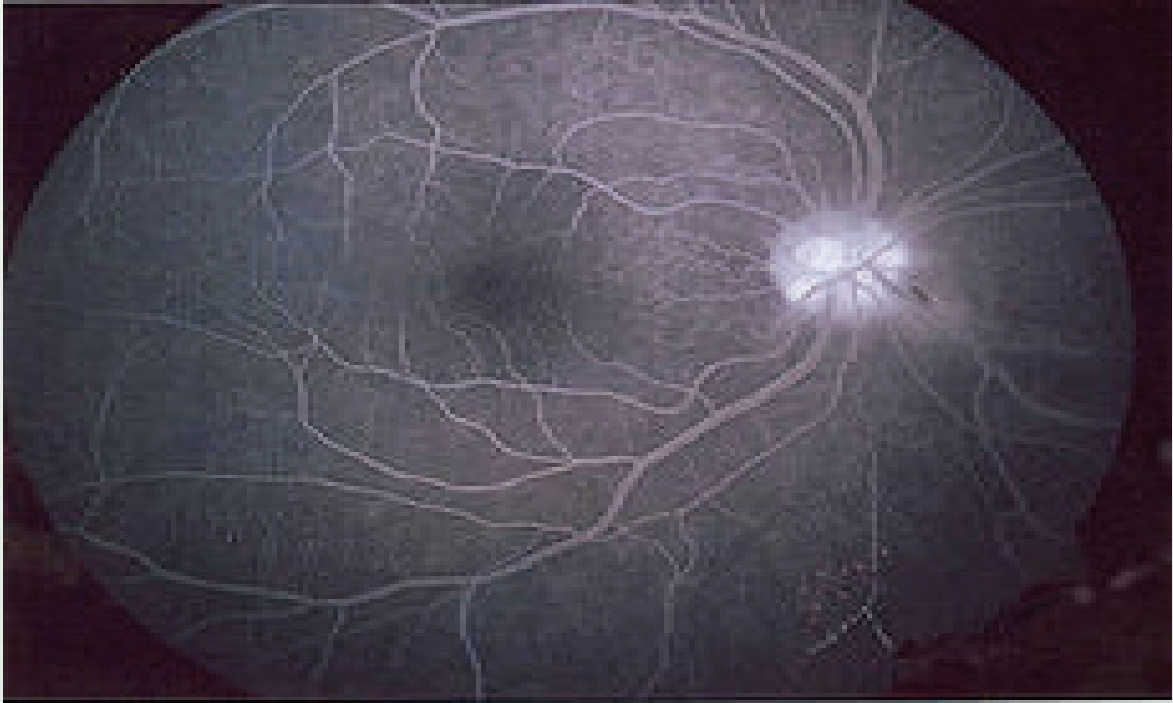
incelemeler, diyabetik retinopatiyi izlemede önemlidir. Eğer diyabetten dolayı oluşan görme kaybı oftalmoskopik incelemelerle erken teşhis edilirse retinal lazer tedavisi ile önlenebilir (14).

**4.2.Fundus Fotoğraflama:** Gözün iç yüzeyinin özellikle fundus kısmının fotoğraflanmasına, Fundus Fotoğraflama denir (Şekil 4.1). Burada kullanılan cihazlar oftalmoskopiye göre daha büyüktür, fakat görüntünün daha sonra veya başka bir yerde bir uzman tarafından incelenmesini sağlamak ve görüntüye yorum eklenebilmesi gibi avantajları vardır. Modern fundus fotoğrafları genellikle oftalmoskoplara göre fundusun bir defada daha büyük alanını gösterirler (15).

**4.3.Floresein Anjiyografi:** Boya izleme metodunu kullanarak retinadaki dolaşımı incelemek için

kullanılan bir tekniktir. Bu teknikte sistemik dolaşıma sodyum floresein verilir. Retina belli bir dalga boyunda aydınlatıldıktan sonra salınan floresans fotoğrafı edilerek bir anjiyogram elde edilir (Şekil 4.2). Burada fundus fotoğraflamada cihazı kullanılır. İlk fotoğraf yaklaşık 10 saniye sonra çekilir. Sonra 20 saniye boyunca her saniyede bir fotoğraf çekilir. Geç çekilen fotoğraflar 5, 10 ve 15. dakikalarda çekilebilir. Floresein anjiyografi diyabetik retinopati sonucu oluşan neovaskülarizasyon, ödem, ven ve arter oklüzyonlarını belirlemek için kullanılır (16). Floresein uygulaması, az da olsa ciddi anafilaktik reaksiyonlara, akut hipotansiyona, deride kızarıklığa, baş dönmesi ve kusmaya neden olabilir (17).

**4.4.Optik Koherans Tomografi (OCT):**Bu teknikte dokuya bir optik ışın gönderilir ve gönderilen bu



Şekil 4.2.Floresein anjiyografi (16).

ışığın yüzey altı dokulardan yansıyan küçük bir kısmı toplanır. Bu şekilde doku hakkında morfolojik bilgi elde edilir. OCT'de ışık kullanıldığı için yüksek çözünürlükte görüntü elde edilir. Fakat bu teknikte biyolojik dokuların yüzeyinin sadece 1-2 mm altını görüntülemeyle sınırlıdır. Bu, retinanın yüksek çözünürlükteki görüntülerini elde etmede, özellikle makular dejenerasyonu değerlendirmede önemli bilgi sağlar (18).

### 5. DİYABETİK RETİNOPATİNİN ÇEŞİTLERİ

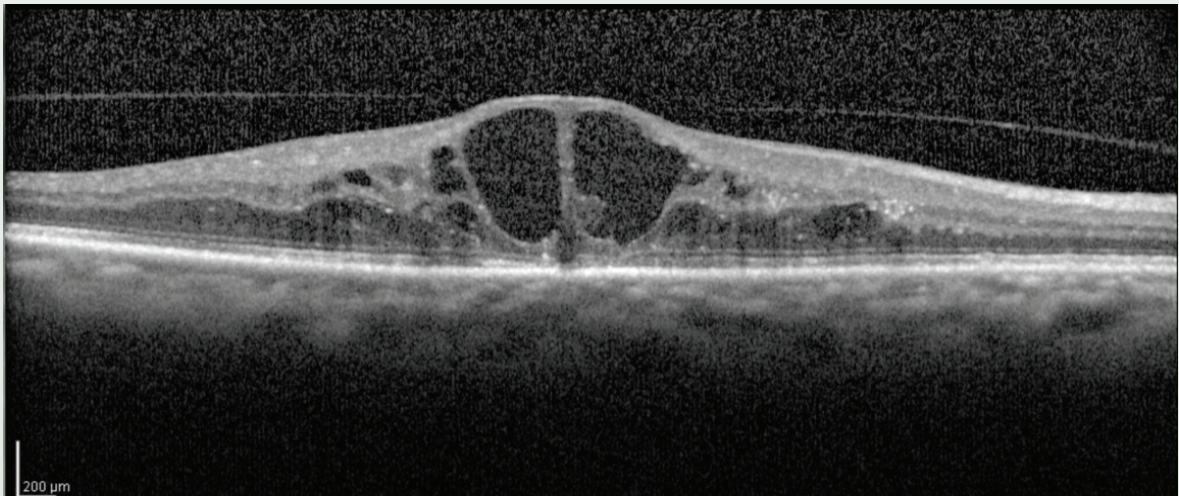
Diyabetik retinopatinin başlangıç devresinde genellikle retinanın arka kutbunda kapiller dilatasyon, mikroanevrizma ve peteşial kanamalar izlenmektedir. Diyabetik retinopatinin başlangıç devresindeki bozukluklar, diyabetin regülasyonu ile gerileyip kaybolabilmekte, fakat anormal metabolizmanın uzun süre devam ettiği durumda izlenen retinopati birkaç grupta incelenmektedir (10).

**5.1. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati:** Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) basit veya "background" retinopati diye de adlandırılır. Damarlarda konstriksiyon, dilatasyon, kıvrıntılar, nokta şeklinde ufak retinal kanamalar,

mikroanevrizmalar, çizgisel veya alev şeklinde preretinal kanamalar ve sert ya da yumuşak eksudalar vardır (Tablo 5.1).

Mikroanevrizmalar 15-60 mm çaplarında kırmızı noktacıklardır. Kapiller tıkanmaların olduğu bölgelerde, retina kapillerlerinin çevresindeki destek hücrelerinin (perisit) kaybı sonucu ortaya çıktıkları sanılmaktadır. Bu durum geçici olup, diyetle dikkat edilmediği takdirde aylar ya da yıllarca sürebilmekte, sıklıkla hyalinleşerek beyaz noktalar şeklinde görünmektedirler.

Retinal kanamalar yuvarlak ve kenarları belirsiz mum alevi şeklindedir. Atılmış pamuk görüntüsündeki eksudalar (yumuşak eksudalar) sinir lifleri tabakasının mikroenfarktüsleridir, beyaz veya gri renkli yuvarlak şişlikler şeklinde görülürler ve sayılarındaki ani artış retinopatinin ilerlediğini gösterir. Sert eksudalar, geçirgenliği artmış kapillerlerden proteinlerin ve lipidlerin, özellikle makula bölgesinde sızmasıyla oluşur, sarı renkli ve şekilleri değişken olan (bazen yüzük şeklinde) lezyonlardır. Retinal iskeminin artması ile nonproliferatif lezyonlar daha da ilerler ve intraretinal mikrovasküler bazı anormallikler



Şekil 4.3. Kistoid makular ödemi gösteren bir OCT (19).





(venlerdeki düzensizliler, variköz değişiklikler, venöz tomurcuklanmalar veya çok geçirgen hale gelen genişlemiş kapillerler) oluşur (Şekil 5.1). Bu damarsal değişiklikler, preproliferatif devreye geçiş ve 1-2 yıl içinde oluşacak proliferatif heteropatinin habercileridir (20).

**5.2.Proliferatif Diyabetik Retinopati:** Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR), diyabetik oftalmopatinin en ciddi komplikasyonudur ve vitreusa kanama, retinal dekolman (retinanın tabakalarının birbirinden veya corpus vitreumdan kopması) ve körlük riski yaratır. Bu devrede, optik diskten veya periferik damarlardan ince yeni damar yumakları oluşmaya başlar, önceleri damarlar retina yüzünden destek

dokudan yoksun olarak büyümeye başlarlar ve retina ya da vitreusa kanamalar olabilir (Şekil 5.2). Daha sonra bağ dokusu (fibröz doku) bunları sarar ve vitreus jeli ile retina arasında yapışıklıklar olur, glial proliferasyonla vitreal sıvının traksiyonu, kanama veya retinal dekolmana neden olur. Vitreus kanamasının kendisi de kontraksiyonu arttırır, retina dekolmanı ve kanama yaparak körlüğe neden olur. Bu yeni damarlar bazen ön kamera arasına doğru ilerlerler, dönüşümsüz glokom ile şiddetli ağrılar ve körlük yaparlar. Bazen proliferatif değişiklikler olmaksızın da kapillerden sızıntılar, maküler ödem yaparak ve/veya makülada vasküler tıkanmalarla da görme kayıpları oluşur. Maküler ödem, makuler bölgedeki sert eksudalar nedeniyle oluşur (20).



Şekil 5.1.NPDR (Nonproliferatif Diyabetik Retinopati) (21).



Şekil 5.2.PDR(Proliferatif Diyabetik Retinopati) (22).

Tablo 5.1.NPDR ve PDR'nin karşılaştırılması (20).

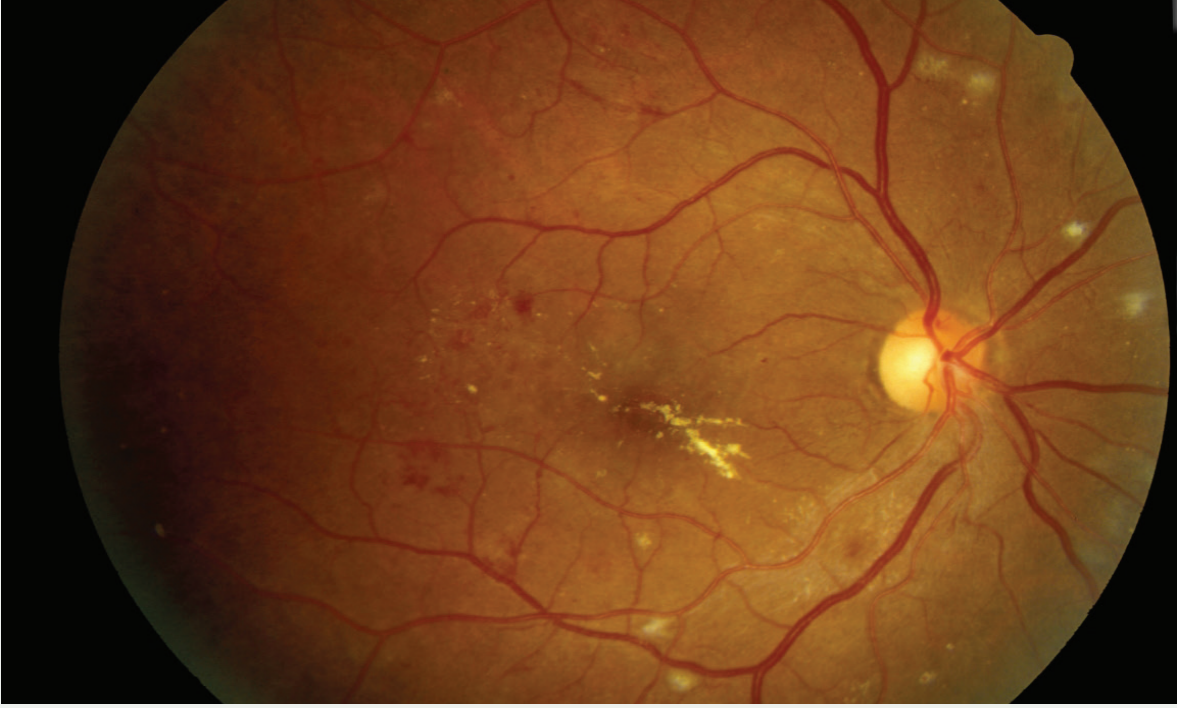
Diyabetik retinopatideki lezyonlar	
Nonproliferatif Retinopati	Proliferatif Retinopati
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kapiler permeabilite artışı</li> <li>-Kapiler tıkanmalar ve dilatasyon</li> <li>-Mikroanevrizmalar</li> <li>-Arteriovenöz şantlar</li> <li>-Dilate venler</li> <li>-Hemorajiler (nokta şeklinde)</li> <li>-Atılmış pamuk manzarası</li> <li>-Sert eksudalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Yeni damarlar</li> <li>-Nedbeleşme (retinitis proliferans)</li> <li>-Vitreus kanaması</li> <li>-Retina dekolmanı</li> </ul>

**5.3.Makular Ödem:** Diyabetik Makular Ödem (DMÖ) sebepleri arasında artmış vasopermeabilite ve retinal kapillere ve retinal pigment epitel tabakası ile sağlanan bariyere verilen zarar vardır. Ayrıca vitreoschisis (kortikal vitreusun makulaya bağlı kalması durumu) ve kalınlaşmış posterior kortikal vitreusun varlığı hastalığın ilerlemesinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik olarak diyabetik makular ödem fokal ve difüze olmak üzere iki çeşidi

vardır; Fokal makular ödem iyi tanımlanmış sızıntı olan alanlar ile, difüze diyabetik makular ödem ise yaygın ve zayıf tanımlanmış sızıntılar ile karakterizedir (11).

## 6.DİYABETİK RETİNOPATİDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

**6.1.Lazer fotokoagulasyonu:** Fotokoagulasyonda sızıntı olan mikroanevrizmalı bölgelerde küçük çaplı yanıklar uygulanır. Fotokoagulasyon büyük ölçüde şiddetli görme kaybı gelişmesini azaltsa bile bu



Şekil 5.3.Makular ödem (19).

yapılırken bunun yanında retinal doku hasarı oluşur. Bunlar periferel görme, renk algılamada değişimler, gece körlüğü gibi yan etkilere sebep olabilir (11).

**6.2.Vitrektomi:** Retinada kanama çok fazla ise veya retina corpus vitreumdan ayrılmışsa bu cerrahi işlem yapılır. Burada oluşmuş aşırı kanama ve yara dokusu alınır, kanama durdurulur, vitreus sıvısının gerekli miktarı izotonik NaCl ile değiştirilir ve ayrılmış retina onarılır (12).

**6.3.Farmakolojik tedavi:** Farmakolojik tedavide başarı erken müdahaleye bağlıdır. Eğer retinadaki değişiklikler erken anlaşılırsa farmakolojik tedavi başarılı olabilir. Fakat acil durumlarda, çoğu zaman semptomları geç görüldüğü için cerrahi müdahale gerekir. Bu durumlarda farmakolojik tedavi daha çok cerrahi müdahale yardımcı olmak veya cerrahi müdahaleden sonra retinopatinin tekrarını engellemek veya geciktirmek için kullanılır.

### 7.DİYABETİK RETİNOPATİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Retinopatinin tedavisinde hastalığın hem sistemik, hem oküler yönleri hedef alınmalıdır.

**7.1.Sistemik Tedavi:** Sistemik tedavi kan şekeri, kan basıncı ve serum lipidlerinin kontrolünü içerir.

I. Glisemik kontrol bakımından HbA1c (Glikolize Hemoglobin) düzeyi ve diyabetik retinopatinin görülmesi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Gliseminin etkili bir şekilde kontrol edilmesinin diyabetik retinopatinin hem sayısını hem gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (6). Glisemik kontrolün hedefi olarak HbA1C'nin %6 olması iyi görülür.

II. Diyabetik retinopatinin gelişimi ve/veya kötüleşmesinde hipertansiyon diğer önemli bir faktördür. Yüksek kan basıncı endotel tabakasına baskı yapar, perfüzyon ve yaralanmanın artmasına yol açar. Yüksek basıncın hedefi olarak 130/80 mm

Hg'ya eşit veya daha az olması öngörülür.

III. Kan basıncının kontrolü, retinal disfonksiyon ve anjiyonezde renin-anjiyotensin sistemi rol oynar. Retinal kan damarlarının endotel hücreleri ve retinal pigment epitel hücreleri tarafından Anjiyotensin Dönüştürücü Enzimi (ACE)'nin lokal olarak üretildiği gösterilmiştir ve proliferatif diyabetik retinopati hastaların aköz humorunda yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Lisinopril ve kandesartan gibi ACE inhibitörlerinin kullanılmasının diyabetik retinopatinin gelişmesi üzerinde istenen etkiye sahip olduğu bulunmuştur (6).

IV. Dislipidemi ve diyabetik retinopati veya makula ödeminin gelişimi ve ilerlemesi arasında pozitif bir ilişki vardır. Dislipidemi sert eksudaların oluşmasına yol açar. Klinik çalışmalar atorvastatin ve simvastatin gibi lipid düşürücü ajanların sert eksuda ve retinopatinin ilerlemesini azaltmak bakımından pozitif etkilerini göstermiştir (6).

### 7.2.Oküler Tedavi (Sistemik Uygulananlar):

**7.2.1.Vasoprotektifler:** Bu amaçla kullanılan ilaç kalsiyum dobesilatır. (kalsiyum 2,5-dihidroksi benzen sülfonat) Özellikle kapiller damarlar üzerine etkilidir. Artmış geçirgenlik ve azalmış direnç şeklinde bozulmuş fizyolojik fonksiyonları düzenler. Kolajen dokunun yıkımına engel olur, plazma ve kan hipervizkozitesini azaltarak kan akışını ve doku irrigasyonunu düzeltir, dolaylı olarak lenfatik dolaşımı artırarak ödemi azaltır (23).

Kalsiyum dobesilat trombosit agregasyonunu ve trombogenezi inhibe eder. Eritrositlerin agregasyonunu ve rijiditesini azaltır, eritrositler daha esnek davranır ve dokulara kolayca geçer. Bu şekilde diyabette oluşan mikroanjiyopati ve iskemiyi önler. Piyasadaki preparatı Doxium®'dur. Oral kullanılır, en çok rastlanan yan etkileri bulantı, diyare ve ciltte kızarıklığıdır.

**7.2.2. Fotodinamik Terapi:** Bu amaçla ışıkla aktive olan bir benzoporfirin türevi olan Verteporfin kullanılır. Verteporfin oksijen varlığında ışıkla aktive olduğu zaman kısa ömürlü ve aşırı reaktif oksijen radikalleri meydana gelir. Sonuçta yeni oluşan damarlarda tıkanıklığa sebep olarak bunları harap eder. Bu şekilde lazer tedavisine benzer bir sonuç elde edilir (24). Piyasadaki preparatı Visudyne®'dir. 10 dakika yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde verilir. Enjeksiyon başlamasından 15 dakika sonra göze ışık verilerek tedavi uygulanır. Tedaviden sonra 48 saat ışıktan uzak durulması tavsiye edilir. Bu ilacın, bulanık görme, aniden ve şiddetli ağrı, gözlerin kızarması, göğüs acısı, bayılma hissi en çok görülen yan etkilerdir.

### 7.3.Oküler Tedavi (Lokal Uygulananlar):

**7.3.1.Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler güçlü anti-enflamatuvar etkilidirler. Bunun yanında VEGF'yi inhibe ettikleri, etkili olarak vasküler permeabiliteyi azalttıkları, kan-retina engelinin bozulmasını engelledikleri ve belli matriks metalloproteinazları inhibe ettikleri gösterilmiştir (25).

Diyabetik retinopatinin tedavisinde kullanılan steroidler arasında triamsinolon asetonit (TA) yaygındır. TA, intravitral enjeksiyon, perioküler enjeksiyon, posterior subtenon enjeksiyon ve intravitral implant gibi birkaç yoldan uygulanabilir ödemi tedavi etmek için Non Seroidal Antiinflamatuvar ilaçlar, (NSAİİ) özellikle diklofenak veya naproksen de kullanılabilir fakat lokal tedavide steroidler tercih edilir. TA özellikle diyabetik makular ödem tedavisinde 1-8 mg arasındaki dozları kullanıldıysa da genellikle kullanılan dozu 4 mg'dır. Kortikosteroid aktivite 1 hafta içinde en yüksek düzeye çıkar, kalan aktivite 3-6 ay devam eder (25).

Intravitral TA kullanımında en çok görülen 2 yan etkiden biri steroid sonucu oluşan yüksek göz içi basıncı, diğeri ise enjeksiyon sonrası oluşan enfektif endoftalmidir. Enfektif endoftalminin oluşma riski



biraz da enjeksiyonun yapıldığı şartlara bağlıdır ve enjeksiyon steril şartlarda yapılırsa bu risk azalabilir. Diğer bir yan etki de steroide bağlı olarak oluşan enjeksiyon sonrası katarakttır (11, 26). Peribulbar (periokuler) TA enjeksiyonu ile bu yan etkiler azaltılabilir, fakat ilacın etkisi de bu durumda daha azdır. Ayrıca TA, eğer proliferatif diyabetik retinopatide makuler ödem de oluşmuşsa lazer tedavisi ile birlikte kullanılır.

Bazı durumlarda TA enjeksiyonunun tekrarlanması (genellikle 6 ayda bir) gerekir. Tekrarlanan enjeksiyonlar risk taşır ve hastayı rahatsız eder. Tekrar enjeksiyonu azaltmak için TA'nın implant preparatları hazırlanmıştır, kullanılan diğer kontrollü veya uzatılmış salım implant steroidler flucinolon asetonit ve deksametazondur (25).

**7.3.2.PKC inhibitörleri:** Araştırmalarda PKC (Protein Kinaz C)'nin diyabetin erken dönemlerinde klinik retinopati gelişmeden aktive olduğu bulunmuştur. DAG'e bağlı metabolik yolla PKC'nin aktivasyonu uzun süre devam eden yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olduğundan, PKC'nin aktivasyonu endotel tabakasının disfonksiyonunda önemli yer alır. Vasküler endotel hücreleri homeostasisin düzenlenmesinde, vasküler tonusta, damar geçirgenliğinde ve trombosit aktivasyonunda anahtar rol oynar. PKC aktivasyonu sonucu oluşan biyokimyasal veya mekanik uyarıyla değişik maddeler hücrelerden salınır ve bunlar da mikroanjyopatinin gelişmesine yol açar. Günümüzde bir seçici-izoenzim PKC inhibitörü olan ruboxistaurin mezilat (RBX) geliştirilmiştir. RBX yeni bir bileşik sınıfının ilkidir ve araştırılmış en güçlü ve selektif PKC inhibitörüdür. PKC inhibitörleri hem PKC aktivasyonunu hem de endotel hücrelerin proliferasyonunu durdururlar (11). Seçici olmayan PKC inhibitörlerinin uygulanması gastrointestinal yan etkiler, glisemik kontrol, karaciğer toksisitesi ve tolerans gibi etkilerle sınırlıdır. Fakat RBX seçicidir

ve 52 aydan uzun süren tedavilerde önemli bir yan etki olmadan uygulanmıştır (11).

**7.3.3.Anti-VEGF ajanları:** Diyabetik retinopatinin belirtilerinden biri de kılcal damarların tıkanmasıdır. Bunun sonucunda bazı lokal bölgelerde hipoksi oluşur. Artık biliniyor ki hipoksi vasküler endotel büyüme faktörü(VEGF) dâhil önemli anjiyojenik medyatörleri uyarmaktadır. Birçok retina hücre çeşidi VEGF üretebilir ve sonuçta oluşan hipoksi bu hücrelerden VEGF üretimini aşırı olarak artmasına yol açar. VEGF iki şekilde diyabetik retinopatinin oluşması ile bağlantılıdır: İlk olarak VEGF sentezi hipoksi ile düzenlenir, hipoksiye cevap olarak VEGF tarafından oküler neovaskülarizasyon oluşur. İkinci olarak VEGF, vasküler permeabiliteyi artırmada bilinen en güçlü uyarıcıdır. VEGF ayrıca anjiyojeneze etki eden birkaç enzimin sentezini de uyarır. Bunlardan matriks metalloproteinazlar ve plazminojen aktivatörü birlikte ekstraselüler matriksin yıkımını artırır ve kanın damarlardan çıkışına izin verirler.

Proliferatif diyabetik retinopatideki anjiyojeneze büyüme faktörünü bloke ederek tedavi edilebilir. Bu ya endojen anjiyojenik inhibitörleri inhibe ederek veya farmakolojik olarak bloke edilebilir. Hedef olarak VEGF, onun bağlandığı reseptör molekül(IGF-1) veya integrin molekülleri seçilebilir. Anti VEGF ajan olarak somatostatin analogu bileşikler, laboratuvarında üretilmiş antikorlar veya oligonükleotidler kullanılır.

Somatostatin hipotalamustan salgılanan ve hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını inhibe eden 14 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Somatostatin antianjiyojenik etkilerini hem büyüme hormonunu (VEGF) antagonize ederek hem de direkt olarak endotel hücreleri üzerinde antiproliferatif ve apoptotik etkiler ile gösterir. Günümüzde ilaç olarak bir somatostatin analogu olan octreotid tercih edilir. Oktreotid, aktivitesi



bakımından somatostatine benzemesine rağmen yarı ömrü daha uzundur ve tedavide retinopatinin ilerlemesini yavaşlatmış ve laser fotokoagülasyonu için geçen zamanı uzatmıştır. Ayrıca uzun etki eden somatostatin analogları ile tedavinin yan etkileri arasında gut ve hipoglisemi de vardır (11).

Bevacizumab, VEGF'ün bütün izoformlarına karşı aktif tamamıyla rekombinant ve insan için hazırlanmış bir antitodidir. Bevacizumab, DME ve PDR'nin tedavisinde intravitral enjeksiyon şeklinde kullanılır. Genel olarak kullanılan dozu 1.25 mg'dır ve bir doz bevacizumab görme keskinliğini arttırır ve merkezi retina kalınlığını azaltır, etkisi 4-6 hafta devam eder. Bu nedenle devamlı etki için tekrarlanan dozları istenir. Ranizumab da Bevacizumab gibi VEGF'nin bütün izoformlarına karşı aktif rekombinant ve insan için hazırlanmış bir antitodi parçasıdır. İntravitral kullanımı için dozu 0,5 mg'dır (25).

Önceden piyasada Bevacizumab içeren Avastin® mevcut olup, bu preparat daha çok kanser hastalarında tercih edilmekteyken şimdi onun yerine Lucentis® kullanılmaktadır. Lucentis, 2,3 mg ranizumab içermekte olup ameliyathane şartlarında bir uzman tarafından intravitreal olarak uygulanmaktadır. Pegaptanib sodyum, pegilasyon yapılmış sentetik bir ribonükleik asit oligonükleotididir. 28 nükleotidden oluşan bir RNA aptameridir. Seçici olarak gözde bulunan VEGF-165 izoformunu inhibe eder. Pegaptanib'in in-vivo yarılanma ömrünü uzatmak için 40-kDa dallanmış polietilen glikol molekülü oligonükleotid 5' terminalinde konjüge edilmiştir. Yapılan kimyasal modifikasyonlar sayesinde nükleaz enzimlerine karşı direnci artmıştır ve biyolojik sıvılarda yüksek oranda stabildir. Bütün aktif VEGF izoformlarını hedef almak yerine sadece VEGF-165 ve daha büyük izoformların VEGF reseptörlerine bağlanmasını engeller (25). Pegaptanib sodyumun piyasadaki

preparatı Macugen®dir, 0,3 mg pegaptanib sodyum içerir. Ameliyathane şartlarında uzman bir doktor tarafından intravitral olarak uygulanır. Genellikle anti-VEGF ajan olarak kullanılan diğer bileşiklerden daha üstün kabul edilir. Denemeler pegaptanib'in endoftalmit, retinal ve travmatik lens hasarı gibi az görülen ciddi komplikasyonlar dışında iyi tolere edildiğini göstermektedir (25). Anti-VEGF olarak kullanılan diğer bir ajan da VEGF Trap-eye'dir. VEGF'nin iki ana reseptörü vardır: VEGF reseptör (VEGFR) ve plasental büyüme faktörü (PGF) reseptörü. Trap-eye VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin bağlanma bölgelerini içeren proteinin insan immunoglobulin-G'nin Fc kısmı ile birleşmesi ile yapılmış rekombinant bir proteindir. VEGF Trap-eye'in ranizumaba göre avantajları daha güçlü bağlanma afinitesi, daha uzun yarı-ömür ve başka bazı molekülleri de inhibe etmesidir. Anti-VEGF ajanları genellikle daha iyi sonuç elde edebilmek için steroid ilaçlarla kombine olarak veya lazer tedavisiyle birlikte kullanılabilir (25).

### **7.3.4. Vitreolitik enzimler:**

Vitreus, PDR ve DME'in gelişmesinde rol oynar. Diyabet hastalarında vitreus enzimatik ve enzimatik olmayan kolajen glikozilasyonu sonucu yapısal değişikliklere uğrar. Kolajen doku arasında çapraz bağlar oluşmasını ve vitreomaküler kopmayı kolaylaştırır ve bu DME'i daha kötü yapar. Ayrıca yeni oluşan retina damarları posterior hyaloid yüzeyi kullanarak büyür. Geriye doğru çekilen vitreus bu damarları kendisine çeker ve PDR'de görülen hem vitreus kanamalarından hem retina kanamalarından sorumludur. Eğer vitreus erken sıvılaştırılırsa ve kopması sağlanırsa PDR'de oluşan komplikasyonların şiddeti azaltılabilir (25, 26).

Vitreoretinal cerrahi yerine veya cerrahiye yardımcı tedavi olarak birkaç enzim önerilmiştir: kondrotinaz, hyaluronidaz, dispaz ve plazmin. Enzimatik vitreolizin amacı vitreus kolajenini



farmakolojik olarak değiştirmek, posterior vitreus kopmasını (PVD) sağlamak için hem merkezi hem de vitreoretinal yüzeyde sıvılaşmayı başarmak ve cerrahide mekanik yollardan sağlanan ayrılma yüzeyini daha güvenli ve hijyenik olarak yapmaktır. Bu şekilde intravitral enzim enjeksiyonu ile vitreus gözün içindeki sınır membrana (ILM) zarar vermeden retinadan ayrılmıştır (11, 26).

Hyalüronan, vitreustaki iki ana makromolekülden biridir ve kolajen ipçikleri örterek ve onlarla bağ yapıcı filamentler arasında köprü oluşturarak vitröz jelin 3-boyutlu yapısını sağladığı düşünölmektedir. Hyaluronidaz, hyaluronanı parçalar ve vitröz jeli sıvılaştırmak için önerilmektedir (11). Dispaz, Bacillus polymyxa'dan izole edilmiş 41-kDa nötral bir proteazdır. Seçici olarak tip 4 kolajen ve fibronektini parçalar. Bu enzim insan gözünde Posterior Vitreus Detachment (PVD)'i kolaylaştırmıştır (11).

Plazmin seçici olmayan fibrinolitik süreci sağlayan bir serin proteazdır. Ayrıca laminin ve fibronektin dâhil çeşitli glikoproteinler üzerine etki eder. Bu her iki glikoprotein de vitreoretinal yüzeyde bulunur. Plazmin retinada hiçbir morfolojik değişiklik yapmadan PVD'yi tam olarak sağlamak için ümit veriyor.

Enzimler yardımıyla vitreoretinal cerrahi yapmanın üç sebebi vardır: Birincisi; şu anda bir ameliyat odasında vitreoretinal yüzeyin mekanik olarak değişimi için gereken bazı retinal hastalıklar, farmakolojik teknikle veya bir ofis ortamında bile daha güvenli yapılabilir. İkincisi; enzim yardımıyla yapılan vitrektomide vitreus ve retina arasında daha temiz bir ayrılma yüzeyi oluşturularak mekanik yollarla retinaya yaklaşılarak elde edilen sonuçlardan daha iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilebilir. Bu özellikle kortikal vitreusun retinadan tam ayrılmadığı gözlerde (vitreoschisis) önemlidir. Üçüncüsü; şiddetli fibrovasküler proliferasyon ve maküler ödemin birlikte gelişmesi ile PVD'nin tam

olarak oluşmadığı gösterildiğı gibi, eğer diyabetik göz hastalığı çok ilerlemeden PVD'nin oluşması farmakolojik olarak uyarılırsa diyabetik retinopatinin ilerlemesi engellenebilir (11).

### 8.SONUÇ

Diyabetli hastalarda kan şekeri iyi kontrol edilmediğinde gözde, özellikle retina tabakasında ciddi komplikasyonlar meydana gelmektedir. Non-proliferatif devredeki sorunlar bazen kendiliğinden geçerken, proliferatif devredeki sorunlar görme kaybına neden olabilmektedir. Bundan dolayı lazer ile tedavi veya cerrahi müdahale gereklidir (7, 12, 26).

Özellikle makular ödemde lazer tedavisi makulaya zarar verdiğı için ilaçla tedavi daha uygun görölmüş, daha sonra yapılan araştırmalarda farmakolojik tedavinin nonproliferatif hatta proliferatif retinopatinin ilerlemesini azalttığı ve bazen iyileştirdiğı görölmüştür. Fakat bu çalışmalar klinik aşamasında olup kesin bir sonuç beklenmemelidir. Farmakolojik tedavi, lazer ile birlikte kullanıldığında tekrar lazer tedavisine ihtiyacı azalttığından özellikle lazer tedavisi ile birlikte kullanımı uygun görölmektedir (23, 26).

Vitrektominin bazı enzimlerle yapılması durumunda başarılı sonuçlar elde edilmiş ve bu da farmakolojik tedavinin güvenilirliğini arttırmıştır. Farmakolojik tedavinin devamlı uygulanması hastayı rahatsız ediyor veya bazı yan etkiler görölüyor olabilir. Yeni yapılan bazı dozaj formları ve değişik yoldan ilaç uygulamaları ile ilaçların yarı ömrü uzatılmaya ve yan etkileri azaltılmaya çalışılmaktadır. Bütün bu gelişmeler, diyabetik retinopatinin ilaçla tedavi edilebileceğı konusunda ümit vermektedir (25, 26).

### KAYNAKLAR

Yıldırım, M. (2002). Resimli İnsan Anatomisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti.

Göz Anatomisi, Erişim: 15.11.2012.

[http://www.gozlukmagazin.com/goz.html/goz\\_anatomisi](http://www.gozlukmagazin.com/goz.html/goz_anatomisi), Erişim: 17.11.2012.

Fowler, I.(1984).Human Anatomy. USA:Wadsworth,Inc.

Gurney,P.W.V., Is Our Inverted Retina Really Bad Design?. <http://www.answersingenesis.org/articles/tj/v13/n1/retina>, Erişim: 15.11.2012.

Lubetzki, J., Mosse, A., Nahum, H.D., Uzan, M. Warnet, A.(1986). İnsuline Bağımlı Olmayan Diyabet 86 Soru-Cevap. İstanbul, Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.

Alghadyan, A.A. Diabetic Retinopathy – An update. (2011). Saudi Journal of Ophthalmology, 25: 99-111.

Yıldırım, M. (2005). İnsan Anatomisi 2. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

Gedik, O., Akalın, S. (1989). Modern Tıp Seminerleri Diabetes Mellitus. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd.Şti.

Brue, T. (2005). Diyabet (Y.Türkmenoğlu, çev.). Fransa: M. Larousse.

Hatemi, H. (1988). Diabetes Mellitus (Tanı, Klinik ve Tedavi). Ankara, Alemkar Ofset

Lang, G.E. (2007). Diabetic Retinopathy [Elektronik sürüm]. Karger Publishers.

American Diabetes Association (1996). American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes.USA, American Diabetes Association.

Ophthalmoscopy.<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003881.htm>, Erişim: 01.11.2012.

Ophthalmoscopy. <http://en.wikipedia.org/wiki/Ophthalmoscopy>, Erişim: 01.11.2012.

Fundus Photography, [http://en.wikipedia.org/wiki/Fundus\\_photography](http://en.wikipedia.org/wiki/Fundus_photography), Erişim: 02.11.2012.

Fluorescein Angiography, [http://en.wikipedia.org/wiki/Fluorescein\\_angiography](http://en.wikipedia.org/wiki/Fluorescein_angiography), Erişim: 02.11.2012.

Fluorescein, <http://en.wikipedia.org/wiki/Fluorescein>, Erişim: 02.11.2012.

Optical Coherence Tomography, [http://en.wikipedia.org/wiki/Optical\\_coherence\\_tomography](http://en.wikipedia.org/wiki/Optical_coherence_tomography), Erişim: 03.11.2012.

Stewart,J.M.,Coassin,M. ve Schwartz,D.M. Diabetic Retinopathy. <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes29/diabetes29.htm>, Erişim 15.11.2012.

İliçin, G., Biberöğlu, K., Süleymanlar, G ve Ünal, S. (2009). İç Hastalıkları (Cilt 2) (2. Baskı). İstanbul, Güneş Kitabevi.

Diabetic Retinopathy. <http://www.midatlanticrotina.com/diabetic-retinopathy.php>, Erişim: 15.11.2012.

Proliferative Diabetic Retinopathy. <http://www.flickr.com/photos/community-eyehealth/5618386333/>, Erişim: 15.11.2012.

Calcium Dobesilate (Dobest) Side Effects, Dosage, Interaction Information. <http://trialx.com/treatment/calcium-dobesilate-dobest-indications-side-effects-dosage-interactions-information/>, Erişim: 20.12.2012.

Clinical Policy Bulletin: Visudyne (Verteporfin) Photodynamic Therapy. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500\\_599/0594.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0594.html), Erişim: 20.12.2012.

Pai, A., El Shafei, M.M., Mohammed. O.A.Z. ve Al Hashimi, M. (2010). Current concepts in intravitreal drug therapy for diabetic retinopathy. Saudi Journal of Ophthalmology, 24; 143-149.





### DİYABETLİ KEDİ VE KÖPEKLERDE KANDA GLİKOZİLE PROTEİNLER

Neslihan TAŞÇENE<sup>1</sup>

**Özet:** Diyabetes Mellitus, insülin aktivitesinin azalması veya salgılanmasının bozulması ya da her iki olayın birden gerçekleşmesinden kaynaklı oluşan metabolik bir hastalıktır. Glike proteinler, uzun bir süreçteki ortalama kan glikozu için bir indeks oluştururlar. Bu indeks, kan şekeriindeki kısa süreli dalgalanmalardan etkilenmez ve dolayısıyla diyabette kan şekeri kontrolünün daha doğru bir göstergesidir. Veteriner hekimliğinde, özellikle kedi ve köpeklerden kan alınması esnasında, strese bağlı hiperglisemiler görülebilmektedir. Glike albumin, fruktozamin ve HbA<sub>1c</sub> düzeyleri ise, strese bağlı hiperglisemiden etkilenmemektedir. Glike albumin, fruktozamin ve HbA<sub>1c</sub> hayvanlarda diyabetes mellitusun tanısında kullanılabileceği gibi, diyabetik hayvanın tedaviye cevabının değerlendirilmesinde ve diyabetin kontrolünde de kullanışlı testlerdir. Bu derlemede, enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonları ile ilgili çalışmalar ve glike proteinlerin veteriner hekimlikte kullanımları özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kan şekeri, Fruktozamin, HbA<sub>1c</sub>, Glikozile hemoglobin, Glikozile albümin, Kedi, Köpek.

**Summary:** Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Glycated proteins are an index of the mean blood glucose concentration over the long period. Therefore, this index can be a good sign for controlling the blood sugar in diabetes mellitus. In veterinary medicine, hyperglycaemia can be seen in the stress conditions during the blood sample collection from cats and dogs. Glycated albumin, fructosamine and HbA<sub>1c</sub> levels are not effected from hyperglycaemia in stress conditions. Glycated albumin, fructosamine and HbA<sub>1c</sub> may be considered as screening tests for diabetes mellitus in animals and as useful tests for monitoring control and evaluating the diabetic animal's response to treatment. In this review, the studies concerning the various aspects of nonenzymatic glycation reactions and glycated proteins and the present situation of the glycated proteins in veterinary medicine are summarized.

**Key words:** Blood sugar, Fructosamine, HbA<sub>1c</sub>, Glycated haemoglobin, Glycated albumin, Cat, Dog.

<sup>1</sup> Şap Enstitüsü Müdürlüğü

### GİRİŞ

Diyabetes mellitus, insulin sekresyonunda veya aktivitesindeki problemler sonucu oluşan hiperglisemi ve glikozüri ile karakterize, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğu gözlenen ve kedi ve köpeklerde sıkça karşılaşılan metabolik bir hastalıktır (28).

Günümüzde tıp literatüründe kullanılan Diabetes ve Mellitus kelimeleri, Yunanca akıp gitmek anlamına gelen dia+betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden üretilmiştir (3).

Diyabette hiperglisemiye yanıt olarak mitokondrilerde fazla miktarda süperoksit anyonu üretimi sonucu ileri glikozile son ürünler, protein kinaz C ve NfκB gibi zararlı maddelerin nükleer birikimi, diyabetteki komplikasyonların şekillenmelerinde doğrudan rol oynamaktadır. Diyabette şekillenen komplikasyonlar, yüksek kan şekeri (hiperglisemi) düzeltildiğinde de geri dönüşüm olmamaktadır (5).

Uzun süren kronik hiperglisemi, göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarı gibi bir çok doku ve organdaki yıkımın, fonksiyon bozukluğunun ve organ yetmezliklerinin nedenidir (25, 26).

Sağlıklı bireyde idrarda %0,05 oranında glikoz olmasına rağmen normalde yok kabul edilir. İdrarda şeker varlığı, kan şekeri ile ilgilidir. İdrarda şeker, kan şekeri düzeyi, 160-180 mg/dl'yi (böbrek eşiği) geçtikten sonra görülür. İdrarda bulunan şekerin doğru değerlendirilebilmesi için, kan şekeri konsantrasyonu da dikkate alınmalıdır. Normalde kan glikoz düzeyi, pankreastan salgılanan insulin hormonu tarafından ayarlanmaktadır. İnsülin, yüksek kan glikoz seviyesini düşürür ve belli bir seviyede tutar. Diyabetes mellitus, tüm laboratuvar hayvanlarında (gerbil, kobay, hamster, fare vb.) ve sığır, koyun, domuz gibi çiftlik hayvanlarında da gözleniyor olsa da en çok kedi ve köpeklerde rastlanan bir hastalıktır (1, 2,12).

### Kan Glikozunun Düzenlenmesi:

Sağlıklı canlıda kan glikoz konsantrasyonu belli bir sınırdan tutulur. Yemeklerden sonra kan glikoz düzeyinde bir artış gözlenirse de kan glikoz kontrolünden sorumlu feedback sistemleri genellikle glikoz konsantrasyonunun karbonhidratların son emilimini izleyen iki saat içinde hızla kontrol düzeyine geri çevrilir. Bunun aksine açlıkta, karaciğerin glikoneogenez işlevi, açlık kan glikoz düzeyinin sürdürülmesi için gereken glikozu sağlar.

### Kan glikoz seviyesinin düzenlenmesi;

1. Karaciğer önemli bir kan glikoz tampon sistemi olarak görev yapar. Yani kan glikozu yemek sonrası yüksek konsantrasyona ulaştığında ve insülin sekresyonu da arttığında, bağırsaktan emilmiş olan glikozun üçte ikisine kadar olan büyük bir kısmı derhal karaciğerde glikojen olarak depo edilir. Daha sonra izleyen saatler içinde, hem glikoz konsantrasyonu hem de insülin sekresyon hızı azalınca, karaciğerde glikojen şeklinde depolanmış glikoz, kana tekrar glikoz olarak verilir. Bu yolla karaciğer kan glikoz düzeyinde görülecek olan dalgalanmaları üçte bir oranında azaltır.

2. Normal kan glikoz konsantrasyonunun sürdürülmesinde hem insülin hem de glukagon önemli bir feedback denetim sistemi olarak fonksiyon görür. Glikoz konsantrasyonu çok yükseldiğinde insülin salgılanır ve bu şekilde kan glikoz konsantrasyonunu normale düşürür. Bunun aksine, kan glikozundaki düşme glukagon sekresyonunu uyarır ve glukagon da kan glikoz seviyesini normal düzeyine yükseltecek şekilde insülinin aksi yönde fonksiyon görür. Normal koşullarda insülinin feedback mekanizması glukagonunkinden çok daha önemli olsa da açlık durumunda veya glikozun egzersiz ya da diğer streslere bağlı aşırı tüketilmesi halinde glukagon mekanizması da değer kazanır.



3. Şiddetli hipoglisemide, düşük kan glikozunun hipotalamus üzerine doğrudan etkisi sempatik sinir sistemini uyarır. Bunun sonucunda böbrek üstü bezlerinden salgılanan adrenalin, karaciğerden daha fazla glikozun serbest bırakılmasını sağlar. Bu da şiddetli hipoglisemiden korumaya yardımcı olur.

4. Son olarak, saatler ve günler boyu süren bir dönemde, hem büyüme hormonu hem de kortizol uzun süre devam eden hipoglisemiye yanıt olarak salgılanır. Her iki hormon da vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğunun glikoz tüketim hızını yavaşlatır ve bunları daha çok yağ kullanmaya yönlendirir. Bu şekilde, kan glikoz seviyesi normale döner (10,13).

### **DİYABETES MELLİTUSTA GLİKOZİLE PROTEİNLERİN ÖNEMİ**

Diyabetes Mellitusun (DM) teşhisinde kullanılan birçok teşhis metodu bulunmaktadır. Bunlar; kan glikoz tayini (tokluk kan şekeri/ açlık kan şekeri), glikasyona uğramış proteinler (hemoglobinA1c, fruktozamin, glikozilasyona uğramış diğer proteinler, plazma proteinleri, doku proteinleri), tolerans testleri (oral glikoz tolerans testi, intravenöz glikoz tolerans testi, insülin tolerans testi) ve idrar analizleri olarak sıralanabilir.

Serum glikoz konsantrasyonunun yanında, serum fruktozamin, glikozile hemoglobin ve glikozile albümin gibi glikozile proteinlerin düzeylerinin belirlenmesi DM'un daha iyi kontrol edilmesinde son yıllarda daha çok kullanılmaktadır. İnsanlarda olduğu gibi kedi ve köpeklerde de serum fruktozamin ve glikozile albümin düzeyleri hipergliseminin kontrolünde daha kullanışlı parametreler olarak gözükmektedir (24).

Glikasyona uğramış proteinler, uzun bir süreç içerisinde kan glikoz seviyesini gösterir. Bu proteinler, beşeri hekimliğinde diyabet tanısında ve durumun izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabetin seyrinin başarılı bir şekilde izlenebilmesi için sık sık kan glikoz seviyesi kontrol edilmelidir. Uygun

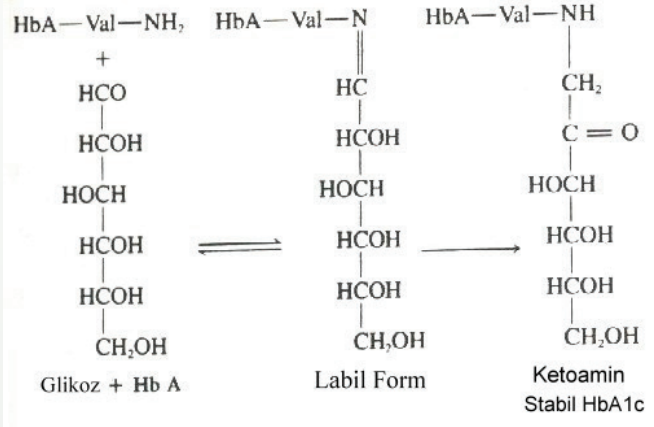
insülin tedavisinin seçilebilmesi için glikoz seviyesinin seyri çok iyi bilinmek zorundadır. Bunun için, anlık kan glikoz ölçümleri yetersiz kalmaktadır. Bu ölçümler hem sadece o anki kan şekeri düzeyini göstermekte hem de kan alımı esnasında strese bağlı olarak farklılık gözlenebilmektedir. Glikozile proteinler hem uzun süreli glikoz seviyesini göstermekte hem de kan alımı esnasındaki stresten etkilenmemektedir. Bunun için kullanılan başlıca glikozile proteinler; HbA<sub>1c</sub>, gliko albumin ve fruktozamin (8, 30). Makromoleküllerin, enzimatik olmayan glikasyonu, diyabette artmaktadır (4). Amerikan diyabet derneği de, yeni klinik uygulamalarında gliko hemoglobin kullanımının, diyabet tanısında ve gidişatının takibinde uygun bir metot olduğunu savunmaktadır (27).

**a.HemoglobinA<sub>1c</sub>:** Normalde total hemoglobinin az bir kısmı, eritrositlerde glikozilasyona uğramış olarak bulunur. Bu glikozilasyona uğramış hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) miktarı, serum glikoz düzeyine ve eritrositlerin yarı ömrüne bağlı olarak değişir. Uzun süreli hiperglisemiler, HbA<sub>1c</sub> düzeyinde artışa neden olur. Diyabette kan glikoz ölçümü, sadece kanın alındığı andaki glikoz seviyesini gösterirken HbA<sub>1c</sub> düzeyi ise 60-80 günlük glikoz seviyesini gösteren bir parametredir. Ayrıca köpeklerde yapılan pek çok çalışmada HbA<sub>1c</sub> tayininin yapılmasının diyabetin nedenlerinin tayininde de kullanılabileceği sonucu çıkarılmıştır. Tespit edilmiş en büyük hemoglobin protein HbA'dır. Kandaki diğer küçük hemoglobin komponentleri ise; HbA<sub>2</sub> (%2,5), HbF (%0,5), HbA<sub>1a</sub> (%0,2), HbA<sub>1b</sub> (%0,4) ve HbA<sub>1c</sub> (%3-5)'dir. Küçük komponentlerden olan HbA<sub>1c</sub> düzeyi, diyabette artar. Bu artış, hiperglisemiye bağlı gelişir. Çünkü kanada artan glikoz molekülleri, hemoglobine dönüşümsüz olarak enzimatik olmayan reaksiyonla bağlanır ve glikozilasyona uğramış hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) oluşur. Böylece kan HbA<sub>1c</sub> düzeyi artar (6,16,29).

**HbA<sub>1c</sub> 'NİN OLUŞUM MEKANİZMASI:**

HbA<sub>1c</sub>; hemoglobin molekülünün beta zincirinin amino terminal grubuna glikoz molekülünün kimyasal olarak bağlanması sonucunda oluşur. HbA<sub>1c</sub>, hemoglobinin hem zincir içi lizin hem de amino terminalindeki valin birimleri aracılığıyla glikozilasyona uğratılması sonucunda oluştuğu anlaşılmıştır (29). Bu reaksiyon Şekil 1 de gösterilmiştir.

Şekil 1 HbA<sub>1c</sub>'nin oluşum mekanizması (15).



Glikehemoglobinin sağlıklı kedilerde referans değeri %0,5-2,2'dir. Sağlıklı köpeklerde ise %1,39+0,70'dir (17). Normalde total hemoglobinin az kısmı, eritrositlerde glikozilasyona uğramış olarak bulunur. Bu glikozilasyona uğramış hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) miktarı, serum glikoz düzeyine ve eritrositlerin yarı ömrüne bağlı olarak değişir. Uzun süreli hiperglisemiler, HbA<sub>1c</sub> düzeyinde artışa neden olur. HbA<sub>1c</sub>, eritrositlerin yarı ömrü boyunca (60-80 gün ) birikir ve HbA<sub>1c</sub> düzeyi insanlarda ve köpeklerde 60-80 günlük glikoz düzeyini gösterir (12).

Taşçene ve Karagül'ün yaptığı çalışmada, HMF-TBA yöntemiyle sağlıklı ve diyabetli köpeklerdeki kan HbA<sub>1c</sub> düzeyleri sırasıyla; % 1.93±0.1 ve % 4.42±1.45 bulunmuştur. Diyabetli köpeklerin kan HbA<sub>1c</sub> düzeyleri istatistiksel olarak önemli derecede yüksek tespit edilmiştir (29).

Marca ve Loste (2000), yaptıkları bir çalışmada, değişik yaşlardaki köpeklerde ve östrus sikluslarının farklı dönemlerindeki dişi köpeklerde kan HbA<sub>1c</sub> düzeylerini ölçmüşler ve HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin yaş, cinsiyet ve farklı siklus dönemlerinden etkilenmedikleri sonucuna varmışlardır (20).

Marca ve arkadaşları (1999) yaptıkları başka bir çalışmada ise, diyabetli ve başka hastalıklar saptanan (sindirim problemleri, leishmaniasisli,

anemili, dermatolojik problemleri, üriner sistem problemleri, insülinomali) köpeklerdeki kan HbA<sub>1c</sub> düzeylerini ölçmüşlerdir ve diyabetli köpeklerde, kontrol köpeklerindeki düzeylerden daha yüksek, insülinomalılarda kontrol köpeklerindeki düzeylerden daha düşük olduğunu, diğer hastalıklara sahip köpeklerde ise kontrol köpeklerindeki düzeylere yakın olduğunu saptamışlardır (22).

Hiperglisemili ve hipoglisemili köpeklerdeki kan HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin incelendiği diğer bir çalışmada ise, hipoglisemili hayvanlarda HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin, kontrollerdeki düzeylerden düşük olduğu, hiperglisemililerde ise yüksek olduğu saptanmıştır. Glikoz ve HbA<sub>1c</sub> arasındaki korelasyonun varlığından bahsedilmiştir (21).

Mahaffey ve arkadaşları, 40 adet diyabet olmayan ancak başka hastalıklardan dolayı hospitalize edilen, 16 adet sağlıklı ve 16 adet diyabetli köpekte glikozile hemoglobin(HbA<sub>1</sub>) miktarlarını tespit etmiştir. %HbA<sub>1</sub> miktarları sırasıyla; 6.43, 5.62 ve 9.63 olarak tespit edilmiştir. Diyabetli olmayan iki grup arasındaki HbA<sub>1</sub> değerlerinin farkı önemsiz bulunmuştur. Diyabetli grupta ise diğer iki gruptan önemli derecede yüksek tespit edilmiştir. Onaltı diyabetli köpeğin 15'inde HbA<sub>1</sub> düzeyi %7.5'ten yüksek olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; HbA<sub>1</sub> ölçümü ile köpeklerde diyabet



takibinin yapılabileceği kanısına varılmıştır (19).

HMF-TBA yöntemi ile HbA<sub>1c</sub> düzeyinin saptanması, köpekler için en uygun yöntem olarak bildirilmektedir. Çünkü diğer yöntemler üremi, lipemi gibi durumlardan etkilenirken HMF-TBA yöntemi etkilenmemektedir (11).

Burgess ve ark., kistik fibrozisli ve 429 diyabetli insanda oral glikoz tolerans testi (OGTT) validasyon sonuçlarında; hassasiyet % 80, spesifite %15,2 ve ROC %4,8 tespit edilmiş iken HbA<sub>1c</sub> sonuçları ise hassasiyet %93,8, spesifite % 53 ve ROC %0,73 olarak bulunmuştur Bu sonuca göre HbA<sub>1c</sub>'nin kullanımının OGTT'ne göre daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (7).

Catchpole ve ark., beşeri hekimlik için tasarlanan tek kullanımlık HbA<sub>1c</sub> ölçümünde kullanılan ancak köpeklerde ölçüm için de adapte edilen bir cihaz dizayn etmişlerdir. Bu cihazı test etmek için 50 adet sağlıklı, 10 adet anemik ve 112 adet diyabetli köpektan EDTA'lı tüplere kan örnekleri alınmış ve bu cihaz ile HbA<sub>1c</sub> ölçümleri yapılmıştır. 5 adet hayvanda sonuçlar sınırların altında olduğu için değerlendirilememiştir. Diyabetli köpeklerde HbA<sub>1c</sub> düzeyleri sağlıklı hayvanlardaki düzeylere göre

yüksek tespit edilmiştir. Anemik köpeklerde ise istatistiksel olarak sağlıklı hayvanlardaki düzeylere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Daha önce valide edilmiş bir sistemle yapılan ölçümlerle bu cihaz ile yapılan ölçümler karşılaştırıldığında aralarında iyi bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (9).

### HbA<sub>1c</sub> Tayin Yöntemleri

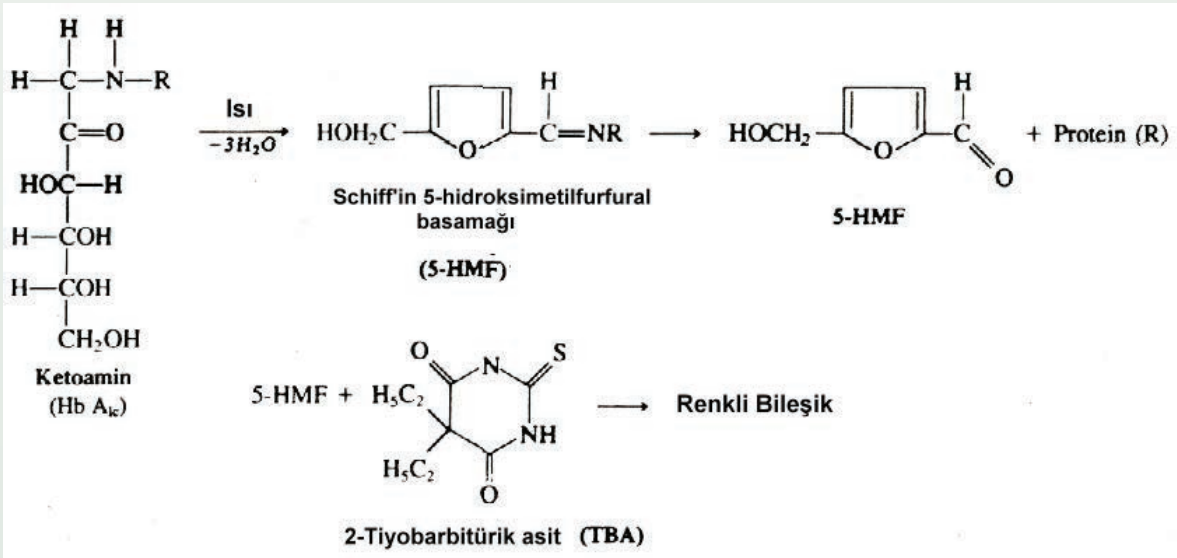
Kan HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin tayini birçok yöntem kullanılarak yapılabilir.

Spektrofotometrik olarak 443 nm'de HbA<sub>1c</sub>'nin absorbansının ölçüldüğü kolorimetrik metodu, diyabetli köpeklerde kan HbA<sub>1c</sub> tayini için kullanılabilir en uygun yöntem olduğu bildirilmiştir (31).

Otoanalizörlere uygun hazır kitler kullanılarak HbA<sub>1c</sub> miktarı tayin edilebilir

HbA<sub>1c</sub>'ye karşı elde edilen antikorlar, diğer hemoglobinlerle çok düşük çapraz reaksiyon verir.

HbA<sub>1c</sub>'ye karşı üretilen monoklonal antikorlar kullanılarak Enzim immunoassay (EIA) yöntemleriyle de HbA<sub>1c</sub> tayini gerçekleştirilebilir. Köpeklerdeki HbA'nın son dört amino asit dizisi insan HbA'sına benzediği için EIA kitleri köpeklerde de kullanılabilir.



Şekil- HMF-TBA Yöntemiyle HbA<sub>1c</sub> Tayininin Prensibi ( 15).



**b. Fruktozamin:** Fruktozamin, serum proteinlerinden biridir ve glikehemoglobin gibi enzimatik olmayan glikasyon ile oluşur. Serum proteinlerinin ömrü, hemoglobinin ömründen daha kısa olduğu için serum fruktozamin miktar ölçümü daha kısa bir periyottaki kan şeker düzeylerinin göstergesidir. Serum fruktozamin miktarının ölçümü, tüm serum glikozile proteinlerinin ölçümü anlamına gelir. Albumin, serumda en çok bulunan proteindir. Serum glikozile proteinlerinin %80'i de glike albumindir. Ayrıca albumin, diğer serum proteinlerinden daha hızlı bir şekilde glikasyona uğrar. Serum fruktozamin konsantrasyonu, serum albuminin yarı ömrünün ve albuminin sirkülasyonda maruz kaldığı glikoz konsantrasyonunun bir göstergesidir (31).

Serum fruktozamin konsantrasyonu, insanlarda kullanıldığı gibi kedi ve köpeklerde de diyabet tanısında kullanılabilen bir parametredir. Sağlıklı köpeklerde serum fruktozamin referans değerleri; 258,6-343,8 mol/l, diyabetli kedilerde ise 2,19-3,47  $\mu$ mol/l olarak bildirilmiştir. Köpeklerde albuminin yarı ömrü 8,2 gündür. Normal şartlarda, serum fruktozamin düzeyi, köpeklerde 1-2 haftalık ortalama plazma glikoz konsantrasyonunun bir göstergesidir. İnvitro şartlarda köpek serumu ile yapılan çalışmalarda en az dört günlük bir hiperglisemi sonrasında serum fruktozamin düzeyleri, önemli derecede artmaktadır (1,21).

Hiperglisemili ve hipoglisemili hayvanlarda hem  $HbA_{1c}$  hem de fruktozamin ile glikoz düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Sadece hiperglisemili hayvanlarda serum fruktozamin ile glikehemoglobin arasında önemli bir korelasyon vardır. Tek fark,  $HbA_{1c}$ 'nin 2-3 ay gibi uzun bir periyottaki ortalama kan glikoz konsantrasyonunu yansıtırken fruktozamin, 1-3 hafta gibi kısa bir periyodu göstermektedir. Hangi yöntemin seçileceği, laboratuvarın analitik yapısı ve örnek sayısı ile ilgilidir (14,18,20,21).

### c. Glikozilasyona Uğramış Diğer Proteinler:

**Plazma proteinleri:** Yapılan invitro çalışmalar, tüm serum protein sınıflarının nonenzimatik glikozilasyona uğrayabileceğini göstermiştir. İnvivo ve invitro

glikozilasyona uğrayan albuminden başka plazma protein grubu ise lipoproteinlerdir. Özellikle diyabetin önemli komplikasyonlarından biri olan ateroskleroz gelişimindeki lipoproteinler, glikozilasyona uğrayan bir diğer protein grubudur. Hiperglisemide düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) glikozilasyonu, katabolizmasını yavaşlatarak plazmadaki LDL konsantrasyonunu yükselttiği, bu artışın da eritrosit membranındaki kolesterol/fosfolipid oranını artırarak membrane akışkanlığını azalttığı bildirilmektedir. Apoprotein B dışındaki apoproteinlerin de glikozilasyona uğradığı bildirilmektedir. Yüksek dansiteli proteinleri (HDL), yapısındaki apo A1'in en yüksek oranda glikozilasyona uğradığı, LDL'nin tersine HDL'nin katabolizmasının arttığı bildirilmektedir. Yapısına giren glikozun miktarı arttıkça, HDL'nin klirensinin de aynı oranda arttığı gözlenmiştir. Çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) glikozilasyonu sonucu, trigliserid ve apoB fraksiyonlarının uzaklaştırılmasının geciktirildiği bildirilmektedir. Fibrinojen molekülünün ise, glikozilasyondan etkilenmediği, fakat yapım-yıkım döngüsünün (turnover) diyabetiklerde arttığı gözlenmiştir (30).

**Doku Proteinleri:** Başta yağ dokusu olmak üzere arterler, glomerular bazal membran ve periferik sinirlerde enzimatik olmayan glikozilasyon miktarının diyabetlilerde arttığı bildirilmektedir. Lens proteinlerinin de glikozilasyon ile yüksek molekül ağırlıklı protein agregatları oluşarak katarakt şekillenmesine neden olur. Kollajenin artmış glikozilasyonu, çözünürlüğünde, elastikiyetinde ve proteaza duyarlılığında azalma, ısı stabilitesinde artmaya neden olur. Sonuçta; diyabette kollajenin çapraz bağlanmaya uğradığı gözlenir. Miyelin ve tubulin gibi sinir dokusu proteinlerinde de artmış glikozilasyon sonucu demiyelizasyon görülmektedir (30).

Hemolitik anemi ve renal anemi gibi eritrosit yarı ömrünü kısaltan bazı hastalıklarda ve hemoglobin bozukluklarında  $HbA_{1c}$  ölçümleri etkilenmektedir. Fruktozamin ise anemi ve hemoglobin bozukluklarından etkilenmemekle birlikte, serum protein konsantrasyonu ve aynı zamanda



plazmada bulunan bilirubin, hemoglobin, ürik asit gibi düşük molekül ağırlıklı maddeler fruktozamin düzeylerini etkilemektedir. Bu nedenle son yıllarda fruktozaminin bu zayıf noktalarının üstesinden gelmek için glikozile albümin düzeylerinin ölçümü üzerinde durulmaktadır. Glikozile albümin, kan şeker düzeyinin kontrolünün bir göstergesi olması yanında fruktozaminde olduğu gibi Hb metabolizması bozukluklarındanda etkilenmemektedir. Ayrıca kısa dönem glisemi kontrolünün ortaya konulmasında da kullanılmaktadır. Glikozile albümin, serum albümin konsantrasyonundan da etkilenmemektedir. Çünkü toplam albümin oranı ile hesaplanmaktadır. Serum albümin yarı ömrü eritrositlerden daha kısa olduğu için kısa dönemdeki glisemi kontrol değişimleri daha iyi izlenmektedir. Örneğin, yoğun insülin tedavisine başlanan tip 2 diyabet hastalarında, 2 hafta sonra HbA<sub>1c</sub> düzeylerinde %0.9 bir azalma gözlenirken, glikozile albümin düzeylerinde ise, % 10.6'lık bir azalma bulunmuştur. Diyabet tedavisi değişikliklerinde ya da kısa dönem glisemi kontrollerinde glikozile albümin, HbA<sub>1c</sub>'ye göre daha kullanışlıdır. HbA<sub>1c</sub> her zaman kan şeker düzeyi kontrolünde özellikle bazı patolojik durumlarda ideal bir gösterge olmamaktadır. Tip 1 diyabette, insülin tedavisindeki tip 2 diyabette, postparandial hiperglisemili (örn. Gastrektomili) hastalarda, postparandial hiperglisemi için ilaç uygulanan hastalarda, hemolitik anemide, hemorajide, kan transfüzyonunda, hemoglobin varyantlarında, kronik renal yetmezliklerde, karaciğer sirozunda, demir noksanlığı anemisinin tedavisi sırasında, gebelerde ve premenapozdaki kadınlarda HbA<sub>1c</sub> yerine glikozile

albümin ölçümü glisemi kontrolünde tercih edilmelidir. Hali hazırda HbA<sub>1c</sub> diyabet teşhisinde kullanışlı bir testtir. Uzun süreli kan şeker düzeyi yüksekliğinde, tek bir sefer plazma glukoz düzeyi ölçümüne göre HbA<sub>1c</sub> daha iyi bir hiperglisemi göstergesi olması yanında hastalığın şiddetinde belirler (23).

### Sonuç:

Veteriner hekimliğinde özellikle köpek ve kedilerde diyabet vakalarına sık rastlanmaktadır. Diyabetin kronikleşmesi durumunda vücutta geri dönüşümü olmayan pek çok hasara yol açmaktadır. Bu sebeple tanısının hemen konulması ve hastalığın seyrinin izlenmesi çok önemlidir.

Diyabetin teşhisinde ve seyrinin izlenmesinde en önemli parameter kan glikoz seviyesidir. Köpek ve kedilerde kan alma esnasında strese bağlı hiperglisemiler görülebilmektedir. Bu yüzden sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Glikozile protein düzeyleri ise strese bağlı hiperglisemiden etkilenmemektedir. Üstelik glikoz tolerans testi anlık glikoz seviyesini gösterir iken glikozile proteinler uzun bir periyottaki glikoz düzeyini göstermektedir. HbA<sub>1c</sub> düzeyi, eritrositlerin yarı ömrüne bağlı olarak iki aylık bir süre için; fruktozamin ile glike albumin düzeyleri ise üç haftalık bir süre için kan glikoz konsantrasyonunun göstergesi şeklinde değerlendirilebilmektedir. Hem daha uzun bir periyotta kan glikozu değerlendirmesi yapılabildiğinden hem de stresten etkilenmediğinden, kan HbA<sub>1c</sub> ile serum fruktozamin ve glike albumin düzeylerinin ölçümü diyabette daha güvenilir bir kriter olarak ele alınmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Aiello E. (1998) The Merk Veterinary Manual. Merck & Co, USA.
2. Akin F, Samsar, E (2001). Göz Hastalıkları. Medipres, Ankara.
3. Anonim ( 2016) Diyabetin tarihçesi <http://www.diyabetimben.com/diyabetin-tarihcesi-2/>.
4. Ansari NA, Dash D (2013) Amadori Glycated Proteins: Role in Production of Autoantibodies in Diabetes Mellitus and Effect of
5. Inhibitors on Non-Enzymatic Glycation. Aging and Disease.4(1)50-56.
6. Aschner PJ, Ruiz AJ (2012) Metabolic memory for vascular disease in diabetes. Diabetes Technol Ther. 1:68-74.
7. Boyer RF (1986) Modern experimental biochemistry. Addison-Wesley Publishing Company, Kaliforniya, USA.
7. Burges JC, Bridges N, Banya W, Gyi KM, Hodson ME., Bilton D,

- Simmonds NJ (2016) HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*. 15:251-257.
8. Bush BM (1991) Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians. Blackwell Science Ltd., Londra.
9. Catchpole B, Mountford S, Barabas S, Scaramuzzi RJ (2008) Evaluation of a disposable device for the measurement of haemoglobin A1c in dogs. *The Veterinary Record*, 162:47-49.
10. Guyton AC, Hall, JE (1996) Text Book of Medical Physiology, Guyton&Hall, W.B. Saunders Company, USA.
11. Hooghuis H, Rodriguaz, M, Castalo M (1994) Ion-exchange microchromatography and thiobarbituric acid colorimetry for the measurement of canine glycated hemoglobins. *Veterinary Clinical Pathology*. 23:110-115.
12. Kaneko JJ, Harwey, JW, Bruss, ML (1997) Clinical Biochemistry of Domestic Animals. Academic Press. Kaliforniya, USA.
13. Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel,T (2000) Klinik Biyokimya” Medisan Yayınevi, Ankara.
14. Kardaş RU (2003) Veteriner Hekimlikte Kan Şeker Düzeyinin Kontrolünde Serum Fruktozamin ile Kan HbA1c Düzeyleri. Tezsis Yüksek Lisans Dönem Projesi, Ankara.
15. Kaplan LA, Pesce AJ (1984) Carbohydrates and metabolites Clinical Chemistry. Theory, Analysis and Correlation CV Mosby, New York, USA.
16. Lin CN, Su BL, Chen YC, Chiou MT, Chien CH, Lin TH, Chiang SY (2014) Canine Glycosylated Hemoglobin Stability at Room and Refrigerator Temperatures over Ten Days. *J Diabetes Metab* 2014, 5:1.
17. Koga M, Kasayama S (2010) Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine Journal*. 57 (9): 751-762.
18. Loste A, Marca, MC (2001). Fructosamine and glycated haemoglobin in the assesment of glycaemic control in dogs. *Veterinary Research* 32: 55-62.
19. Mahaffey EA, Cornelius LM (1982) Glycosylated haemoglobin in diabetic and nondiabetic dogs. *American Veterinary Medicine Association*. 180(6):635-637.
20. Marca MC, Loste, A (2000) Glycosylated haemoglobin assay of canine blood samples. *Journal of Small Animal Practice*. 41:189-192.
21. Marca MC, Loste A, Ramos JJ (2000) Effect of acute hyperglycemia on the serum fructose and blood glycated haemoglobin concentrations in samples. *Veterinary Research*. 24(1): 11-16.
22. Marca MC, Loste A, Unzueta A, Perez M (1999) Blood glycated haemoglobin evaluation in sick dogs. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 64: 141-144.
23. Masafumi Koga, Soji Kasayama (2010) Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine Journal* 57 (9), 751-762.
24. Mori A, Lee P, Mizutani H, Takahashi T, Azakami D, Mizukoshi M, Fukuta H, Sakusabe N, Sakusabe A, Kiyosawa Y, Arai T, Sako T (2009) Serum glycated albumin as a glycemic control marker in diabetic cats. *J Vet Diagn Invest*. 21(1):112-6.
25. Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, Engelgau MM, Vinicor F (2000) Diabetes a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2:77-84.
26. Nawale RB, Mourya VK, Bhise SB (2006) Non-enzymatic glycation of proteins: A cause for complications in diabetes. *Indian Journal of Biochem & Biophysics*. 40:337-344.
27. Selvin E, Steffes, MW, Zhu, H, Matsushita K, Wagenknecht, L, James Pankow, Coresh J, Brancati, FL (2010) Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *N. Engl J Med* 362:9.
28. Şimşek A, İçen H (2008) Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitus. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*. 1 (1):23-28.
29. Taşçene, N, Karagül, H (2008) Diyabetli Köpeklerde Kan HbA1c Düzeyleri. *Ankara Üniv. Vet Fak Derg*, 55(2): 75-78.
30. Yeğin A, Tomris Ö (1996) Nonenzimatik Glikasyon Reaksiyonları. *Biyokimya Dergisi* 21:59-72.
31. Winterhalter KH (1981) Determination of glycosylated hemoglobins. *Methods in Enzymology*. Academic Press, Newyork.





## Demokrasi Şehidi

### Veteriner Hekim Ramazan KONUS



Bandırma İlçe Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü'nde görevli meslektaşımız Veteriner Hekim Ramazan KONUS, 15 Temmuz gecesi Ankara'da darbe girişimi sırasında helikopterden açılan ateş sonucunda şehit olmuştur.

Daha önce Van 100. Yıl Üniversitesi'nde akademisyen olarak görev yapan Ramazan Konuş; Üniversitedeki görevinden ayrılarak Bandırma İlçe Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Personel Müdürlüğü'nde çalışmaya başlamış; aile ziyareti sebebiyle bulunduğu Ankara'da 15 Temmuz gecesi şehadet şerbetini içmiştir.

Evli ve 3 çocuk babası olan Konuş, memleketi Niğde Bor'da defnedilmiştir.

Şehit Meslektaşımıza Allah'tan Rahmet diliyoruz. Tedavisi devam eden ailesine de acil şifalar ve sabırlar temenni ediyoruz.

*Birlik beraberliğimizi  
bozmaya yönelik menfur  
darbe girişimine karşı  
canlarını ortaya koyarak şehit  
düşen kahraman güvenlik  
kuvvetlerimiz ile demokrasiye  
bağlı vatandaşlarımıza  
Allahtan rahmet, kederli  
ailelerine ve milletimize baş  
sağlığı, yaralılarımıza acil  
şifalar temenni ediyoruz.*





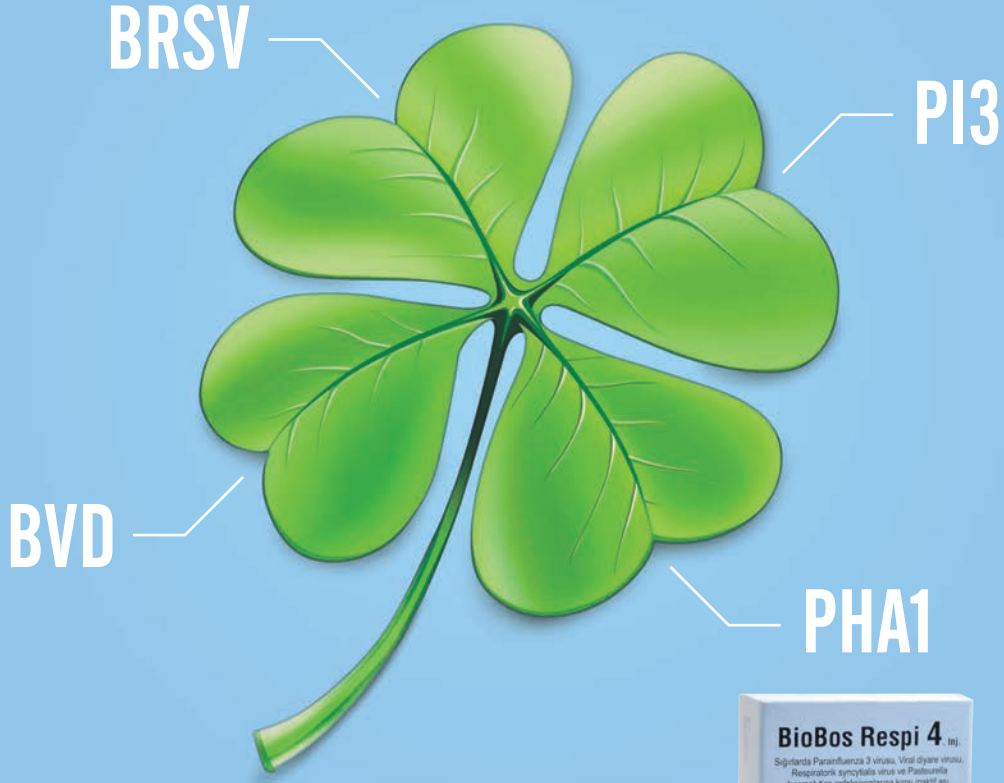
# Sevdiğim piliç Beypiliç



**beypiliç®**

ağzınıza sağlık

# genç yaştaki buzağları ve inekleri mix enfeksiyonlardan koruyun



## BioBos Respi 4 inj.

Siğirlerde; Parainfluenza 3 virüsü, Viral diyare virüsü, Respiratorik syncytialis virüs ve Pasteurella haemolytica enfeksiyonlarına karşı inaktif aşı.





## Tecrübe.

Güneşli Aşı 30 yıllık bilgi birikimi ile zorlu durumlarda dahi kolay çözümler üretir. Bu deneyim, sektörün öncü firmalarından biri oluşu ile örtüşmektedir.

**Güneşli Aşı tecrübelerini siz müşterileri ile paylaşmaktan gurur duymaktadır...**