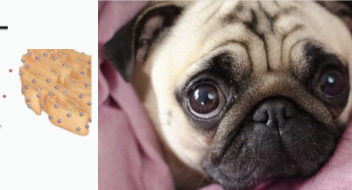
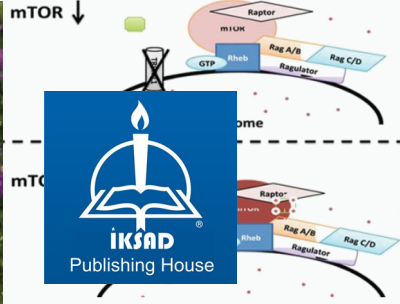
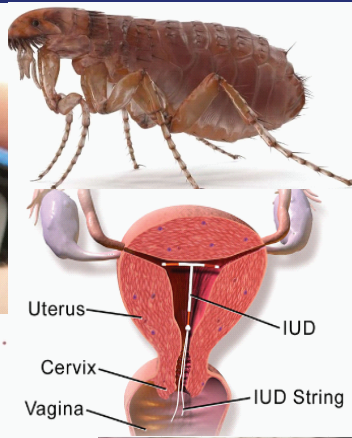




BİYOSAĞLIKTA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR I

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ



BİYOSAĞLIKTA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR I

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ

YAZARLAR

Prof. Dr. Mehmet Hakkı ALMA
Prof. Dr. Gürbüz GÖKÇE
Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK
Doç. Dr. Özlem ORUNÇ KILINÇ
Doç. Dr. Adnan AYAN
Doç. Dr. Fikret TÜRKAN
Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ
Dr. Öğr. Üyesi Mahdi MARZİ
Dr. Öğr. Üyesi Medine ÇOTAK
Dr. Öğr. Üyesi Şemistan KIZILTEPE
Dr. Öğr. Üyesi Veysel TAHİROĞLU
Öğr Gör. Dr. Mehmet Zeki KOÇAK
Öğr. Gör. Dr. Ayşe KARACALI TUNÇ
Dr. Çağlar OKULMUŞ
Öğr. Gör. Ercan OĞUZ
Öğr. Gör. Ayhan AKGÜN
Öğr. Gör. Yunus AZBOY
Öğr. Gör. Gizem ESER
Öğr. Gör. Gökhan YERLİKAYA
Arş. Gör. Gökhan KOÇAK
Doktora Öğrencisi Özge AYAN
Yüksek lisans Öğrencisi Emrah AKKUŞ



Copyright © 2022 by iksad publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law.

Institution of Economic Development and Social Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules. The first degree responsibility of the works in the book belongs to the authors.

Iksad Publications – 2022©

ISBN: 978-625-8323-76-4

Cover Design: İbrahim KAYA

August / 2022

Ankara / Turkey

Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ.....1

BÖLÜM 1

PİRE TÜKÜRÜĞÜ ALERJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ

Doç. Dr. Adnan AYAN

Doç. Dr. Özlem ORUNÇ KILINÇ

Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK

Prof. Dr. Gürbüz GÖKÇE

Doktora öğrencisi Özge AYAN

Y. L. öğrencisi Emrah AKKUŞ.....3

BÖLÜM 2

KÖK HÜCRELER ve GLUTATYON-S-TRANSFERAZ ENZİMİN KANSERLİ HÜCRELER ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Öğr. Gör. Ercan OĞUZ

Doç. Dr. Fikret TÜRKAN ,

Prof. Dr. Mehmet Hakkı ALMA.....19

BÖLÜM 3

KETEN TOHUMU: BİYOAKTİF BİLEŞENLERİ ve SAĞLIĞA FAYDALARI

Öğr. Gör. Dr. Mehmet Zeki KOÇAK

Öğr. Gör. Ercan OĞUZ.....33

BÖLÜM 4

mTOR SİNYAL YOLAĞI ile ALZHEİMER İLİŞKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Veysel TAHİROĞLU.....47

BÖLÜM 5

FİZİKSEL UYGUNLUK

Öğr. Gör. Yunus AZBOY

Öğr. Gör. Gökhan YERLİKAYA.....59

BÖLÜM 6

ÇOCUKLARDA VE GENÇLERDE KULLANILAN FİZİKSEL UYGUNLUK BATARYALARI

Öğr. Gör. Gökhan YERLİKAYA

Öğr. Gör. Yunus AZBOY.....79

BÖLÜM 7

***Acinetobacter baumannii* DİRENÇ MEKANİZMALARI**

Öğr. Gör. Dr. Ayşe KARACALI TUNÇ,

Dr. Öğr. Üyesi Mahdi MARZİ.....99

BÖLÜM 8

DİYABETES MELLİTUS'TA DOKULARIN HİSTOLOJİK TABLOSU

Öğr. Gör. Ayhan AKGÜN

Arş. Gör. Gökhan KOÇAK.....117

BÖLÜM 9

KÖPEK VE KEDİLERDE KONTRASEPSİYONUN ÖNLENMESİ

Arş. Gör. Gökhan KOÇAK.....131

BÖLÜM 10

MAVİ DİL HASTALIĞI

Dr. Öğr. Üyesi Şemistan KIZILTEPE

Öğr. Gör. Gizem ESER

Dr. Çağlar OKULMUŞ.....153

BÖLÜM 11

KOYUN VE KEÇİLERDE GEBELİK TOKSEMİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Şemistan KIZILTEPE

Öğr. Gör. Gizem ESER

Dr. Çağlar OKULMUŞ.....165

BÖLÜM 12

ŞARBON HASTALIĞINA GÜNCEL BİR BAKIŞ

Y. L. Öğrencisi Emrah AKKUŞ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ

Prof. Dr. Gürbüz GÖKÇE.....179

BÖLÜM 13

BAKTERİYOFAJ TEDAVİSİNDE GÜNCEL KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Dr. Öğr. Üyesi Medine ÇOTAK.....193

BÖLÜM 14

BİTKİLERDE REKOMBİNANT AŞI ÜRETİMİ

Dr. Öğr. Üyesi Medine ÇOTAK.....211

ÖNSÖZ

‘‘Biyosağlıkta Güncel Yaklaşımlar I’’ kitabı tamamen canlı sağlığını konu edinmektedir. Multidisiplinler olarak ortaya konulan bu çalışma insan, hayvan ve bitki sağlığını ele almaktadır. Bu kitap farklı alanlardan birçok bilim insanını bir araya toplamış ve güncel konuları burada birleştirmektedir. Bu güzel buluşmadan doğan bu eser hem ülkemiz hem de küresel dünyada yararlı bir çalışma olup literatüre katkı sağlayacağı ortadadır. Bu kitap kapsadığı güncel konular itibariyle sağlık alanında olan ve olmayan tüm akademisyenlere ışık tutacak ve farklı bir bakış açısı oluşturacağı kanısındayım.

Bu çalışmayı ortaya koyma aşamasında öncelikli olarak eşim Öğr. Gör. Ercan ÖĞÜZ’a ve tüm aşamalarda desteğini esirgemeyen Sayın Doç Dr. Seyithan SEYDOŞOĞLU’a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ

Editör

BÖLÜM 1

PİRE TÜKÜRÜĞÜ ALERJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ¹, Doç. Dr. Adnan AYAN²,
Doç. Dr. Özlem ORUNÇ KILINÇ³, Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK⁴,
Prof. Dr. Gürbüz GÖKÇE⁵, Doktora öğrencisi Özge AYAN⁶, Y. L.
öğrencisi Emrah AKKUŞ⁷

¹İğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, İğdır, Türkiye. fatma.ertas@igdir.edu.tr, orcid.org/0000-0001-5289-071X

² Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Genetics, Van, Turkey, E-mail: adnanayan@yyu.edu.tr, <http://orcid.org/0000-0002-6564-3416>

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikerliği, Van, Türkiye. ozlemkilinc@yyu.edu.tr orcid: 0000-0001-6233-7109

⁴ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları, Van, Türkiye.

⁵ Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Kars, Türkiye. gurbuzgokce90@hotmail.com Orcid Kimliği: 0000-0002-2492-5193

⁶ Doktora Öğrencisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, Orcid: 0000-0003-2577-3774

⁷ Yüksek Lisans Öğrencisi Emrah AKKUŞ İğdır Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı, İğdır, Türkiye emreakkus7604@gmail.com Orcid:0000-0001-7076-9884

GİRİŞ

Pireler, hem veteriner hekimliğinde hem de beşeri hekimlikte önemli bir ektoparazitir (Aydın ve ark. 2011). Bu canlılar siphonaptera takımında bulunan ve erişkin dönemleri parazitik yaşama adapte olmuş eklembacaklılardır. Olgun dönemlerinde erkek ve dişileri kan emerek hayatlarını sürdürürler. Pireler, insan ve diğer hayvanlarda; alerjik reaksiyonlar başta olmak üzere, *Yersinia*, *Rickettsia*, *Bartonella* gibi etkenlerde vektörlük görevi yaparlar. Ayrıca *Dipylidium caninum*, *Hymenolepis nana* ve *H.dimunata*'ya arakonaklık edip ve kan emerek zarar verirler (Aydın ve Dumanlı 2016). Pireler kozmopolit bir dağılım gösterse de daha çok ılıman iklim kuşağında yoğunlaşmıştır. Pirelerin gelişimi sıcaklık artışıyla birlikte hızlanmaktadır. Hava sıcaklığı düştüğünde gelişimleri yavaşlamakta ve/veya durmaktadır. Ancak iç mekân sıcaklığının korunduğu kapalı mekanlarda, kış mevsiminde pireler aktif olabilmektedir (Acıöz ve Aydın 2020; Coşkun ve Çetin 2018). Pire alerjisi dermatiti (FAD), pirelerin bulunduğu coğrafi bölgelerdeki kedilerde görülen en yaygın alerjik bozukluk olduğu bilinmektedir. Bu durum veteriner dermatologlar tarafından incelenmiş ve FAD vakalarının %29 unu oluşturan 500 den fazla kaşıntılı kedi üzerinde yapılan Avrupalı yeni çok merkezli çalışma ile desteklenmektedir (Hobi ve ark. 2011). Kedi ve köpeklerdeki cilt rahatsızlıklarının yarısının pire enfestasyonlarından kaynaklandığı rapor edilmiştir (Kramer ve Mencke 2001). Bir pire günde 0.03 mm³ kan emebilmektedir. Çok ağır enfestasyonlarda özellikle kedi ve köpeklerde demir eksikliği anemisi görülebilmektedir. Pireler ağız organellerinde

bulunan hortumları sayesinde kan emmekte ve ısırıldığı bölgeye antikoagulan madde salgılamaktadır. Pirelerin kan emdikleri bölgeye salgıladıkları maddeler alerjik olup ısırılan bölgede yangı, kızarıklık, eritamöz kabarcık ve kaşıntı plaklarına neden olabilmektedirler. Bazı duyarlı hayvanlarda tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilmektedir (Kandemir ve ark. 2019; Acıöz ve Aydın 2020).

Bu kitap bölümündeki amacımız pire tükürüğü alerjisi hakkında bilgiler sunmaktır. Ayrıca kedi, köpek, koyun, keçi ve insandaki pire tükürüğü alerjisinin önemini ortaya koymaktır

Pire Tükürüğü

Pire tükürüğü diğer kan emici böceklerle ortak olarak, kan pıhtılaşması ve iltihap yollarıyla karışarak beslenme kalitesini arttıran karmaşık bir karışım maddesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Beslenme işlemi esnasında, yetişkin pire ağız parçalarını epidermis yoluyla ekler, burada epifarenks adı verilen bir tüp kıllara nüfuz eder ve kan pire tarafından emilir (Hobi ve ark., 2011). Antikoagulanlar kanın çekilmesine yardım eder ve kan penetrasyon işlemi cilde ait dokuyu yumuşatan ve yayan tükürük bileşenleri tarafından desteklenir. Pire tükürüğündeki proteinler ve histamin benzeri bileşikler arasında 15 kadar fraksiyon, kromatografi ile tanımlanabilir (Frank ve ark. 1998, Lee ve ark. 1999). Tükürük apiraz enzimleri hematofagöz böceklerde, kedi ve sığan pireleri dahil olmak üzere her yerde bulunur; bu enzimler ATP ve ADP'yi kalsiyum⁺² ve magnezyum²⁺ bulunduğunda hidrofilize eder ve

beslenme tarafında ADP kaynaklı trombositagresyonunu önleyebilir (Ribeiro ve ark. 1990; Andersen ark. 2007).

Pire Tükürüğünün Alerjik olma Durumu

Pire tükürüğü hassas bölgelerde alerjik bir role sahip olup ve patolojik etkilere neden olur. Önceki veriler pire alerjisinin dermalkollojene ile ilgili bir nedenden kaynaklandığını öne sürerken, pire saldırısı ve kedi köpeklerde intradermal testlerde gözlemlenen ani (kabarcık) tepkileri hesaba katılamazdı (Halliwell ve ark. 1989). Kedilerin yaşadığı yerle ilgili olarak bit tükürüğünün alerjenik bileşenleri hakkında ayrıntılı bir çalışma yoktur. Diğer türlerdeki çalışmalar genel konsepti göstermektedir, ancak daha sonraki araştırmalardan kedilere özgü olduğu varsayılmaz. En iyi teşhisleri geliştirmek ve kediler için pirespesifik immünoterapi reaktifleri üretmek için bu özellik üzerine çalışmalara ihtiyaç vardır (Jin ve ark. 2010). Pire tükürüğündeki kompleks karışım nedeniyle duyarlı kedi popülasyonlarında aşırı duyarlılık reaksiyonlarında çeşitli alerjenler önemli olacaktır. 0 ve 12-8 kDa'lık moleküler ağırlıklar, köpek tükürük bezi bölümlerinde potansiyel alerjenler olarak tanımlanmıştır (Lee ve ark. 1999). Canlı pirelere maruz kalan köpeklerin sonuçlarına dayalı olarak pirelere karşı aşırı duyarlı olduğu kabul edilen 9 köpek üzerinde yapılan bir araştırmada, intradermal test sırasında 3'ü 0kDa proteinine, 5'i 12-8kDa fraksiyonuna ve biri her iki parçaya da yanıt vermiştir. Canlı pirelere yanıt vermeyen köpekler, bu fraksiyonlarla intradermal teste yanıt vermedi (Lee ve ark. 1999). Frank bölümlerinin 12, 18 ve 2kDa'nın deneysel olarak pire duyarlı köpeklerde intradermal testlere sıklıkla

pozitif yanıtlar indüklediği rapor edilmiştir (Frank ve ark. 1998). 12 ve 18 kDa proteinleri, E. coli'de klonlanmıştır ve rekombinant proteinlerin, duyarlılaştırılmış köpeklerde alerjenik özelliklerini koruduğu gösterilmiştir. Daha ileri çalışmalar, rekombinant 18kDa proteininin (daha sonra rCte f 1 olarak bilinir) bakulovirüs vektörleri kullanılarak maya (pichia pastoris) ve böcek hücrelerinde tamamen aktif, doğru şekilde gösterilmiş ve tamamen işlenmiş bir biçimde ifade edildiği ortaya konulmuştur (McDermott ve ark. 2000) Ctef 1'in işlevi iyi bilinmemektedir çünkü büyük veri tabanlarındaki protein ve DNA dizilerine benzerliği yoktur. Yakın zamanda bu protein (şimdi FSA 1 olarak bilinir) bir E. coli sistemindeki orijinal DNA dizisinden klonlandı ve eksprese edildi ve duyarlı laboratuvar kedilerinde (Jin J) gelişmiş klinik belirtileri ve alerjik reaksiyonları artırmak için deneysel bir klonlanmış DNA aşısı protokolünde kullanıldı (Jin ve ark. 2010). Bu çalışmalar, FSA1'in köpeklerde ve kedilerde önemli bir alerjen olduğunu, ancak bir popülasyonda pire tükürüğünün aşırı duyarlılık etkilerinde bu ve diğer alerjenik bileşenlerin önemini göstermektedir. Daha büyük doğal olarak duyarlı kedilerin tanımlanması gerekmektedir. Doğal olarak duyarlı hayvanların, muhtemelen pirelere daha uzun süre maruz kalması ve evcil vücuttaki genetik varyasyon nedeniyle laboratuvar hayvanlarına göre daha geniş bir alerjik belirtiler yelpazesine tepki gösterebildiği gösterilmiştir (Frank ve ark. 1998, McDermott ve ark. 2000).

Kedilerde Ve Diğer Türlerde Pire Tükürüğüne Karşı Bağışıklık Tepkileri

Klasik olarak ektoparazitlere karşı konak tepkisi olarak sınıflandırılabilir (Hobi ve ark. 2011). Histamin benzeri maddelerin zehir veya tükürükteki doğrudan etkisine bağlı olarak histamin; (Frank ve ark. 1998) böcek salgılarındaki proteolitik veya sitolitik etkilerden dolayı enzimatik özelliklere sahiptir; (Lee ve ark. 1999) aşırı duyarlılık veya alerji; (Cheeseman ve ark. 1998) immün boyama ve duyarsızlık (Gaafar ve ark. 1996). Pire ısırığının derisinin dikkatli bir şekilde incelenmesi, duyarlı olmayan bireylerde travmayı ve histamin veya enzimlerin etkilerini yansıtabilen küçük kırmızı bir işaret ortaya çıkarır. Veteriner dermatologlar için aşırı duyarlılık ve kalıcı bağışıklık reaksiyonları daha büyük önem taşımaktadır. FAD'nin immünofilogenetik mekanizmaları çeşitlidir ve türler arasında farklılık gösterir (Gaafar ve ark. 1996).

Kediler

Kedilerdeki pire immünopatojeni hakkında daha az veri bulunmaktadır. Az sayıda kedi ile yapılan bir çalışmada Colombini ve ark. aralıklı pire maruziyetinin, anti-IgE antikorları, pire tükürüğü için serolojik ve intradermal testler ile değerlendirildiği üzere, pire duyarlılığı geliştirmeye pozitif veya negatif bir eğilimi olmadığı sonucuna varmıştır (Colombini S ve ark. 2001). Başka bir çalışmada, yavru kedilerin pirelere erken maruz kalması, sürekli pire maruziyetinin ardından daha sonra hassasiyet geliştirme olasılığını etkilemedi

(Kunkle GA ve ark. 2003). 16 ila 43 yaşları arasındaki sürekli pireye maruz kalma, 16 kedide canlı pire değerlendirilmesini takiben acil reaktivitenin gelişmesine ve sekiz kedide gecikmeli reaksiyona neden olurken IgE vasıtasıyla hassaslaştırma ile daha az sayıda kedi intradermal veya serolojik testler tarafından tespit edildi. Son zamanlarda, Jin ve ark. her hafta yaklaşık 3 günlük bir periyotta dört pire maruziyetiyle 18 kedide aşırı duyarlılık sonucunu ortaya çıkarmışlardır; uygulamadan 23 gün sonra nitenpyram ile oral tedaviyle pireler çıkarılmıştır (Jin J ve ark. 2010).). Duyarlılaştırılmış kedilerde ani intradermal test reaktivitesinin, piremaruziyetinin 4.döngüsünden sonra 90 gün sonrada devam ettiği rapor edildi. Pire maruziyetini takiben klinik sonuç ile bu çalışmaların ikisinde (12) intradermal ve serolojik testin sonucu arasında net bir kolerasyon eksikliği vardır (Colombini ve ark. 2001).

Sonraki çalışmalarda (Bond ve ark. 2006), canlı pire değerlendirmesi, kedilerde pire hassasiyetini değerlendirmek için altın standard olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalar aynı zamanda kedilerdeki aşırı duyarlı pire tükürüğünün ani veya gecikmiş aşırı duyarlı yanıtlarını veya her ikisinde yansıtılabileceğini açıkça göstermektedir. Hem klinik hemde deneysel araştırmalar, kedilerin pire tükürüğü bileşenlerine ani ve gecikmiş duyarlılık tepkileri geliştirebileceğini göstermiştir. Kedilerde alerjik duyarlılığı arttıran faktörleri aydınlatmak ve ana alerjenleri moleküler seviyede tanımlamak için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır, böylece teşhis ve immünoprofilaksi için reaktifler klinik kullanım için geliştirilebilir ve optimize edilebilir.

Koyun ve Keçiler

Bitler veya pireler; Memelilerin, kümes hayvanlarının, sürüngenlerin ve insanların sağlığını etkileyebilen kan emici eklembacaklılardır. Keçiler sıklıkla pire (*Ctenocephalides felis orientis*) tarafından yaralanır. Konakları farklı olmakla birlikte, *C. canis* (Kilonzo ve Khama, 1989), *C. felis* (Yeruham ve ark. 1996), *C. felis Strongylus* (Kaal ve ark. 2006) ve *Pulex tahriş edici* (Christodoulopoulos ve Theodoropoulos 2003), birçok pire türünde zararlı potansiyel gözlenmiştir. Şiddetli pire istilası çocuklarda önemli anemi ve ölüme neden olur. Kalal et al. (2006) yaptıkları bir çalışmada 35 çocuğun pireden öldüğünü ve ölüm oranının %6.21 olduğunu bulmuşlardır. Hayvanlarda ölüme ek olarak kansızlık, saç dökülmesi, saç dökülmesi, aşırı güçsüzlük ve ön ve arka ayaklarda aşırı boynuzlanma görülür. Fagbemi (1982), Batı Afrika'da *Ctenocephalides felis Strongylus*'un neden olduğu keçi ölümlerinin olduğunu bildirirken, Yeruham ve ark. (1999) İsrail'de yaptıkları bir çalışmada kuzularda ve çocuklarda ölüm nedeninin *C. Felis*'ten kaynaklandığını belirlediler. Benzer şekilde Yakhchali ve Hosseine (2006) genç keçilerde ölüm nedeninin başta *C. felis* olmak üzere dış parazitlerden kaynaklandığını bildirmiştir. Yetiştiriciler, pire ile savaşırken de enfekte olduklarını söylüyorlar. Bir pire tarafından ısırılan veya enfeksiyonu olan bir kişide, ısırık bölgesinde kızarıklık, kaşıntı ve anormal pullu bir yapı görülebilir. Yunanistan'da yaptıkları bir çalışmada, süt keçilerinin sağım ve beslenme sırasında pire bulaştığını tespit ettiler. Pireli keçilerde kaşıntılı, kırmızı ve pullu yapılar gözlenmiştir Hayvanlarda veya

sürülerde pire görünümü çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Hayvanlarda pirenin klinik belirtilerini indüklemeye etkili olduğu düşünülen faktörler şunlardır; pire prevalansı, hayvanlarda pire istilasının süresi ve ikincil enfeksiyonlara veya diğer deri hastalıklarına karşı aşırı duyarlılık. Diğer bir deyişle, alerjik olmayan hayvanlarda duyarlılık derecesi çok düşük olabilir veya neredeyse hiç olmayabilir. Bağışıklık sistemi geliştirmiş veya pire salgılarına alerjisi olan evcil hayvanlarda kaşıntı, saç dökülmesi, deride kabarma, ara sıra kızarıklık ve pullu yaralar görülebilir. Islak veya nemli cilt, sırt bölgesindeki en tipik semptomdur. Lezyonlar arka bacaklara ve karına kadar uzanabilir. Deriden ikincil dermatit ve yağ salgılanması çok yaygın sonuçlardır. Kronik durumlarda cilt kalınlığında artış, aşırı keratinizasyon olur, bu da cildin sertleşmesine ve kalınlaşmasına neden olur. Ayrıca vücutta özellikle çok genç ve yaşlı hayvanlarda pire bulunması kansızlığa neden olur(Kandemir ve ark. 2019).

İnsanlar

Kanatsız pireler Siphonaptera grubuna ait böceklerdir. İnsanlarda pulex tahriş edici çeşitli alerjik reaksiyonlara neden zararlıdırlar. Pulex irritans kan emmek, ara konakçı olarak, yol göstererek çeşitli alerjik reaksiyonlara neden zararlıdırlar. Evrimleri sırasında yumurtalar, larvalar, krizalitler (kozalar) ve yetişkinlik dönemleri vardır.Yetişkin pirelerin vücutları bir tarafa yassıdır. Bu da kılların arasında hızlı hareket etmesine izin verir. Boyunları yok. Başlarını sağa sola çeviremezler. Çip geri bacak kasları çok güçlü dans edebilirler. Doğumları için kan emmek zorundadırlar. Uygun sıcaklık ve nem Bu

durumda larvalar yumurtaların içinde gelişir. Larva organik yapısı ile çevrede büyümek için beslenirler. Beklemek Hymenolepis nana, Hymenolepis diminuta gibi Helmint yumurtalarını ağızdan alırlar. Yumurtalar pire bağırsağında açılır pire vücudunda kalan onkosfer, sisticersins oluşturmak. vücudunda sistiserkoz olan pire yanlışlıkla yemek ve Olgun H. nana, H. diminuta, içeceklerle yutulduktan sonra insan ince bağırsağında olgun formunda. Burada pire ara konak görevi görür. Xenopsylla, kemirgen piresi keopis (X. cheopis), insanlık tarihi boyunca Pandemiye neden olan vebanın etken maddesi Yersinia veba vektörü. endemik tifüs Rickettsia typhi'yi ileten vektör piredir. Pireler, ölmekte olan veya ölmekte olan konakçılarını hızla terk eder onlar yapar. Bu da hastalığın hızla yayılmasına neden olur. ulaşmış. Düşük konak özgüllüğüne sahip mikrodiziler Herhangi bir canlıya saldırabilir ve kan emebilirler. pire kanı aynı zamanda sindirim sistemi tarafından fazla kanın emilmesi tipik pireleri insan iç çamaşırına atarlar Benek oluşumuna neden olurlar. Pirenin ısırıldığı yerde kaşıntıya neden olur Lokal alerjik pire dermatitisine (Pulicosis) sebep olmaktadır. Etken fazla sayıda ise enfestasyon daha şiddetli olmaktadır (Mehmet Açıköz ve ark. 2017).

Köpekler

Kedi ve köpeklerdeki kaşıntının en önemli sebepleri ektoparazitler, alerjik reaksiyonlar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlardır. Özellikle pirelerin kan emmeleri esnasında verdikleri tükrük salgıları köpeklerde alerjik dermatitise sebep olurlar (Çakmak 2015). Ektoparazitler vektör

kaynaklı enfeksiyonlarda rol oynadığı için insanlar açısından da önem teşkil etmektedir (Akküçük ve ark. 2019).

Koruma Ve Kontrol

Köpek ve Kedide: Pire Kontrolünün Önemi Alerjik köpek ve kedilerin pire tükürük antijenlerine maruz kaldıklarında aşırı duyarlılık reaksiyonlarına eğilimli olduklarına dair kanıtlar vardır. Bu nedenle AD'li tüm kedi ve köpekler yıl boyunca pire önleyici ürünlerle tedavi edilmelidir. Pire istilasını ve pire atopik dermatitini tanımlayın ve bunların alerjik alevlenmeler için potansiyel tetikleyiciler olduğu düşünülür. Köpeklerde ve kedilerde Alzheimer alevlenmelerinin bilinen mevcut kaynakları pireler, gıda alerjenleri ve çevresel alerjenlerdir (örneğin, toz akarları, polen). AD'nin akut alevlenmeleri durumunda, özellikle pire istilasının endemik olduğu bölgelerde, doktorlar öncelikle pirelerin kötüleşen semptomlara neden olup olmadığını doğrulamalıdır. Aynı şekilde evcil hayvan sahiplerine de kedi ve köpeklerin son derece hassas olduğu bilinen yiyecekleri tüketimleri sorulmalıdır (Türk 2019).

Koyun ve Keçide: Sürü yönetiminin ve yoğun çiftçiliğin iyi olmadığı işletmelerde pire sorununun nispeten daha fazla olduğu söylenmektedir. Özellikle yüksek sıcaklık ve nemli ortamlardaki çiftliklerde, gübre ve ahır yönetim koşullarında pirelerin varlığı veya sebep oldukları zararlar önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Pire yumurtaları ve larvaları, dışkıların günlük olarak temizlenmediği ancak birikerek yaklaşık 3 cm kalınlığa ulaştığı işletmelerde daha sık görülmektedir. Bu

nedenle koyun ve keçi çiftliklerinde gübre yönetimine özel dikkat gösterilmelidir. Hayvancılık işletmelerinde gözden kaçan veya yeterince önemslenmeyen bir diğer konu ise pire gibi dış parazitlerin insanlara verdiği zarardır (Sezer ve ark. 2021).

İnsanlarda, araştırmalara göre pirelerin insanlara verdiği zarar %3 ile %10 arasında değişmekle birlikte zarar daha az gözlenirken Tanzanya, Etiyopya ve Nijerya gibi ülkelerde %10'lara kadar çıkabilmektedir. Bunun nedeni, düşük moleküler ağırlıklı antikoagülanların salgılanmasının eşlik ettiği pire ısırıklarına karşı zayıf bir yanıtıdır. Orta derecede kaşıntılı veya şişmiş cilt de pire istilasının ilk belirtisi olarak kabul edilir. Ülkemizde pirelerin kontrolünde ve yok edilmesinde çeşitli kimyasal veya kimyasal olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemin hayvanlara ve çevreye zarar vermemesi, çevre dostu olması önemlidir (Sezer ve ark. 2021).

Sonuç

Yapılan araştırmalara göre ektoparazitlere bağlı gerçekleşen allerji türleri ile ilgili bir takım kaynaklara ulaşmak mümkündür. Fakat pire tükürüğü allerjisi ve kedi, köpek, koyun-keçi ve insanda oluşan bu tepkiyi veren literatür nadirdir. Bu kaynağın bu açığı kapatacağı kaçınılmaz bir gerçektir.

Kaynaklar

- Acıöz, M., Aydın, M. F. (2020). Türkiye'nin Muğla ili Datça ilçesinde sahipli köpeklerde pire enfestasyonları. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 31(1), 70-74.
- Akküçük, Ş., Kaya, Ö. M., Karagöz, M., Zerek, A., ve Yaman, M. (2019). Antakya Hayvan Barınağındaki Kedi ve Köpeklerde Bit ve Pire Enfestasyonları. *Van Veterinary Journal*, 30(1), 37-40.
- Andersen JF, Hinnebusch BJ, Lucas DA, et al. An insight into the sialome of the oriental rat flea, *Xenopsylla cheopis* (Rots). *BMC Genomics* 2007; 8: 102.
- Aydın MF, Balkaya İ, Aktaş M, Dumanlı N. (2011). Erzurum İlinde Üç Kırmızı Tilkide (*Vulpes vulpes*) Kene (Ixodoidea) ve Pire (Siphonaptera) Türleri. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 35(2), 110-
- Aydın MF, Dumanlı N. (2016) Köpek ve Kedilerde Görülen Parazit Hastalıkları-Pire Enfestasyonları. Özcel MA. ed. *Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları, Türkiye Parazitoloji Derneği, META Basım, İzmir.* s.1290-1294.
- Bond R, Hutchinson MJ, Loeffler A. Serological, intradermal and live flea challenge tests in the assessment of hypersensitivity to flea antigens in cats (*Felis domesticus*). *Parasitology Research* 2006; 99: 392–397.
- Cheeseman MT, Bates PA, Crampton JM. Preliminary characterisation of esterase and platelet-activating factor (PAF)-acetylhydrolase activities from cat flea (*Ctenocephalides felis*) salivary glands. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 2001; 31: 157–164.
- Cheeseman MT. Characterization of apyrase activity from the salivary glands of the cat flea *Ctenocephalides felis*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 1998; 28: 1025–1030.5.
- Colombini S, Hodgins EC, Foil CS, et al. Induction of feline flea allergy dermatitis and the incidence and histopathological characteristics of concurrent indolent lip ulcers. *Veterinary Dermatology* 2001; 12: 155–161.
- Coşkun G, Çetin H. (2018). Kış aylarında evcil kedi ve köpeklerdeki pire (Siphonaptera: Pulicidae) enfestasyonları ile ilgili Antalya, Türkiye'den Bir Araştırma. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 42(4), 277-280.
- Frank GR, Hunter SW, Stieglers GL, et al. Salivary allergens of *Ctenocephalides felis*: collection, purification and evaluation by intradermal skin testing in dogs. In: Kwochka KW, Willemse T, von Tscharner C, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, Vol. 3. Oxford: Butterworth Heinemann, 1998: 201–212.
- Gaafar SM. Pathogenesis of ectoparasites. In: Soulsby EJJ, ed. *Biology of Parasites*. New York: Academic Press, 1966: 229–236.
- Halliwell REW. Managing flea allergy dermatitis 3. *Veterinary Medicine/Small Animal Clinician* 1984; 79: 1273–1278.
- Hobi S, Linek M, Marignac G (2011). Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicentre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. *Veterinary Dermatology*; 22: 406–413.

- Jin J, Ding Z, Meng F, et al. An immunotherapeutic treatment against flea allergy dermatitis in cats by co-immunization of DNA and protein vaccines. *Vaccine* 2010; 28: 1997–2004.7
- Kandemir Ç., Taşkın, T., Koşum, N., & Cemal, Ü. N. (2019). Keçi ve Koyun Yetiştiriciliğinde Pirenin Önemi ve Mücadele Şekilleri. *Hayvansal Üretim*, 60(1), 75-88.
- Kunkle GA, McCall CA, Stedman KE, et al. Pilot study to assess the effects of early flea exposure on the development of flea hypersensitivity in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2003; 5: 287–294.
- Lee SE, Johnstone IP, Lee RP, et al. Putative salivary allergens of the cat flea, *Ctenocephalides felis felis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1999; 69: 229–237.
- McDermott MJ, Weber E, Hunter S, et al. Identification, cloning, and characterization of a major cat flea salivary allergen (Cte f 1). *Molecular Immunology* 2000; 37: 361–375.
- Ribeiro JM, Vaughan JA, Azad AF. Characterization of the salivary apyrase activity of three rodent flea species. *Comparative Biochemistry and Physiology B* 1990; 95: 215–219.
- Sezer, S., Kandemir, Ç., Akgül, G., Bilen, E. K., Cemal, U. N., & Taşkın, T. (2021). Uşak İli küçükbaş hayvancılık işletmelerinde pire zararlarını belirlemeye yönelik bir ön çalışma. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 58(3), 431-443.
- Türk, Ç. (2019). Atopik dermatitli köpeklerde alerjen spesifik in vitro IgE analizleri (Master's thesis, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

BÖLÜM 2

KÖK HÜCRELER ve GLUTATYON-S-TRANSFERAZ ENZİMİN KANSERLİ HÜCRELER ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Öğr. Gör. Ercan OĞUZ¹, Doç. Dr. Fikret TÜRKAN²,
Prof. Dr. Mehmet Hakkı ALMA³

¹ Lecturer Ercan OĞUZ, Iğdır University, Vocational School of Health, Department of Medical Services and Techniques, Environmental Health Program, Iğdir, Turkey, ercanoguz9005@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8737-9986

² Iğdır University, Turkey, fikret.turkan@gmail.com, Orcid: 0000-0002-0538-3157

³ Iğdır University Iğdir, Turkey, mhakki.alma@igdir.edu.tr, Orcid: 0000-0001-6323-7230

GİRİŞ

Canlı doku ve organlarında çeşitli şekillerde çoğalabilen, ihtiyaca göre farklılaşabilen ve başka doku hücrelerine dönüşen ve kendini yenileyebilen hücreler ‘Kök Hücre’ adını alır. Kök hücreler; hem emrionik hem de emrionik olmayan hücrelerden elde edilebilir. Emrionik olmayan kök hücreler plasentadan, yağ dokudan, kemik iliğinden, kadavra gibi birçok organda yer almaktadır. Ayrıca biyoteknolojinin gelişmesiyle son zamanlarda hücre farklılaştırması ile bir hücrenin kök hücre haline dönüştürerek kök hücre sağlanabilmektedir. Biyomühendislik, doku mühendisliği, tıp ile veteriner hekimlik alanların kök hücrelere olan ilgisi gün geçtikçe artmaktadır.

Mezenkimal kök hücreleri uygun ve ekonomik bir şekilde üretilmesi halinde istenilen kök hücrelere dönüştürülerek canlıların tedavisinde mümkün olacaktır.

Glutasyon S-transferazları (GST), detoksifikasyon enzimlerinin ana grubunu temsil eder. Tüm ökaryotik türler, her biri farklı katalitik ve katalitik olmayan bağlanma özellikleri sergileyen çoklu sitozolik ve zara bağlı GST izoenzimlerine sahiptir: sitozolik enzimler en az beş uzaktan ilişkili gen ailesi tarafından kodlanır (sınıf alfa, mu, pi, sigma, ve teta GST), zara bağlı enzimler, mikrozomal GST ve lökotrien C, sentetaz, tek genler tarafından kodlanır ve her ikisi de çözünür GST'den ayrı olarak ortaya çıkmıştır. Kanıtlar, GST ekspresyon seviyesinin, hücrelerin geniş bir toksik kimyasal yelpazesine duyarlılığını belirlemede çok önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. GST

izoenzimlerinin transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel düzenleme mekanizmalarının bir açıklaması, spesifik zararlı kimyasallara karşı direnci modüle edebilen faktörlerin tanımlanmasına izin vermek için sağlanmıştır. En bol bulunan memeli GST'si alfa, mu ve pi sınıfı enzimlerdir ve bunların düzenlenmesi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu ailelerin biyolojik kontrolü, cinsiyet, yaş, doku, tür ve tümöre özgü ifade kalıpları sergiledikleri için karmaşıktır(Hayes ve Pulford,1995).

Glutasyon (GSH), hücrelerdeki başlıca protein olmayan tiyoldür ve glutasyon S-transferazları (GST) içeren birçok tipte konjugasyon reaksiyonu için bir kofaktördür. GST'nin ilaç metabolizmasındaki tanımlanmış rolü nedeniyle, bir tümör belirteci olarak veya ilaç direncinde GST'nin yüksek ekspresyonu otomatik olarak detoksifikasyonla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, GSH çoğunlukla pasif bir hücresel nükleofilik kükürt kaynağı olarak görülmüştür. Böylece stres yanıtı, proliferasyon ve apoptozun hücresel yollarının ayrılmaz bir belirleyicisi olarak GST için yeni, katalitik olmayan bir görevi mevcuttur (Tew ve Ronai,1999).

Kök Hücre

Kök hücre, bir canlının vücudunda sürekli bölünüp çoğalabilen, kendisini yenileyebilme kapasitesine sahip ve farklı hücre tiplerine dönüşebilen hücreler kök hücre olarak adlandırılır. İnsan vücudunda yer alan doku ve organ hücrelerinde bölünme gerçekleşince yine kendileri gibi hücreler meydana gelmektedir. Örneğin; akciğer, karaciğer, cilt gibi hücrelerin görevleri belli oldukları için bölünürken

kendilerine benzer hücreler oluştururlar. Fakat kök hücrelerin böyle bir amacı yoktur. Çünkü gelen sinyallere göre kendilerinden farklı bir hücreye dönüşebilirler (Şahin ve ark., 2005). Bu sinyaller genlerde ve dış ortamdan alınarak istenilen hücreler elde edilir. Vücutta meydana gelen bir hasar ya da hücre ölümlerinde kök hücreler ihtiyaç duyulan hücreye dönüşüm sağlarlar.

Kök Hücrelerin Özellikleri

Bir hücrenin kök hücre olarak tanımlanmak için 5 farklı ölçüt bulunmaktadır.

- Uzun bir süre bölünebilen kök hücreler, kendilerini yenileme yeteneğine sahipler. Kromozomların ucunda yer alan telomer olarak adlandırılan ve uzun süre hücrelerin bölünmesini belirleyen faktörlerden biri, binlerce kez tekrarlayan kısa DNA tekrar dizileridir. Telomerler kromozomların yapısal bütünlüğünü korumak için diğer kromozom uçlarını birbirleriyle kaynaşmasını ve kromozom uçların parçalamasını engeller.
- Kök hücreler özelleşmiş hücrelere kaynak oluşturabilir fakat özelleşmiş hücrelere dönüşemez
- Kök hücreler, birden çok hücre çeşidine dönüşebilir ve özelleşmemiş hücrelere kaynak olabilir.
- Kök hücreler, hasar gören dokuya nakil işlemlerden sonra kaynak dokuya fonksiyonel olarak tekrar çoğaltabilirler.

Örnek olarak karaciğer öncüllerinde, sinir ve hematopoetik kök hücrelerinde gözlemlenmiştir.

- İn vivo koşullarında doku hasarı olmazsa bile kök hücreler, farklılaşmamış nesillere katkı sağlayabilirler(Karavaşin, 2012).

Kök Hücre Tipleri

Totipotent Kök hücreler

Oyum ile spermin bir araya gelerek oluşan zigot, vücudumuzda bulunan tüm hücrelere dönüşme potansiyeli mevcuttur. Tek başına organizmayı oluşturabilecek güce ve genetik bilgiye sahip bu ilk embriyonel hücre “totipotent” olarak nitelendirilir. Totipotent özellik, döllenmişyumurta hücresinin bölünmesiyle meydana gelen blastomer hücrelerin tümü için geçerlidir(Morgani, 2013). Ayrıca bu kök hücreler tüm dokulara farklılaşabilme ve plasental yapılara dönüşebilme özelliklere sahip olmasından dolayı erken embriyonik periyotta canlıyı tekrar meydana getirme yeteneğine sahiptir. Hücre gelişimin ileri dönemlerinde totipotent kök hücreler pluripotent kök hücrelere farklılaşabilirler(Çerçi, 2019).

Pluripotent Kök Hücreler

Döllenme sonrası preimplantasyon 5. günden oluşan blastosist fazındaki hücreler blastosist denilen küresel bir durum alır. Blastosist hücreler, blastosöl, trofoblast ve iç hücre yumağı olmak üç yapıdan meydana gelmiştir. Blastosist hücreleri

kürenin içindeki hücreler vücuttaki tüm hücelere dönüşebilecek potansiyele sahip olmalarına rağmen, artık tek başlarına tüm organizmayı oluşturacak güce sahip değillerdir. İşte bu tür hücelere pluripotent hücre denir ve bu hücreler bilinen yaklaşık 200 hücre çeşidine dönüşebilme yeteneğine sahiptir (Çerçi, 2019).

Multipotent Kök Hücreler

Multipotent kök hücreler özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilen, embriyonik gelişimin sonraki aşamasına ait hücrelerdir ve erişkin kök hücreler haline gelmektedirler. Bu kök hücreler beşerde embriyo gövdesinde 16. Günden itibaren ve entrauterin evrede 4. ayı da kapsayacak şekilde birçok organa has çeşitli hücelere ve bütün kan hücelere dönüşebilen kök hücrelerdir (Friedenstein ve ark., 1976). Multipotent kök hücreler (MKH) birbirine yakın hücre öbeklerine dönüşen ve erişkin fertlerin dokularında bulunan sadece bir germ yaprağına ait hücrelerdir (Erdost ve Çerçi, 2018).

GLUTATYON S –TRANSFERAZ ENZİMİ

Glutatyon S -transferazlar (GST'ler), glutatyona konjugasyon yoluyla bir dizi ksenobiyotik bileşiğin detoksifikasyonunda yer alan bir sitozolik enzim ailesidir. Enzimler, türden bağımsız ailelerde gruplandırılmış homo ve heterodimerlerden oluşmaktadır (Kilty ve ark., 1998)

Glutatyon S-transferaz (GST), zehirli maddelerin detoksifikasyonunda katalizör (kimyasal reaksiyona yardımcı olan bir bileşik) olarak hayati

rolü olan bir enzim ailesidir. GST, bir organizmaya giren çeşitli maddelerin veya in vivo üretilen benzer maddelerin indirgenmiş tipte glutatyon ile konjugasyonunu (reaksiyonunu) katalize eden detoksikleştirici bir enzim olarak bilinir. Substratların çoğu, in vivo protein veya nükleik asit ile hastalıklı bir duruma (örneğin, karsinogenez) bir değişikliğe neden olmak için reaksiyona girer, ancak bu substratların reaktivitesi, daha suda çözünür ürünlere dönüştürülmek ve metabolize edilmek üzere bahsedilen konjugasyon ile nötralize edilir. Karaciğer vb. ve nihayet vücuttan atılır. GST, memeliler de dahil olmak üzere çeşitli canlı türlerinde bulunur ve özellikle karaciğer, dalak, böbrek, akciğer, beyin, iskelet kasları, plasenta ve ince bağırsakta önemli miktarlarda bulunur ve ayrıca deride, kırmızı kanda bulunur. Hücre ve beyaz kan hücresi, miktar olarak çok küçük olsa da. GST genellikle çeşitli enzim türlerini içerir ve sadece türlere değil aynı zamanda iç organ ve dokulara da özgüdür.

Glutatyon transferazları (EC 2.5.1.18) glutatyon konjugasyonunu elektrofilik bileşiklere katalize eder, esas olarak biyotransformasyon yoluyla ekzojen ksenobiyotiklerden üretilir ancak aynı zamanda endojen maddelerden de ortaya çıkabilir. Glutatyon konjugasyon reaksiyonu, en önemli detoksikasyon proseslerinden biri olan merkapturik asit yolunun ilk adımıdır. İkinci adım, γ -glutamiltransferaz tarafından katalize edilir. Bu konjugasyon reaksiyonuna ek olarak, enzimin bazı formları ketosteroidlere ve glutatyon peroksidaza karşı izomeraz aktivitesi sergiler. Lipit ve nükleik asit hidroperoksitlere karşı aktivite ve ayrıca bağlayıcı (taşıyıcı) proteinler olarak işlev

görür. Birkaç istisna dışında, GST'ler 1-kloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) karşı konjugasyon aktivitesi sergiler. GST'nin birçok moleküler formu, çeşitli türlerde çeşitli organlardan tanımlanmıştır. Mikrozomal ve mitokondriyal formlar bilinmesine rağmen, çoğu sitozolde homodimerler veya heterodimerler olarak lokalizedir. Her form bir izoelektrik nokta , alt birim moleküler ağırlık (23.500–7.000), immünolojik özellikler ve amino asit dizisi ile tanımlanabilir.

Glutasyon transferazlar (GST'ler) aerobik organizmalarda her yerde bulunur. İlk olarak 1961'de ilaçların detoksifikasyonunda rol oynadıkları varsayıldığı hayvanlarda keşfedildiler (Both ve diğerleri, 1961). Memelilerde detoksifikasyon ve ilaca direnç yollarındaki merkezi rolleri artık belirlenmiştir, ancak sürekli olarak bu karmaşık enzim ailesine ek işlevler atfedilmektedir. Örneğin, GST'ler oksidatif stres yanıtlarında önemli araçlardır, prostaglandinlerin sentezinde yer alırlar ve hücre içi taşımayı kolaylaştırırlar. hidrofobik bileşiklerden oluşur. Memeli GST'leri, kanser epidemiyolojisi ve tedavisindeki rolleri nedeniyle özellikle iyi çalışılmıştır. Birkaç GST, çevresel kaynaklı kanserojenleri metabolize edebilir ve bu genlerdeki polimorfizmler kanser riski ile bağlantılıdır. Ek olarak, tümör hücrelerinde GST'lerin aşırı ekspresyonu ilaç direncine katkıda bulunabilir (Landi, 2000).

GST'lerin büyük çoğunluğu, tipik moleküler kütleleri yaklaşık 50 kDa olan sitozolik dimerik proteinlerdir. Memelilerde ve böceklerde sitozolik GST'lerle çok uzaktan ilişkili olan trimerik mikrozomal GST'lerin küçük bir alt kümesi meydana gelir. Çoğu organizma, hem

spesifik hem de örtüşen substrat tercihlerine sahip çoklu GST formları içerir.

1985'te, GST'ler, çim kurtları, daha büyük balmumu güvesi , karasinek ve Amerikan hamamböceği dahil olmak üzere yalnızca sınırlı sayıda böcek türünde tanımlanmıştır (Mannervik, 1985). Bu enzim ailesinin birçok farklı insektisit direncindeki önemi gösterilmiş ve bireysel böceklerde çok sayıda form olduğu bilinmektedir. GST'lerin şu anda 30'dan fazla farklı böcek türünde çalışılmış olması, bu enzim ailesinin öneminin kanıtıdır. Bu derleme, böceklerdeki GST ailesinin çeşitliliğini açıklamakta ve bu karmaşık enzim ailesinin çeşitli işlevlerini vurgulamaktadır.

KANSER OLUŞUMU ve KANSERLİ HÜCRELERLE MÜCADELE YÖNTEMLERİ

Kanserli tümörler, normal dokuda olduğu gibi artık kontrol edilmeyen hücre bölünmesi ile karakterize edilir. Kanser hücreleri artık hücre bölünmesini kontrol eden ve sınırlayan normal kontrol ve dengeleme sahip değil. Normal veya kanserli hücreler olsun, hücre bölünmesi süreci hücre döngüsünden geçer. Hücre döngüsü, dinlenme aşamasından aktif büyüme aşamalarına ve ardından mitoz bölünmesi gerçekleşir(Anonim, 2022).

Hücrelerin kontrolsüz bir şekilde artması, metastaz yapması ve hücrelere invazif bir özellik kazandıran öldürücü hastalık kanser olarak adlandırılır. Kanser, kalp-damar hastalıklarından sonra en fazla ölümcül etkiye sahip bir hastalıktır. Kanserli hücreler günümüzde farklı

yöntemlerle tedavi edilmesi amaçlanmıştır. Bu yöntemler, radyoterapi ve kemoterapinin farklı kombinasyonu şeklinde kanserli hücelere uygulanmıştır(Türker ve Kayaalp, 2002).

Antineoplastik ilaçların büyük bir oranı sitotoksik etkileriyle kanserli hücelerin büyüme ve çoğalmalarını engeller, durdurur ya da tamamen yok etmesine neden olurlar. Radikal olarak yapılan tedavilerde vücut içerisinde tek bir malign hücre kalmayacak şekilde kanserli hücelerin yok edilmesi mümkündür. Fakat mevcut ilaçların birkaç istisnası dışında bu ilaçlar her zaman böyle bir durum sağlanmayabilir. Antikanser ilaçların etkinliğini engelleyen faktörlerin en önemlisi, tümör hücelerin ilaçlara karşı hassasiyetin azalmasıdır, yani ilaca karşı direnç kazanmasıdır. Böyle bir durum göz önüne alındığında kanserli hüceler tedavi sonrası kendiliğinde de oluşabilirler direnç sağladıkları için de tekrar vücutta gelişebilirler(Tozkoparan ve Aytaç, 2007).

Kemoterapinin kanser hücelerini öldürme yeteneği, hücre bölünmesini durdurma yeteneğine bağlıdır. Genellikle kanser ilaçları, hücreye bölünmede kendini nasıl kopyalayacağını söyleyen RNA veya DNA'ya zarar vererek çalışır. Kanser hüceleri bölünemezlerse ölürler. Kanser hüceleri ne kadar hızlı bölünürse, kemoterapinin hüceleri öldürmesi ve tümörün küçülmesine neden olması o kadar olasıdır. Ayrıca hücre intiharına (kendi kendine ölüm veya apoptoz) neden olurlar. Kanser hücelerini yalnızca bölünürken öldüren kemoterapi ilaçlarına hücre döngüsüne özgü denir. Kanser hücelerini istirahat halindeyken öldüren kemoterapi ilaçlarına spesifik olmayan hücre döngüsü denir. Kemoterapinin zamanlaması, hücre tipine, bölünme hızına ve

belirli bir ilacın etkili olma olasılığına göre belirlenir. Bu nedenle kemoterapi genellikle döngüler halinde verilir. Kemoterapi, hızla bölünen hücreleri öldürmede en etkilidir. Ne yazık ki kemoterapi kanser hücreleri ile normal hücreler arasındaki farkı bilmiyor. Normal hücreler tekrar büyüyecek ve sağlıklı olacak, ancak bu arada yan etkiler ortaya çıkıyor. Kemoterapiden en çok etkilenen normal hücreler, kan hücreleri, ağız, mide ve bağırsaktaki hücreler ve saç kökleridir; düşük kan sayımı, ağız yaraları, mide bulantısı, ishal ve buna menzer etkilere sahip olmaktadır(corsten ve Shah, 2008).

30 yılı aşkın bir süredir kök hücreler kan ve bağışıklık sistemlerinin yenilenmesinde kullanılmaktadır. kanser hücreleri tarafından veya kanserin kemoterapi veya radyoterapi ile tedavisi sırasında normal hücreler de zarar görmektedir(reya ve ark., 2001). İmmün sistemi yeniden yapılandırmada kullanımlarından, kök hücrelerin katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Doku rejenerasyonu ve kanser tedavilerinde kemoterapi ve radyoterapi tedavi çeşitlerine daha etkin olmasından bilim insanlarını yeni bir alana pencereleri açmasını sağlamış oldu ve kanser için araştırma alanı ve gelecekteki olası tedavi yöntemleri geliştirme planları yapılmaya başlandı. Kök hücrelerin kanser tedavisinde kullanımları diğer tedavi yöntemlerine göre son zamanlarda hayli ilgi görmeye başlamaktadır(Li ve Neaves, 2006).

Toksik elektrofiller üreten antikanser ilaçların tiyol aracılı detoksifikasyonunun önemi birçok araştırmacının büyük ilgisini çekmiştir. Glutatyon S-transferazlar (GST), ilaca dirençli hücrelerin karakterize edilmesinde odak noktası haline gelmiştir. Glutatyon ve

GST inhibitörlerinin klinik öncesi ve klinik testlerini üretimi başlandı (Tew, 1994). GST'ler antikanser ilaçların tümü için değil, bazıları için ilaç yanıtının önemli belirleyicileridir. GST aşırı ekspresyonu ve direnç mekanizmaları arasındaki neden/sonuç ilişkilerinin değerlendirilmesinde dikkatli edilmesi gerekmektedir(Kulaksiz-Erkmen ve ark., 2013).

KAYNAKLAR

- Anonim. (2022) <https://chemocare.com/chemotherapy/what-is-chemotherapy/cancer-cells-chemotherapy.aspx>,
- Corsten, M. F. Shah, K. (2008). Therapeutic stem-cells for cancer treatment: hopes and hurdles in tactical warfare. *The lancet oncology*, 9(4), 376-384.
- Çerçi, E., Erdost, H. (2019). Kök Hücre. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14(2), 221-228.
- Erdost H., Çerçi E., (2018). Immunohistochemical localization of Ki67 antibody derived by adipose tissue, ISMSIT, 385-392.
- Friedenstein A., Gorskaja J., Kulagina N., (1976). Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs, *Exp Hematol*, 4, 267-274.
- Hayes, J. D., Pulford, D. J. (1995). The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance part I. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 30(6), 445-520.
- Karaşahin, T. (2012). Embriyonik kök hücreler. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1), 65-71.
- Kilty, C., Doyle, S., Hassett, B., Manning, F. (1998). Glutathione S-transferases as biomarkers of organ damage: applications of rodent and canine GST enzyme immunoassays. *Chemico-biological interactions*, 123-135.
- Kulaksız-Erkmen, G., Dalmızrak, O., Dincsoy-Tuna, G., Dogan, A., Oğus, I. H., & Ozer, N. (2013). Amitriptyline may have a supportive role in cancer treatment by inhibiting glutathione S-transferase pi (GST- π) and alpha (GST- α). *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28(1), 131-136.
- Li, L., Neaves, W. B. (2006). Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer research*, 66(9), 4553-4557.
- Morgani, S. M., Canham, M. A., Nichols, J., Sharov, A. A., Migueles, R. P., Ko, M. S., Brickman, J. M. (2013). Totipotent embryonic stem cells arise in ground-state culture conditions. *Cell reports*, 3(6), 1945-1957.
- Reya, T., Morrison, S. J., Clarke, M. F., Weissman, I. L. (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *nature*, 414(6859), 105-111.
- Şahin, F., Saydam, G., Omay, S. B. (2005). Kök hücre plastisitesi ve klinik pratikte kök hücre tedavisi. *Türk hematoloji-onkoloji dergisi*, 1(15), 48-56.
- Tew, K. D. (1994). Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer research*, 54(16), 4313-4320.
- Tew, K. D., Ronai, Z. E. (1999). GST function in drug and stress response. *Drug Resistance Updates*, 2(3), 143-147.
- Tozkoparan, B., Aytaç, S. P. (2007). Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon S-transferazlar. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (2), 139-164.
- Türker, F.A., Kayaalp, S.O., (2002). Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar (Eds), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara, Feryal Matbaacılık, 380-415.
- Van der Heyden, MA., Hescheler, J., Mummery, CL. (2003). Spotlight on stem cells-makes old hearts fresh. *Cardiovasc Res* 58(2):241-245.

BÖLÜM 3

KETEN TOHUMU: BİYOAKTİF BİLEŞENLERİ ve SAĞLIĞA FAYDALARI

Öğr. Gör. Dr. Mehmet Zeki KOÇAK^{1*}, Öğr. Gör. Ercan OĞUZ²

¹ Iğdır Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Iğdır, Türkiye, mehmetzekikocak@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8368-2478

² Iğdır Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Çevre Sağlığı Programı, Iğdır, Türkiye, ercanoguz9005@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8737-9986

*Sorumlu yazar: mehmetzekikocak@gmail.com

GİRİŞ

Dünyanın en eski kültürü yapılan bitkiler arasında olan keten bitkisi, uygarlığın başlangıcından itibaren önemli miktarda yetiştirildiği için ana ürün olarak kullanılmaktadır. Keten tohumu, Latince'de "çok yararlı" anlamına gelen, ekilebilen en eski bitkisel yağlı tohumlardan biri olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde ve dünyada ticari açıdan önemli sanayi bitkilerinden biri olan keten (*Linum usitatissimum* L.), 22 cins yaklaşık 300 türe sahip olan keten Linaceae familyasına ait olup dikotiledon yapıya sahip; otsu, tek yıllık ve kendine tozlaşan endüstri bitkisidir; ayrıca, keten ılıman bölgelerde yayılış gösteren ve (2n=30) kromozom sayılarına sahip diploit bir türdür (Öksüz ve ark., 2015; Choudhary ve ark., 2017a; Singh ve ark., 2017; Goudenhooff ve ark., 2018; Tchoumtchoua ve ark., 2019; Landoni ve ark., 2020; Talebi ve Matsyura, 2021; Saroha ve ark., 2021).

L. usitatissimum L.'da Linum Keltçe'de "iplik", "lin" ise Latince'de "en faydalı" anlamına olan "usitatissimum" kelimelerinin beraber kullanımı ile türemiş bir isimdir (Anurag ve ark., 2020). Keten bitkisinin yetiştirildiği her ülkede farklı isimler alırken; ülkemizde ise bölgelere göre farklı isimler ile (bızıktan, bezir, güdün, cimit, sağlek, zeyrek ve siyelek) adlandırılmaktadır (Coşgun, 2013; Dumanoglu, 2020)

Keten tohumu bitkisinin hemen hemen tüm kısımları çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. İnsanlar eski çağlardan beri keten tohumunu tüketmişlerdir. Lif için olduğu kadar tıbbi amaçlar için de kullanılmaktadır, ayrıca iyi bir beslenme ürünü olarak da yetiştirilmiştir (Choudhary ve ark., 2017a). Yağ kompozisyonları açısından zengin olan

keten tohumu, α -linolenik asit, linoleik asit, oleik asit, palmitik asit ve stearik yağ asitleri yanı sıra lignan, diyet lifi, protein, vitamin ve karbonhidrat yüksek miktarda bulunmaktadır (Wang ve ark., 2017; Duubey ve ark., 2020; Xie ve ark., 2020). Bununla beraber yapısında omega-3, omega-6, lignan ve protein önemli bir kaynak olmasıyla sağlık alanında özellikle kanser tedavilerinde (meme, kan, kolon ve cilt vb.) kullanılmaktadır (Tarhan ve ark., 2021; Toulabi ve ark., 2021; Hamed ve ark., 2022; Koçak ve ark., 2022). Günümüzde, tüketicinin önemli sağlık faydaları mevcut olan gıdalara artan ilgi nedeniyle, keten tohumunun fonksiyonel bir gıda yanı sıra farklı endüstri alanlarında ve özellikle sağlıkta yeni umutlara sahiptir. Bununla beraber, keten tohumunun birçok klinik kanıtına rağmen, insanlar hala ketenin bileşenleri, beslenme, tedavi ve diğer sağlık yararları hakkında bilgi sahibi değiller.

BİYOAKTİF BİLEŞEN POTANSİYELİ

Keten tohumu yağ, protein ve diyet lifi bakımından zengindir. Keten tohumunun bileşimi genetik, yetiştirme ortamı ve tohum işleme yöntemine göre değişebilir. Biyoaktif bileşikler lignanlar, linolenik asit, siklik peptitler, alkaloidler, polisakaritler, siyanojenik glikozitler, fenolikler fitik asit, linatin, tripsin inhibitörü, liganlar (fitoöstrojenler), mineraller, kadmiyum vitaminleri ve selenyum, biyolojik olarak aktif kimyasallardan ve bileşenlerden sadece birkaçıdır. Ayrıca, önceki çalışmalarda ifade edildiği üzere, keten tohumunda toplam yağ içeriğinin %35-46, toplam proteinin %18-25, karbonhidratın ise %23-30 ve %3,4 kül olduğunu, bununla birlikte keten de en çok bulunan yağ

asitleri α -linolenik asit (%55), linoleik asit (%13), oleik asit (%19), palmitik asit (%6), stearik asit (%2,5) oranında olduğu; az miktarda bulunan bileşenler ise: siyanojenik glikozitler, fitik asit, fenolikler, tripsin inhibitörü, linatin, mineraller, vitaminler, kadmiyum, selenyum ve siklolinopeptidler olduğu bildirmiştir (Dzuvor ve ark., 2018; Sulas ve ark., 2019; Shayan ve ark., 2020; Yang ve ark., 2021; Koçak ve ark., 2022).

FONKSİYONEL GIDA OLARAK; KETEN TOHUMU

Yağ Asitleri Kompozisyonlar;

Keten tohumu, yağ asitleri kompozisyonlarını içerir. Çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle esansiyel omega-3 yağ asidi ALA ve esansiyel omega-6 yağ asidi olan linoleik asit (LA) açısından zengindir. Omega-3 yağ asidi ALA (18:3 n-3) ve omega-6 yağ asidi LA (18:2 n-6) insan sağlığı için ihtiyaç duyulan esansiyel yağ asitleridir. Ancak insanlar tarafından herhangi bir diyet belirtecinden sentezlenemezler ve yağ asitleri esansiyel olarak adlandırılır, çünkü her ikisi de vücut tarafından gereklidir, ancak vücut bunları sentezleyemediğinden dolayı diyetle alınmaları gerekir. Buna ek olarak alfa-linolenik asit, keten tohumunun ana fonksiyonel bileşenidir (Soni ve ark., 2016; Koçak ve ark., 2022; Xie ve ark., 2020).

Linolenik asit, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksanoik asit (DHA) üç tip omega-3 yağ asididir ve beslenme açısından önemlidir. Her üç yağ asidinin de kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (Eseceli ve ark., 2006; Shayan ve ark., 2020).

Öğütülmüş keten tohumu, hipertansiyon, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde düşürücü etki göstermektedir. Keten tohumu yağının kolon kanseri tümörünün gelişimini engellediği yapılan araştırmalarla desteklemiştir. Ayrıca ALA'nın meme yağ dokusunda bulunması meme kanseri riskini düşürdüğü belirtilmiştir. Yağ asitleri kompozisyonları beyin gelişimini, bağışıklık sistemi güçlenmesinde, koroner kalp hastalıklarının önlenmesi gibi fonksiyonları bulunmaktadır. Yetersiz alınmasında insanlarda ciltte kurumanın yanı sıra bazı deri hastalıklarının, astım, artrit, büyümenin gerilemesi, şeker ve bazı kanser türlerinin dışında öğrenme eksikliği de görülmektedir (Soni ve ark., 2016; Toulabi ve ark., 2021).

Esansiyel yağ asitleri doğal kan inceltici özelliğe sahip olup, kalp krizine yol açabilen kan pıhtılaşmasını önleyebilmektedirler. Bu yağ asitleri, artrit ve otoimmün hastalıklarının semptomlarını hafifleten doğal iltihap giderici bileşikler de içermektedirler. Esansiyel yağ asitlerinden fakir bir beslenme durumu; egzema, kepek, çatlak tırnaklar, mat ve kırılğan saçlar gibi deri problemlerine neden olabilmektedir (Eseceli ve ark., 2006; Morshedzadeh ve ark., 2021).

Lignanlar;

Keten tohumu, bitki orijinli lignanlarının en zengin kaynağıdır. Aynı zamanda liganlar; lif bakımından zengin bitkiler, tahıllar (buğday, arpa ve yulaf), baklagiller (fasulye, mercimek, soya fasulyesi), sebzeler (brokoli, sarımsak, kuşkonmaz, havuç), meyveler, çay ve alkollü içeceklerde bol miktarda bulunan fitoöstrojenlerdir. Buna ek olarak keten tohumu, tahıl taneleri, baklagiller, meyve ve sebzelerden yaklaşık

75-800 kat daha fazla lignan içerir (Murphy ve Hendrich 2002; Hosseinian ve Beta 2009; Soni ve ark., 2016; Shayan ve ark., 2020).

Lignanların meme, kolon, prostat ve tiroid kanseri üzerindeki aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar, genel olarak faydalı etkilerin olduğunu göstermiştir. Hayvan modellerinde keten tohumunun erken risk belirteçlerini ve meme ve kolonik karsinogenez insidansını azalttığı gösterilmiştir. Keten tohumundan elde edilen lignanların, kanserojenle tedavi edilen sıçanlarda meme tümörü boyutunu $> \%50$ ve tümör sayısını $\%37$ oranında azalttığı gösterilmiştir. Tohumla beslenmenin insanlarda kanser risk belirteçleri üzerindeki etkisi, günde 10g keten tohum alımının, meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili birkaç hormonal değişiklik ortaya çıkardığını göstermiştir (Katare ve ark., 2012; Ražná ve ark., 2021).

Lignanların diyet kaynakları arasında tohumlar, baklagiller, tahıllar, sebzeler, meyveler, deniz yosunu, çay bulunur. Sekoisolarisiresinol diglikozit (SDG), az miktarda matairesinol, pinoresinol, lariciresinol ve izolarisiresinol içeriğiyle keten tohumunun ana lignanıdır. Bununla birlikte lignanlar antioksidan aktiviteye sahiptir ve bu nedenle keten tohumunun çeşitli antikanser aktivitesinde kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak lignanların meme kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiş olsa da, küçük yapısal değişiklikler genel aktiviteyi etkileyebilir olduğu belirtilmiştir (Kangas ve ark., 2002; Nurmi ve ark., 2003; Sicilia ve ark., 2003; Thompson ve ark., 2005; Sarrinen ve ark., 2005; Krajcova ve ark., 2009; Soleymani ve ark., 2020).

Protein;

Keten tohumundaki protein içeriğinin %10,5 ile %31 arasındadır. Tüm sebzeler gibi, keten tohumu proteinleri de diğer bileşenlerle etkileşim yoluyla bir gıda sistemindeki davranışlarını etkileyen teknofonksiyonel özelliklere sahiptir. Keten proteininin amino asit yapısı, bitki proteinlerinin en besleyicilerinden biri olarak görülen soya fasulyesi proteininkine benzerdir (Rabetafika ve ark., 2011; Bekhit ve ark., 2018; Shi ve ark., 2021).

Kabuğu alınmış ve yağı alınmış keten tohumunun yaklaşık protein içeriği, çeşidin büyüme lokasyonuna ve tohum işlemeye bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Proteindeki farklılıklar hem genetik hem de çevreye bağlanabilir (Soni ve ark., 2016; Shi ve ark., 2021).

Keten tohumu proteinleri, diğer yağlı tohum protein kaynakları ile değişen pH ve iyonik kuvvette benzer nitrojen özütlenabilirliğine sahiptir. Keten tohumu proteinlerinin düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin (1.6S ve 2S) %20 albüminleri ve yüksek moleküler ağırlıklı proteinler (11S ve 12S) olarak %80 globulinler olduğu bildirilmiş ve yapısal olarak soya fasulyesi proteinlerinden daha lipofilik oldukları bulunmuştur. Keten tohumlarının besin değeri ve amino asit profili soya proteinlerinininkiyle karşılaştırılabilir (Kumar ve ark., 2020; Shayan ve ark., 2020).

Ayrıca keten tohumunda başlıca proteinler, albümin ve globulin tipi proteinlerdir. Keten tohumu proteinleri arginin, aspartik asit ve glutamik asit bakımından nispeten yüksektir; fakat lizin, metionin ve

sistin amino asidi sınırlamaktadır. Keten tohumu proteini, soya proteini ve kazein proteinine kıyasla plazma kolesterol ve trigliseritlerini (TAG) düşürmede etkili olmaktadır (Bekhit ve ark., 2018; Díaz ve ark., 2022).

KETEN TOHUMUNUN SAĞLIĞA FAYDALARI

Keten tohumu, omega-3 (α -Linolenik asit (ALA)), omega-6 (Linoleik asit (LA)) yağ asitleri ve protein için dikkate değer bir kaynaktır. İnsan vücudu bu bileşenleri sentezleyemediğinden, gerekli olduğu ve bu nedenle diyete dâhil edilmelidir. Hem omega-3 (α -Linolenik asit (ALA)) hem de omega-6 (Linoleik asit (LA))'nın hipertansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki olumlu etkisini, kan lipidlerini azaltmadaki etkileyici düzenleyici özelliklerini ve aterosklerozdaki önleyici rollerini gösteren çok sayıda araştırma ve klinik çalışma bulunmaktadır (Soni ve ark., 2016; Sepehr ve ark., 2021; Koçak ve ark., 2022).

Doymamış yağ asitleri dışında keten tohumunda, çeşitli faydalara etkileri olan birçok farklı bileşene sahiptir. Örnek olarak, yapısında bulunan diyet lifi sadece müshil etkisi gösterip kabızlığı önlemekle kalmaz, aynı zamanda insülin direncini de azaltmaktadır. Aynı zamanda yüksek miktarlarda amino asitler ve tokoferoller, keten tohumun antioksidatif özellikler verebilir. Keten tohumunda lipoksijenaz, çoklu doymamış yağ asitlerinin hidroperoksidasyonunu katalize edebilir ve bu hidroperoksitler daha sonra bitkinin rengini, dokusunu ve besin değerleri gibi önemli fizyolojik rollerle etki edebilir (Wang ve ark., 2017; Xie ve ark., 2020).

Ayrıca, lignanlar, ketende bir diğer önemli içerik olmasının yanında bir dibenzilbütan olan Secoisolariciresinol diglukosid (SDG), bitkide bulunan ana lignan olarak bilinmektedir. Keten tohumunda SDG ve diğer lignanlar, hormona bağımlı kanserlerin tedavisine yardımcı olabilecek antioksidan özelliklere ve olası hormon benzeri etkilere sahip olabilir (Chang ve ark., 2019; Dobrowolska ve Regulska-Ilow, 2021).

SONUÇ

Keten tohumu, birçok sağlık problemleri üzerinde olumlu etkileri ve iyileştirme potansiyeline sahip olan alternatif gıda kaynaklarından biridir. Keten tohumu, besleyici ve fonksiyonel bileşenleri olan tahıllardan biri olup, çeşitli klinik deneyler sonucunda, keten tohumu bileşenlerinin hastalıkları önleyici ve tedavi edici özelliklerinin olduğunu göstermiştir. Keten tohumu yüksek miktarda lignan, fitoöstrojen ve alfa-linolenik asit gibi yağ asitlerini içeren bitkisel bir tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, yüksek kaliteli protein, çözünür lif ve fenolik bileşiklerin önemli bir potansiyel kaynağıdır. Yapılan araştırmalar, keten tohumunun özellikle kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, romatoid artrit, kanser (göğüs ve kolon kanseri vb.) hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde etkili bir potansiyele sahip olduğunu; ayrıca bağışıklık sistemini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Anurag, A. P., Prakruthi, M., & Mahesh, M. S. (2020). Flax Seeds (*Linum usitatissimum*): Nutritional composition and health benefits. *IP Journal of Nutrition, Metabolism and Health Science*, 3(2), 35-40.
- Bekhit, A. E. D. A., Shavandi, A., Jodjaja, T., Birch, J., Teh, S., Ahmed, I. A. M., Bekhit, A. A. (2018). Flaxseed: Composition, detoxification, utilization, and opportunities. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*, 13, 129-152.
- Chang, V. C., Cotterchio, M., Boucher, B. A., Jenkins, D. J., Mirea, L., McCann, S. E., Thompson, L. U. (2019). Effect of dietary flaxseed intake on circulating sex hormone levels among postmenopausal women: A randomized controlled intervention trial. *Nutrition and cancer*, 71(3), 385-398.
- Choudhary, S. B., Sharma, H. K., Kumar, A. A., Maruthi, R. T., Mitra, J., Chowdhury, I., Karmakar, P. G. 2017. SSR and morphological trait based population structure analysis of 130 diverse flax (*Linum usitatissimum* L.) accessions. *Comptes rendus biologiques*, 340(2), 65-75.
- Coşgun, B., Bazı kışlık kolza çeşitlerinin verim, verim unsurları ve kalite özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2013.
- Díaz, J., ARADyAL, R. E. T. I. C., Villalba, M. (2022). Seed Storage Proteins, 2S Albumin And 11S Globulin, Associated to Severe Allergic Reactions after Flaxseed Intake Short title: Food Allergy to Flaxseed Storage Proteins. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 32(5).
- Dobrowolska, K., Regulska-Ilow, B. (2021). The legitimacy of using dietary supplement diglycoside secoisolariciresinol (SDG) from flaxseed in cancer. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 72(1).
- Dubey, S., Bhargava, A., Fuentes, F., Shukla, S., & Srivastava, S. (2020). Effect of salinity stress on yield and quality parameters in flax (*Linum usitatissimum* L.). *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 48(2), 954-966.
- Dumanoğlu, Z., Keten (*Linum usitatissimum* L.) Bitkisi tohumlarının genel özellikleri. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi*, 2020, 2(1), 3-9.
- Dzuvor, C. K. O., Taylor, J. T., Acquah, C., Pan, S., Agyei, D. (2018). Bioprocessing of functional ingredients from flaxseed. *Molecules*, 23(10), 2444.
- Eseceli, H., Değirmencioğlu, A., Kahraman, R., Üniv, B., Bandırma, M. Y. O., Bandırma, E. E. P. (2006). Omega yağ asitlerinin insan sağlığı yönünden önemi. *Türkiye*, 9, 403-406.
- Goudenhooff, C., Bournaud, A., & Baley, C. (2018). Conventional or greenhouse cultivation of flax: What influence on the number and quality of flax fibers?. *Industrial crops and products*, 123, 111-117.
- Hamed, S. F., Hashim, A. F., Abdel Hay, H., Abd-Elsalam, K. A., & El-Sherbiny, I. M. (2022). Microencapsulation Of Omega-3 Rich Flaxseed And Fish Oils. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(2), 623-638.

- Hosseinian FS, Beta T. (2009). Patented techniques for the extraction and isolation of secoisolariciresinol diglucoside from flaxseed. *Recent Patents Food Nutr Agric.*, 25: 25–31.
- Katare, C., Saxena, S., Agrawal, S., Prasad, G. B. K. S., Bisen, P. S. (2012). Flax seed: a potential medicinal food. *J Nutr Food Sci*, 2(1), 120-7.
- Koçak, M. Z., Göre, M., Kurt, O. (2022). The Effect of Different Salinity Levels on Germination Development of Some Flax (*Linum usitatissimum* L.) Varieties. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 10(4): 657-662, 2022.
- Kumar, F., Tyagi, P. K., Mir, N. A., Dev, K., Begum, J., Biswas, A., Mandal, A. B. (2020). Dietary flaxseed and turmeric is a novel strategy to enrich chicken meat with long chain ω -3 polyunsaturated fatty acids with better oxidative stability and functional properties. *Food chemistry*, 305, 125458.
- Landoni, B., Viruel, J., Gómez, R., Allaby, R. G., Brennan, A. C., Picó, F. X., Pérez-Barrales, R. (2020). Microsatellite marker development in the crop wild relative *Linum bienne* using genome skimming. *Applications in plant sciences*, 8(5), e11349.
- Morshedzadeh, N., Shahrokh, S., Chaleshi, V., Karimi, S., Mirmiran, P., Zali, M. R. (2021). The effects of flaxseed supplementation on gene expression and inflammation in ulcerative colitis patients: An open-labelled randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, 75(5), e14035.
- Murphy PA, Hendrich S. 2002. Phytoestrogens in foods. *Adv Food Nutr Res.*, 44: 195–246.
- Nurmi T, Heinonen S, Mazur W, Deyama T, Nishibe S, Adlercreutz H. 2003. Lignans in selected wines, *Food Chemistry.*, 83: 303-309.
- Öksüz, A., Bahadiri, N. P., Yıldırım, M. U., Sarihan, E. O. (2015). Farklı Keten Tür ve Çeşitlerinin Besin Bileşenleri, Yağ Asitleri ve Mineral İçeriklerinin Karşılaştırılması. *Journal of Food and Health Science*, 1(3), 124-134.
- Rabetafika HN, Van Remoortel V, Danthine S, Paquot M, Blecker C. 2011. Flaxseed proteins: food uses and health benefits. *Int. J. Food Sci. Technol.*, 46: 221-228.
- Ražná, K., Nôžková, J., Vargaová, A., Harenčár, L., Bjelková, M. (2021). Biological functions of lignans in plants. *Agriculture*, 67(4), 155-165.
- Saroha, A., Pal, D., Kaur, V., Kumar, S., Bartwal, A., Aravind, J., Wankhede, D. P. (2022). Agro-morphological variability and genetic diversity in linseed (*Linum usitatissimum* L.) germplasm accessions with emphasis on flowering and maturity time. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 69(1), 315-333.
- Sepehr, A., Kashani, R. B., Esmaeili, M., Safari, O., Rombenso, A. (2021). Effects of extruded, milled, and whole flaxseed (*Linum usitatissimum*) on egg performance, lipid components, and fatty acids concentrations in yolk and blood, and antioxidant system of commercial laying hens. *Animal Feed Science and Technology*, 276, 114877.

- Shayan, M., Kamalian, S., Sahebkar, A., Tayarani-Najaran, Z. (2020). Flaxseed for health and disease: Review of clinical trials. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 23(8), 699-722.
- Shi, J., Xiao, J., Liu, L., Dong, X. (2021). Ultrasonic assisted oil-in-water emulsions stabilized by flaxseed protein isolate: influence of different oils. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 1-12.
- Singh, N., Kumar, R., Kumar, S., Singh, P. K., Yadav, V. K., Ranade, S. A., Yadav, H. K., Genetic diversity, population structure and association analysis in linseed (*Linum usitatissimum* L.). *Physiol Mol Biol Plants.*, 2017, 23(1), 207-219.
- Soleymani, S., Habtemariam, S., Rahimi, R., Nabavi, S. M. (2020). The what and who of dietary lignans in human health: Special focus on prooxidant and antioxidant effects. *Trends in Food Science & Technology*, 106, 382-390.
- Soni, R.P., Katoch, M., Kumar, A., Verma, P. (2016). Flaxseed composition and its benefits. *Res. Environ. Life Sci.* 9(3), 310-316.
- Talebi, S. M., Matsyura, A. (2021). Genetic Structure of Some Iranian, New and Old Worlds *Linum usitatissimum* L. Populations. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 45(4), 1143-1153.
- Tarhan, N., Tufan, C., Ozansoy, G., Konuklugil, B., Fidan, Y., Ari, N. (2021). Effects of flaxseed intake on vascular contractile function in diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology (IJEB)*, 59(06), 398-405.
- Tchoumtchoua, J., Mathiron, D., Pontarin, N., Gagneul, D., van Bohemen, A. I., Otego N'ngang, E., Quéro, A. (2019). Phenolic profiling of flax highlights contrasting patterns in winter and spring varieties. *Molecules*, 24(23), 4303.
- Toulabi, T., Yarahmadi, M., Goudarzi, F., Ebrahimzadeh, F., Momenizadeh, A., Yarahmadi, S. (2021). Effects of flaxseed on blood pressure, body mass index, and total cholesterol in hypertensive patients: A randomized clinical trial. *EXPLORE*.
- Wang, H., Wang, J., Qiu, C., Ye, Y., Guo, X., Chen, G., Liu, R. H. (2017). Comparison of phytochemical profiles and health benefits in fiber and oil flaxseeds (*Linum usitatissimum* L.). *Food chemistry*, 214, 227-233.
- Xie, Y., Yan, Z., Niu, Z., Coulter, J. A., Niu, J., Zhang, J., Wang, L. (2020). Yield, oil content, and fatty acid profile of flax (*Linum usitatissimum* L.) as affected by phosphorus rate and seeding rate. *Industrial Crops and Products*, 145, 112087.
- Yang, J., Wen, C., Duan, Y., Deng, Q., Peng, D., Zhang, H., Ma, H. (2021). The composition, extraction, analysis, bioactivities, bioavailability and applications in food system of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) oil: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 118, 252-260.

BÖLÜM 4

mTOR SİNYAL YOLAĞI ile ALZHEİMER İLİŞKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Veysel TAHİROĞLU¹

¹ Şırnak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Şırnak, Türkiye, veysel0793@hotmail.com ORCID: 0000-0003-3516-5561

Giriş

Alzheimer hastalığı (AH); yaşlı nüfusta en sık görülen demans formudur (Niu ve ark.2017;Soria ve ark.2019) ve dünya genelinde etkisi artmaktadır (Soria ve ark.2019). Hastalığın etiyojisi karmaşıktır (Soria ve ark.,2019). Sonuçta nöronal kayıp ve bilişsel gerilemeye yol açan çoklu mekanizmaların bir araya gelmesinden kaynaklanmaktadır (Reddy ve Oliver 2019). Risk faktörleri arasında yaşlanma en alakalı olanıdır ve hastalığa özgü toksik mekanizmalara katkıda bulunan çeşitli patojenik olaylardan sorumludur (Viña ve Lloret). Çoğu kanıtlar, protein sentezi ve bozulmasının düzenlenmesinde anahtar bir rol oynayan bir serin/treonin protein kinaz olan rapamisininin memeli hedefinin (mTOR) değişikliklerini, yaşa bağlı bilişsel gerileme ve alzheimer hastalığı patogenezinde etkili olduğu rapor edilmektedir (Uddin ve ark.,2020).

Litaretürdeki çalışmalarda beyindeki anormal mTOR sinyalinin enerji metabolizması, hücre büyümesi, mitokondriyal fonksiyon ve proteostaz ile ilgili çeşitli yollara etki yaptığı bildirilmektedir (Perluigi ve ark.,2015;Keppler ve ark.,2016;Gao ve ark.,2020). Tüm bu dengelerin bozulması, Alzheimer hastalığı dahil yaşa bağlı bilişsel gerilemeye güçlü bir şekilde katkı yaptığı görülmektedir. Litaretür taramasında otofaji, oksidatif stres ve enerji metabolizmasındaki rolüne odaklanarak mTOR sinyal ağının beyindeki ana düzenleyici rollerini halen tartışmaya ve aydınlatmaya devam etmektedir (Perluigi ve ark.,2015). Deneysel verilerle zenginleştirerek merkezi sinir sisteminde (MSS)

mTOR'u hedeflenerek, alzheimer hastalığının ilerlemesini önlemek/yavaşlatmak için çok önemli bir yol olduğu kanaatindeyiz.

mTOR sinyal yolağı

Paskalya adası; pasifik okyanusun güneyinde bulunan bir adadır halk dilinde “Rapa Nui”olarak adlandırılmaktadır (Harrison ve Luca 2020). Bu adadan ilk olarak bir bakteri türü olan *Streptomyces hygroscopicus* adlı bakteri zinciri 20.yüzyılın ikinci yarsının ortalarında izole edilmiştir (Seto,2012). Bu bakteri antifungal sentezlenen bir makrolid grubunda olduğu rapor edilmektedir. Bu antifungale, rapamisin denilerek adanın adıyla anılmaktadır (Harrison ve Luca 2020). Rapamisin üzerinde yapılan çalışmalarda, bu molekülün antiproliferatif ve immünsupresif etkileri bulunmuştur (Seto,2012). Rapamisin FDA (Gıda ve İlaç İdaresi) onaylı bir ilaç olarak kullanılmaktadır (Roskoski, 2020).

Mayalarda yapılan genetik çalışmalarda iki çeşit rapamisin hedef geni tespit edilmiş olup “target of rapamycin (TOR)” 1 ve 2 olarak adlandırılmaktadır (Laribee, 2018). Mayaların genlerindeki bu keşiften sonra ökaryot hücrelerde de araştırmalar yapıp ve “mammalian” (memeli) TOR (mTOR) bulunmuştur (Livi, 2018). Rapamisinin keşfi ile biyolojik yollar içerisinde çok önemli bir görevi olan mTOR yolağı keşfedilmiştir (Xu ve ark.,2020). Rapamisinin keşfinin üzerinden geçen zamana rağmen mTOR yolağı halen çalışma konusu olmakla birlikte mTOR’un mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) olmak üzere 2 çeşit multiprotein kompleksinden oluştuğu rapor edilmektedir (Chadha ve Meador 2020).

Rapamisin, mTOR-protein kompleksi oluşumunu bozarak mTOR aktivitesini bozar (Chen ve Zhou 2020). mTORC1 çekirdek kompleksi, mTOR, düzenleyici ilişkili protein m olacak mı?TOR (raptor), mTOR etkileşimli protein (DEPTOR) içeren DEP alanı, prolin bakımından zengin Akt substratı 40 kDa (PRAS40) ve sek-13 protein 8 (mLST8) ile öldürücü memeli içerir (Yin ve ark.,2021). Buna karşılık, mTORC2, mTOR, mLST8, DEPTOR, mTOR'un (rictor) rapamisine duyarlı eşlikçisi, rictor ile gözlemlenen protein (Protor) ve stresle aktive olan protein kinaz etkileşimli protein 1 (mSin1) içerir. mTOR'un Raptor veya Rictor ile ilişkisi, mTORC1 veya mTORC2 oluşumunu belirler (Yin ve ark.,2021).



mTORC1 ve mTORC2 Komplekslerinin Çekirdek Bileşenleri (Yin ve ark.,2021).

Alzheimer nöropatolojisinde mTOR'un rolü

mTOR, memeli hücre fonksiyonunun önemli birkaç işlevini kontrol eden bir serin-treonin kinazdır (Yoon,217). mTOR aktivitesi, çeşitli hücre içi ve hücre dışı faktörler tarafından düzenlenmektedir (Li ve ark.,2010).

Ana görevi, hücre kaynaklarının ve hücre sağlığının hücre dışı uyarılara cevap vermek için yeterli olup olmadığını izlemektir

(Switon ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda mTOR'un hücre iskeleti organizasyonu, hücre büyümesi ve çoğalması başta olmak üzere geniş bir hücresel işlevinin düzenlenmesinde yer alır (Chiarini ve ark., 2015). Merkezi sinir sisteminde (MSS) mTOR beyin plastisitesi, hafızanın korunması ve nöronal iyileşmede önemli ölçüde fonksiyon gösterirken, mTOR'un düzensizliği kanser, metabolik sendromlar ve nörolojik hastalıklarda ortak bir motif olarak ortaya çıkmaktadır (Perluigi ve ark., 2015). Güncel çalışmalarda, AH'li fare modellerinde mTOR aktivitesinin değişmesi gözlemlendiğinden, mTOR'un AH'nin gelişimindeki önemli rolünü ve etkisi rapor edilmektedir (Spilman ve ark.,2010).

Alzheimer hastalığı patogenezinde mTOR sinyali

mTOR sinyali, son yıllarda insanlarda ölüm sonrası beyinlerinde ve AH hayvan modellerinde geniş çapta çalışmalar yapılmıştır ve nörodejenerasyon sırasında anormal yukarı regülasyonunu gösterir (Perluigi ve ark.,2021). mTOR'un Ser-2448, Ser- 2481'deki fosforilasyonu ve ayrıca aşağı akış hedefleri olan p70S6K ve eIF4E'nin düzenlenmesi, hipokampusta ve beynin diğer bölgelerinde gelişimi rapor edilmiştir (Perluigi ve ark.,2021).

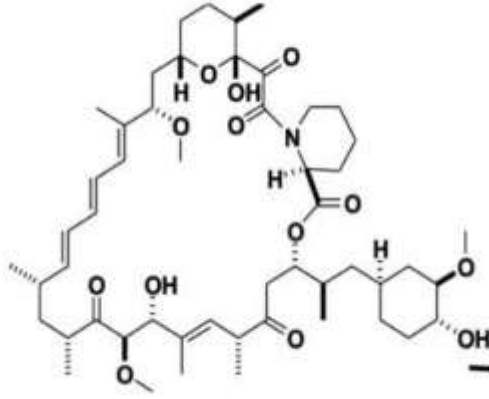
A β birikiminin biliş, öğrenme ve hafıza ile bağlantılı olan mTOR aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir (Caccamo ve ark., 2010). Alzheimer hastalığında görülen nöronal otofajideki düşüş, büyük olasılıkla daha fazla A β oluşumuna ve toplanmasına ve beyinden daha az A β çıkarılmasına izin verdiği bildirilmektedir (Oddo,2012).

Tau proteini mikrotübülleri stabilize eder. Bununla birlikte, tau hiperfosforilasyonu, lizozomların ve mitokondrinin başarısız olmasına neden olan nöronal mikrotübüllerin dengesizleşmesini şiddetlendirdiği rapor edilmektedir (Mueed ve ark.,2019). Geçmişteki araştırmalar, yaşlanma sırasında mTOR'un sürekli uyarılmasının tau patolojisini kolaylaştırdığı azalmış sinyalleşmenin tau patolojisini azalttığı hipotezine yol açtığı bilinmektedir (Caccamo ve ark.,2013). Aβ birikiminin mTOR sinyalini arttırdığını ortaya koyuyor, bunun Aβ'nin tau patolojisini kolaylaştırdığı dolaylı mekanizmalardan biri olduğunu öne sürülmektedir (Mueed ve ark., 2019).

Alzheimer hastalığı için rapamisin

(mTOR) Rapamisin bir antifungaldır. Bu antifungalde yapılan çalışmalar hem mTOR proteininin hem de içinde bulunduğu yolağın keşfedilmesine yardımcı olmuştu r(Seto, 2012).Rapamisin ve türevleri (rapaloglar) birinci nesil mTOR inhibitörleridir. Rapamisin, T hücre aktivasyon blokağı nedeniyle ilk kez bir immünosupresan ajan olarak geliştirilmiştir ve transplantasyonda allogreft reddinin önlenmesi ve restenozun önlenmesi için kullanılmaktadır (Zheng ve Jiang 2015). İlk olarak bir mantar önleyici madde olarak tanımlandı, ancak 1990'larda bu rapamisinin anti-tümör özellikleri tanımlandı ve birinci nesil mTOR inhibitörü olarak kategorize edildi. Temsirolimus, 1990'ların sonlarında kanserli hastalarda klinik deneylerde araştırılan ve 2007'de FDA tarafından onaylanan ilk mTORC1 inhibitörü olarak ortaya konuldu (Zheng ve Jiang 2015). Rapamisin, alzheimer hastalığının fare modelleri de dahil olmak üzere, nörodejenerasyon ve yaşlanmanın bir

dizi hayvan modelinde faydalı etkilere sahiptir (Kaeberlein ve Galvan 2019). Rapamisin, besin ve büyüme faktörüne yanıt veren bir kinaz olan rapamisinin mekanik hedefinin (mTOR) bir inhibitörüdür. Hücreler içinde rapamisin, FK506 bağlayıcı protein 12'ye (FKBP12) bağlanır ve FKBP12-rapamisin kompleksi, mTOR kompleksi 1'in (mTORC1) aktivitesini inhibe eder. Rapamisinin doğrulanmış hedef dışı etkileri yoktur, ancak mTORC1'in büyüme ve metabolizmayı düzenlemedeki merkezi rolü nedeniyle, rapamisinin, mRNA translasyonunun potansiyel inhibisyonu, otofajinin indüklenmesi ve değiştirilmiş mitokondriyal metabolizma dahil olmak üzere karmaşık, bağlama bağlı hücresel etkileri vardır (Johnson ve ark., 2015). Rapamisinin başka yararlı etkileri arasında amiloid- β (A β) birikimini azaltma, patojenik tau fosforilasyonunu ve nörofibriler yumaklar dahil yanlış katlanmış tau türlerinin bolluğunu azaltma, serebral kan akışını ve serebromikrovasküler yoğunluğu eski haline getirme, kan-beyin bariyeri bütünlüğünü koruma, insan tau kaynaklı nöronal hasarı önleme yer alır (Caccamo ve ark.,2010; Van ve ark.2018). Rapamisin ile yapılan çalışmalara ek olarak, mTOR'un genetik inhibisyonu hafıza açıklarını kurtardı, bilişsel işlevi geliştirdi ve tau ve A β birikimlerini azalttığı görüldü (Caccamo ve ark.,2014). Rapamisin türevi temsirolimus ayrıca uzamsal öğrenmeyi ve hafızayı iyileştirdiği ve AH fare modellerinin hipokampüsünde apoptozu önledi (Jiang ve ark.;2014).



Rapamisin Moleküllü (Ballou ve Lin.,2008)

Sonuç

Birçok araştırma, Alzheimer hastalığını mTOR sinyal ilişkisini çok yönlü incelemektedir. mTOR sinyali, çeşitli akış aşağı çıkışları olan karmaşık bir ızgaradır, bu yollar ve sinyaller, homeostazı sürdürmek için gereklidir Bir veya daha fazla mTOR yolu bileşeninin modifikasyonunun tüm sistemi modüle etmesi muhtemeldir. mTOR sinyalinin aşırı aktivasyonu, bilişsel işlev bozukluğu, amiloid ve tau protein kümelerinin aşırı birikmesi, iltihaplanma ve enerji metabolizması ile ilişkili olan AH'nin altında yatan patolojik mekanizmaların başlatılmasında ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Derin bilgi ve bu karmaşık mekanizmaları anlamak ve hiperaktivasyonunu azaltan moleküllerle mTOR'u hedeflemek AH hastalığının tedavisinde faydalı olabilir. Bunun yanı sıra mTOR sinyal yolağının AH'deki gelişimi ve önemi üzerinde durulmuştur.

Kaynaklar

- Ballou, L.M., Lin, R.Z. (2008). Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. *Journal of Chemical Biology*. 1(1-4):27-36.
- Caccamo A, De Pinto V, Messina A, Branca C, Oddo S. (2014). Genetic reduction of mammalian target of rapamycin ameliorates Alzheimer's disease-like cognitive and pathological deficits by restoring hippocampal gene expression signature. *Journal of Neuroscience*. 34(23):7988-7998.
- Caccamo A, Magri A, Medina DX, Wisely EV, López-Aranda MF, Silva AJ, Oddo S. (2013). mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: implications for Alzheimer's disease and other tauopathies. *Aging Cell*. 12(3):370-380.
- Caccamo A, Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S. (2010). Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: effects on cognitive impairments. *Journal of Biological Chemistry*. 285(17):13107-13120.
- Chadha, R., Meador-Woodruff, J.H. (2020). Downregulated AKT-mTOR signaling pathway proteins in dorsolateral prefrontal cortex in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 45: 1059–1067
- Chen Y, Zhou X. (2020). Research progress of mTOR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 208:112820.
- Chiarini F, Evangelisti C, McCubrey JA, Martelli AM.(2015). Current treatment strategies for inhibiting mTOR in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*. 36(2):124-135.
- Gao J, Li X, Wang Y, Cao Y, Yao D, Sun L, Qin L, Qiu H, Zhan X.(2020). Adipocyte-derived extracellular vesicles modulate appetite and weight through mTOR signalling in the hypothalamus. *Acta Physiologica (Oxf)*. 228(2):e13339.
- Harrison H. Barrett and Luca Caucchi.(2020). "Stochastic models for objects and images in oncology and virology: application to PI3K-Akt-mTOR signaling and COVID-19 disease," *Journal of Medical Imaging* 8(S1), S16001
- Jiang T, Yu JT, Zhu XC, Tan MS, Wang HF, Cao L, Zhang QQ, Shi JQ, Gao L, Qin H, Zhang YD, Tan L. (2014). Temsirolimus promotes autophagic clearance of amyloid- β and provides protective effects in cellular and animal models of Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*. 81:54-63.
- Johnson SC, Sangesland M, Kaerberlein M, Rabinovitch PS. (2015). Modulating mTOR in aging and health. *Interdiscip Top Gerontol*. 40:107-127.
- Kaerberlein M, Galvan V. (2019). Rapamycin and Alzheimer's disease: Time for a clinical trial?. *Science Translational Medicine*. 11(476):e4289.
- Keppler-Noreuil KM, Parker VE, Darling TN, Martinez-Agosto JA. (2016). Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. *American Journal of Medical Genetic*. 172(4):402-421
- Larabee RN. (2018). Transcriptional and Epigenetic Regulation by the Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 Pathway. *Journal of Molecular Biology*. 430(24):4874-4890.
- Li M, Zhao L, Liu J, Liu A, Jia C, Ma D, Jiang Y, Bai X. (2010). Multi-mechanisms are involved in reactive oxygen species regulation of mTORC1 signaling. *Cell Signal*. 22(10):1469-1476.

- Livi GP. (2019).Halcyon days of TOR: Reflections on the multiple independent discovery of the yeast and mammalian TOR proteins. *Gene - Journal*. 692:145-155.
- Mueed Z, Tandon P, Maurya SK, Deval R, Kamal MA, Poddar NK. (2019).Tau and mTOR: The Hotspots for Multifarious Diseases in Alzheimer's Development. *Front Neurosci.*;12:1017.
- Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I.(2017) Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 32(8):523-532.
- Oddo S. (2012).The role of mTOR signaling in Alzheimer disease. *Front Biosci (Schol Ed)*.4(3):941-952.
- Perluigi M, Di Domenico F, Barone E, Butterfield DA. (2021).mTOR in Alzheimer disease and its earlier stages: Links to oxidative damage in the progression of this dementing disorder. *Free Radical Biology & Medicine*. 169:382-396.
- Perluigi M, Di Domenico F, Butterfield DA. (2015).mTOR signaling in aging and neurodegeneration: At the crossroad between metabolism dysfunction and impairment of autophagy. *Neurobiology of Disease*. 84:39-49.
- Reddy PH, Oliver DM.(2019).Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells*. 22;8(5):488.
- Roskoski R Jr. (2020).Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update. *Pharmacological Research*. 152:104609.
- Seto, B. (2012). Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer. *Clinical and Translational Medicine* 1, 29
- Soria Lopez JA, González HM, Léger GC.(2019). Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*. 167:231-255.
- Spilman P, Podlutskaya N, Hart MJ, Debnath J, Gorostiza O, Bredesen D, Richardson A, Strong R, Galvan V. (2010). Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 5(4):e9979.
- Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, Zmorzynska J, Jaworski J. (2017).Molecular neurobiology of mTOR. *Neuroscience*. 341:112-153.
- Uddin MS, Rahman MA, Kabir MT, Behl T, Mathew B, Perveen A, Barreto GE, Bin-Jumah MN, Abdel-Daim MM, Ashraf GM.(2020). Multifarious roles of mTOR signaling in cognitive aging and cerebrovascular dysfunction of Alzheimer's disease. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*. 72(9):1843-1855.
- Van Skike CE, Jahrling JB, Olson AB, Sayre NL, Hussong SA, Ungvari Z, Lechleiter JD, Galvan V. (2018).Inhibition of mTOR protects the blood-brain barrier in models of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 314(4):693-703.
- Viña J, Lloret A.(2010). Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *Journal of alzheimer's disease*. 2:527-533.

- Xu T, Sun D, Chen Y, Ouyang L. (2020). Targeting mTOR for fighting diseases: A revisited review of mTOR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 199:112391.
- Yin S, Liu L, Gan W. (2021). The Roles of Post-Translational Modifications on mTOR Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(4):1784.
- Yoon, M.-S. (2017). The Role of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Insulin Signaling. *Nutrients* 9, 1176.
- Zheng Y, Jiang Y. (2015). mTOR Inhibitors at a Glance. *Mol Cell Pharmacol*. 7(2):15-20.

BÖLÜM 5

FİZİKSEL UYGUNLUK

Öğr. Gör. Yunus AZBOY¹

Öğr. Gör. Gökhan YERLİKAYA²

¹ Öğretim Görevlisi Yunus AZBOY, Iğdır Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü Fizyoterapi Programı, Iğdır, Türkiye, yunus.azboy@igdir.edu.tr Orcid no:0000-0002-0360-4681

² Öğretim Görevlisi Gökhan YERLİKAYA, Iğdır Üniversitesi Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Iğdır, Türkiye, gokhan.yerlikaya@igdir.edu.tr, Orcid no: 0000-0003-0086-6552

Giriş

Dünya sağlık örgütü (DSÖ), sağlığı; tek başına hastalık veya engellilik durumunun bulunmaması değil, bununla birlikte bedensel, ruhsal ve sosyal yönden de tam bir iyi olma durumu olarak tanımlamaktadır (Williams, 2014; Heyward, 1998). Bu tanımla beraber özellikle bireylerin bedeneni iyi olma halinin bir göstergesi olarak kabul edilen fiziksel aktivite, gün içerisinde yapılan aktiviteler esnasında vücutta bulunan kas ve eklemlerin çalışmasıyla beraber enerji harcanmasına sebep olan solunum ile beraber kalp hızını artıran ve bir miktar da yorgunluk ortaya çıkaran aktiviteler olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel uygunluk ise; aşırı bir yorgunluk ortaya çıkmadan bireyin tüm fiziksel aktiviteleri yapabilme yeteneği olarak görülmektedir (Azboy, 2021; Levinger ve Hill, 2021).

Yetişkin bireylerde görülen obez olma ve kronik rahatsızlıkların çocuklukla beraber gençlik dönemlerindeki yanlış beslenme alışkanları ve yetersiz fiziksel aktivite gibi sebeplerle ilişki içinde olduğu ifade edilmektedir. Bu sebeplerle, son birkaç yıldır yapılan araştırmalarda çocuk, genç ve yetişkinlerde fiziksel uygunluk, aktivite ve sağlık durumları üzerinde özellikle son dönemlerde çok fazla durulduğu görülmektedir (Azboy, 2021; Saygın ve Dükkancı, 2009).

Zira düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite, çocukların ve gençlerin sağlıklı bir büyüme ve gelişimi için çok önemlidir. Ayrıca, düzenli yapılan fiziksel aktivite çocuk ve genç bireylerin sosyal-duyusal ve toplumsal davranışlarının gelişip olgunlaşmasına katkı sağlamakla

beraber, zihinsel becerilerinin de gelişmesine olumlu katkılar sağlamaktadır. Günümüz toplumlarının gelecekları olarak çocukları görmeleri, çocuk sağlığı üzerine daha fazla yoğunlaşmalarını beraberinde getirmektedir. Çocukların bütünsel olarak gelişimleri üzerinde fiziksel gelişimin rolü inkar edilemez bir öneme sahiptir. Geçmişten günümüze olan süreçte çocuklar üzerinde uygulanan testler, fiziksel uygunlukla beraber kassal uygunluğun yeterliliğini ölçmeyi amaçladığı görülmektedir (Uslu 2011). Yapılan değerlendirme sonuçlarına göre, bireylerin egzersiz ve antrenman programları oluşturulup, zamanla beraber oluşturulan bu programların birey üzerindeki etkileri takip edilebilmekte ve ayrıca bireylerin yeteneklerinin seçimi ve sağlıkla ilişkili risk faktörlerinin tespit edilmesine önemli katkıları olmaktadır (Huang ve Malina 2007, Çelik ve ark., 2013, Yıkılmaz ve ark. 2016)

Teknolojinin gelişmesi ve yeni yaşam stillerinin sebep olduğu inaktivite bütün yaş gruplarını istenilmeyen şekilde etkilediğinin bilinmesiyle beraber fiziksel uygunluk testleri bireyin sağlıklı olduğunun göstergesi olarak düşünölen testlere doğru yöneldiği görülmektedir Bu sebeple oluşturulan birçok test bataryası fiziksel uygunluk parametrelerinin yanında sağlıkla ilişkili parametreleri de değerlendirmektedir (Uslu 2011).

Fiziksel aktivite alışkanlığının çocukluk döneminde kazandırılması, bireylerin özellikle yetişkinlik döneminde hipertansiyon, böbrek hastalığı, kolesterol ve kalp damar hastalığına yakalanma riskini en aza indirebilecektir (Çamlıgüney 2010).

Fiziksel Uygunluk Test Parametreleri

Fiziksel uygunluk, sağlığın en önemli göstergesi olmakla beraber kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, psikolojik, sosyal ve metabolik yönden bireyin bütünsel bir vücut değeri olarak kabul edilmektedir. Genetiksel faktörlerin yanında çevresel etmenlerden de büyük oranda etkilenmektedir (Fuzhong ve Peijie, 2020). Fiziksel uygunluk sağlıklı ve performansla ilişkili uygunluk olarak iki boyutta ele alınmaktadır. Bireyin bir aktiviteyi gerçekleştirebilmesi için fiziksel uygunluk seviyesinin yeterli düzeyde olması gerekmektedir. Fiziksel aktiviteyi herhangi bir kısıtlama olmadan gerçekleştiren birey sağlıklı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sağlık, fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk kavramları arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Fiziksel uygunluk parametreleri tablo 1.'de gösterilmektedir (Williams, 2014; Heyward, 1998).

Tablo 1. Fiziksel Uygunluk Parametreleri

1. Performansla ilgili fiziksel uygunluk parametreleri	2. Sağlıkla ilgili fiziksel uygunluk parametreleri
Sürat	Vücut kompozisyonu
Çeviklik	Esneklik
Kuvvet	Kardiyovasküler dayanıklılık
Denge	Kas dayanıklılığı

(Baltacı 2018).

Fiziksel Uygunluk Test Parametrelerinin Amaçları

Fiziksel uygunluğun ölçümü, yaralanmaların önlenilmesi ve bireyler için oluşturulacak egzersiz programlarının bireye uygun tasarlanması

amacıyla sıklıkla yapılmaktadır. Fiziksel uygunluğun her parametresini değerlendirmek için birbirinden farklı saha veya laboratuvar testleri bulunmaktadır. Fiziksel uygunluk test ölçümleri aşağıdaki verilen amaçları içermektedir:

- *Bireylere özel egzersiz programının oluşturulması ve fiziksel uygunluğun geliştirilebilmesine olanak sağlamak.
- *Verilen egzersiz programının bireyin fiziksel uygunluğuna olan etkisini belirlemek.
- *Yaşa ve cinsiyete bağlı olması gereken fiziksel uygunluk seviyelerinin belirlenmesini sağlamak.
- *Bireyler açısından ulaşılabilir fiziksel uygunluk seviyelerinin belirlenmesini sağlamak (Williams, 2014; Heyward, 1998; Rezende, (2014).

Fiziksel Uygunluk Ölçümlerindeki Test ve Yöntemlerde Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

- *Test öncesinden ortalama 4-6 saat önce ağır gıdalarla beslenilmemelidir.
- *Testin yapıldığı gün veya testten bir gün önceki sürede ağır egzersiz uygulamaları yapılmamalıdır.
- *Yapılacak testler sağlıklı bireylerde yapılmalıdır.
- *Test yapılacak bireylerdeki sakatlık veya hastalık durumlarında uygulama durdurulmalıdır.
- *Test uygulamalarında kullanılacak aletlerin kalibrasyon ayarları doğru ve zamanında yapılmalıdır.

*Yapılacak testin koşul ve saatlerini biyolojik saat etkilerini düzende tutmak amacıyla aynı saat ve aynı koşullar altında uygulamak gerekmektedir.

*Test öncesindeki 24 saat içerisinde alkol kesinlikle alınmamalıdır.

*Testler uygulanmadan önce ağır olmayacak şekilde ısınma egzersizleri yapılmalıdır.

*Test öncesindeki bir saat içerisinde kola, çay ve kahve gibi içeceklerden uzak durulmalıdır.

*Aşırı yorgunluk, baygınlık, baş dönmesi, ileri seviye nefes darlığı ve göğüs ağrısı gibi durumlarda test protokolü hemen durdurulmalıdır.

*Testlerden kapalı bir platformda yapılıyorsa ortam sıcaklığı yaklaşık 18-20 derece aralığında olmalıdır (Williams, 2014; Heyward, 1998; Rezende, (2014).

Fiziksel Uygunluk Ölçümlerindeki Test Sonuçlarını Etkileyen Etmenler

Nem, sıcaklık, kafein alımı, günün saatleri, sporcunun emosyonel durumu, çevre koşulları, son öğün zamanları, ölçümlerin hata oranı, gürültü, uykusuzluk, sporcunun kullandığı ilaçlar, sporcunun bilgisi, becerisi ve kişiliğine ait durumlar testin sonuçlarını etkileyebilecek etmenlerdir (Özer 2006).

1. Performansla İlgili Fiziksel Uygunluk Parametreleri

1.1. Sürat: Kas ve sinirsel sistemin ani bir şekilde çalışması olarak ifade edilmesinin yanında bedenin tümünün ya da bir kısmının bir hareketi yapabilme becerisi olarak da ifade edilmektedir (Demirci 2006). Bir aktiviteyi en kısa sürede yapma kapasitesi olarak da ifade edilen biyomotor bir özellik olan sürat; boks, futbol, basketbol, sprint gibi sporlarda başarılı olmak için kilit nokta olarak görülmektedir . Bu yönünden dolayı sürat, performansla ilgili parametreler arasında sayılmaktadır (Sayın 2011).

1.2. Çeviklik: Bireyin bir aktiviteyi doğru ve hızlı bir biçimde yapabilme ve vücuduna yön verebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Okudur ve Sanioğlu 2012).

1.3. Kuvvet: Dışarıdan gelen bir güce karşı dayanabilme ve bu güce karşı koyabilme becerisi olarak ifade edilir. Çocuklardaki kuvvet yaş ve cinsiyetle paralellik göstermekle beraber yaş ve cinsiyete bağlı değişkenlik de gösterebilmektedir. Kuvvet, özellikle çocuklarda kas gelişiminin en önemli göstergesidir. Bu sebeptendir ki çocuklarda yaş büyüdükçe kas hacim ve ağırlığı artış göstermektedir. Özellikle erkek çocuklardaki kas gelişimi kız çocuklara oranla daha fazla olmaktadır (Çetin ve Flock 2014).

1.4. Denge: Belirli bir pozisyonun bozulmadan sürdürülebilmesine denge denir. Fiziksel uygunluğun performansla ilgili parametrelerinden biri olan denge, durağan ya da hareket halindeki durumun sürdürülmesi olarak da ifade edilmektedir (Şimşek ve Ertan 2011). Çocuklarda denge

gelişimi bebeklik döneminde, baş ve boynun kontrolünün gerçekleştirilmesi ile başlamaktadır. Yenidoğan bir bebekte baş kontrolü bulunmazken zamanla boyun ve çevresinde bulunan kasların belirli bir kuvvete ulaşmasıyla baş ve boyun dengesi gelişme göstermektedir. Çocuklarda denge gelişiminde, genel vücut farkındalığının gelişmesi de kas kuvveti gibi önemli bir yer tutmaktadır. Çocuklarda ilk denge aktivitesi oturma ve ayakta durmadır. Dönme, eğilme, yana uzanma, yukarı uzanma, tek ayak üzerinde durma çocuğun gelişimiyle paralel olarak meydana gelen denge şekilleri olarak kabul edilmektedir. Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda, çocuklara uygulanabilecek farklı fiziksel aktivitelerin denge üzerinde olumlu değişim yaptığı gösterilmektedir (Özer ve Özer 2001).

2. Sağlıkla İlgili Fiziksel Uygunluk Parametreleri

2.1. Vücut Kompozisyonu: Vücut kompozisyon ölçümü, beslenme uzmanları, sağlık profesyonelleri ve spor bilimciler için bireyin sağlık durumu hakkında objektif veriler sunabilen bir değerlendirme yöntemi olarak gösterilmektedir. İnaktif bir yaşam tarzına bağlı ortaya çıkan obezite görülme sıklığının giderek artış göstermesi vücut kompozisyonu ölçümünün önemini ortaya koymaktadır. Vücut kompozisyonu, bireyin beslenme durumunun yanında fonksiyonel kapasitesi ile ilgili olarak da objektif bilgi sağlamaktadır. Ayrıca bireylerin doğum anından yetişkinlik sürecine kadar ortaya çıkabilecek hastalıklar ve rahatsızlıklara yönelik terapötik müdahalelerin yapılmasına olanak sağlamaktadır (Baltacı 2018). Vücut kompozisyon ölçümleri içerisinde yer alan vücut yağ ve kas oranının takip edilmesi bazı

hastalıkların erken teşhisinde önemli yer tutmaktadır. Kanser hastaları ilk altı aylık süreçte yaklaşık olarak kas kütlelerinin en az %5'ini kaybetmektedir. Kas kütlesi kaybını takiben yaşa bağlı fiziksel performansın azalması olan sarkopeni, genellikle kaslara artan yağ infiltrasyonu ile birlikte görülür ve kasların hacimsel olarak ölçümleri ile birlikte kas kuvvet testleri kullanılarak teşhis edilebilmektedir. Sarkopeni ile beraber yaşlı bireylerde artan obezite engellilik, hastalıklara yakalanma riski ve ölüm oranının artmasına sebep olmaktadır. Bireylere yönelik olası risk durumunu belirlemek ve uygun müdahaleleri planlamak için kas kütlesi ve kuvvetinin doğru ölçümü önemlidir. Farklı yöntemler kullanılarak birbirinden farklı fiziksel prensiplerle vücut kompozisyonunu belirlemek mümkün olabilmektedir. Vücut kompozisyonunun ölçümünde altın standart olarak radyolojik yöntemlerden olan bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kabul edilmesiyle beraber bütün bu kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Vücut kompozisyonu ölçümü için mevcut olan çeşitli yöntemler, iki bölmeli, üç bölmeli, dört bölmeli veya çok bölmeli modellere dayanmaktadır (Ribeiro ve ark. 2014).

2.1.1. Vücut kompozisyonunun bölme yöntemleriyle incelenmesi

İki bölmeli yöntem: Vücut kompozisyonunda en basit yaklaşım, vücut ağırlığını yağ kütlesi ve yağsız kütle olarak ikiye ayıran yöntemdir. Bu yöntem üç erkek kadavranın üzerinde yapılan ölçümlere dayanmaktadır. Hidrodensitometri, hava kaydırmalı pletismografi ve

hidrometri, iki bölmeli yöntemle dayalı yaygın olarak kullanılan uygulamalardan bazılarıdır (Williams, 2014; Heyward, 1998; Rezende, (2014).

Üç bölmeli yöntem: Vücudu; yağ kütlesi, yağsız kütle ve kemik mineral içeriği olarak üçe ayırıp inceleyen yöntemdir. Yapılan araştırmalara baktığımızda, sağlıklı yetişkinlerin ve çocukların vücut kompozisyonunu ölçerken, üç bölmeli yöntemin iki bölmeli yöntemle göre daha doğru sonuçlar verdiği görülmektedir. Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), yüksek ve düşük enerjili X-ışınlarının vücuttan iletilmesiyle hızlı, invazif olmayan bölgesel ve tüm vücut kompozisyonu ölçümü sağlayan üç bölmeli bir yöntemdir (Wan ve ark. 2014).

Dört bölmeli yöntem: Vücut kompozisyonunun ölçümünde kullanılan dört bölmeli yöntem, vücudu yağ, mineral, kemik ve protein ile beraber dörd'e ayırıp incelerken birçok yöntemden faydalanmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu ve total vücut sıvısı üzerinde yaptığı ölçümler nedeniyle üç bölmeli yöntemle göre daha doğru sonuçlar vermesine rağmen, birçok parametre ölçüldüğü için hata yapma oranı yüksektir (Williams, 2014; Heyward, 1998; Rezende, (2014).

Çok bölmeli yöntemler: Vücut kompozisyonunun atomik düzeyde incelenmesini sağlamaktadır. Nötron aktivasyon analizi yöntemi ile beraber bireyin vücudunda bulunan elementlerin (kalsiyum, sodyum, klorür, fosfor, nitrojen, hidrojen, oksijen ve karbon) toplam değerlerini ölçmek için kullanılabilir. Bununla beraber altı bölmeli yöntemde birey vücudu su, nitrojen, kalsiyum, potasyum, sodyum ve

klorür olarak ayrılmaktadır. Birçok bölmeden oluşan bu yöntemler vücut kompozisyonunun doğru ölçümlerini sağlasa da, diğer yöntemleri doğrulamak için uygun merkezlerin olmaması, yüksek maliyete sahip olması ve radyasyona maruz kalma düzenli kullanımlarını kısıtlamaktadır. Vücut kompozisyonunun incelenmesinde kullanılan bölme yöntemleri tablo 2.'de gösterilmektedir (Wan ve ark. 2014).

Tablo 2. Vücut kompozisyonunun incelenmesinde kullanılan bölme yöntemleri

1 bölmeli yöntem	2 bölmeli yöntem	3 bölmeli yöntem	4 bölmeli yöntem	Çok bölmeli yöntem
Vücut ağırlığı	Yağsız vücut kütlesi	Yağ kütlesi	Yağ	Kalsiyum
		Yağsız kütle	Mineral	Sodyum
	Yağ kütlesi	Kemik mineral yoğunluğu	Kemik	Klorür
			Protein	Su
				Potasyum

(Wan ve ark. 2014)

2.1.2. Vücut kompozisyonunun alan yöntemleriyle incelenmesi

Antropometri: Antropometrik ölçümler, bireyin kas ve yağ doku oranının belirlenmesinde, çıkan sonuçlara göre beslenme ve fiziksel programlar yapılmasını sağlayan non-invaziv yöntemlerden oluşmaktadır. Antropometri ölçümleri, basit olarak uygulanabilen, ucuz ve uygulama için yüksek bir bilgi istemeyen yöntemlerden oluştuğu için araştırma ve klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle vücut kitle indeksi (VKİ) ile bireyin yağ oranı hakkında yorum yapılabilmesi için hemen hemen bütün akademik veya klinik araştırmalarda bu ölçümlerin yapılmasına yönlenildiği görülmektedir. Boy uzunluğunun karesinin (m^2) vücut ağırlığına (kg) bölünmesi ile VKİ değeri saptanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün VKİ sınıflamasına göre sınıflandırma yapılmaktadır. Belirli bir VKİ değerine göre yağ yüzdesi oranı cinsiyete, etnik kökene ve bireysel farklılıklara bağlı değişim göstermektedir (Jetto ve ark., 1992; Jones, 1992).

Bel çevresi ölçümü: Bel çevresinin ölçümü, çocuklarda ve yetişkinlerde karın içi yağ dokusunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bel çevresinin ölçümü, göğüs kafesinin alt kısmı ile iliak krest'in orta noktasından ekspirasyon sonrası ölçüm yapılır. Bel çevresinin erkeklerde 102 santimetre (cm), kadınlarda ise 88 cm üstünde çıkması riskli olarak kabul edilmektedir

Kalça çevresi ölçümü: Birey ayaktayken kalçanın en çıkıntılı noktaları üzerinden mezura ile ölçüm yapılmaktadır (Martin, 1957); (Tanner ve ark., 1969; Weiner ve Lourie, 1969).

Bel-kalça oranı: Bel-kalça oranının hesaplanması vücut yağ oranının belirlenmesinde kullanılan objektif yöntem olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda erkeklerde üst ekstremiteler bayanlarda ise alt ekstremiteler ve alt gövde yağ oranının fazla olduğu görülmektedir. Bel-kalça oranının artması obezite görülme riskini artırmaktadır. Bel-kalça oranı, bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Bel-kalça oranının erkeklerde 1 değerinin kadınlarda ise 0,85 değerinin üzerine çıkması riskli olarak kabul edilmektedir ((WHO, 2008). Kadın ve erkekler için bel-kalça oranları ve risk durumu tablo 3.'de gösterilmektedir. Yapılmış farklı araştırmalarda elde edilen antropometrik veriler tablo 4.'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Kadın ve erkekler için bel-kalça oranı ve risk durumu

	Yaş Grupları	Alçak seviyede risk	Orta seviyede risk	Yüksek seviyede risk	Çok yüksek seviyede risk
Erkek	20-29	0.83	0.83-0.88	0.89-0.94	>0.94
	30-39	<0.84	0.84-0.91	0.92-0.96	>0.96
	40-49	<0.88	0.88-0.95	0.96-1.00	>1.00
	50-59	<0.90	0.90-0.96	0.97-1.02	>1.02
	60-69	<0.91	0.91-0.98	0.99-1.03	>1.03
Kadın	20-29	<0.71	0.71-0.77	0.78-0.82	>0.82
	30-39	<0.72	0.72-0.78	0.79-0.84	>0.84
	40-49	<0.73	0.73-0.79	0.80-0.87	>0.87
	50-59	<0.74	0.74-0.81	0.82-0.88	>0.88
	60-69	<0.76	0.76-0.83	0.84-0.90	>0.90

(Baltacı 2018).

Tablo 4. Bazı araştırmalardan elde edilen bel çevresi, kalça çevresi ve bel-kalça oranı ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Yıl	Araştırmacı	Bel çevresi	Kalça çevresi	Bel-kalça
		ortalaması	ortalaması	oranı
		Kadın/Erkek	Kadın/Erkek	Kadın/Erkek
2005	Şanlıer	71.3/78.6	-	0.74/0.81
2012	Durgun	86.7/95.9	105.6/104.8	0.81/0.91
2013	Murathan	61.2/83.8	103.1/101.4	0.80/0.90
2016	Sözmen vd.	91.20/94.79	-	0.85/0.95
2017	Büyükakın	89.24/96.93	107.23/104.87	0.82/0.92
2019	Taşlı ve Sağır	69.25/80.91	95.31/99.11	0.72/0.81

Skinfold (deri kıvrımı) ölçümleri: Skinfold ölçümleri deri altı yağ dokusu hakkında bilgi vermektedir. Yaygın olarak deri kıvrımının ölçülmesinde minimum hata veren Holtain, Lange ve Harpenden kaliperleri kullanılmaktadır. Vücut yoğunluğunun belirlenmesi için yaşa ve cinsiyete özel denklemlerde kullanılan biceps, triceps, subscapular ve suprailiac gibi bölgelerden ölçümler yapılmaktadır. Vücut yağ yüzdesi popülasyona özel olarak kullanılan förmüllerle hesaplanabilmektedir. Bu yöntemin uygulanmasındaki hata durumları teknisyen becerisi, kullanılan kaliper tip ve kullanılan hesaplama denkleminin kaynaklanmaktadır. Bu tekniğin özellikle yaşlı ve obez

bireylerde çok dikkatli kullanılması gerekmektedir (Martin, 1957; Tanner ve ark., 1969; Weiner ve Lourie, 1969).

Biyoelektrik empedans analizi (BEA): Bu yöntemde sabit bir frekansta (50khz) ve düşük elektrik akımının (800 μ A) vücut içerisinden geçirilip bu akıma karşı gelişen empedansın ölçülmesi ile vücut kompozisyonu hesaplanabilmektedir (Martin, 1957; Tanner ve ark., 1969; Weiner ve Lourie, 1969).

2.1.3. Vücut kompozisyonunun laboratuvar yöntemleriyle incelenmesi:

Hidrodensitometri (Su Altı Tartımı): Bu yöntemde vücudun tamamen suya batması sonrası taşan su miktarının ve artık akciğer hacminin hesaplanmasıyla vücut kompozisyonu değeri bulunmaktadır (Heyward, 1998).

2.2. Esneklik

Bir eklem, eklem hareket açıklığı boyunca istemli hareket edebilme yeteneği olarak tanımlanan esneklik; vücut tipi, yaş, cinsiyet ve spor alışkanlığı gibi faktörlerden etkilenmektedir (Witvrouw vd., 2004). Esneklik ölçümünde gonyometre ve fleksiyometre gibi aletlerin yanında otur-uzan testi de kullanılabilir (Murtagh ve ark., 2004).

2.3. Kardiovasküler Dayanıklılık

Kardiovasküler dayanıklılık bireyin uzun süreli yüklenmelere karşı koyabilme yeteneği olarak ifade edilmektedir. Kardiovasküler

dayanıklılık genetik, cinsiyet, vücut kompozisyonu, yaş ve antrenman gibi faktörlerden etkilenmektedir (Kale, 2012). Araştırmacılar kardiyovasküler dayanıklılığı literatürde aerobik dayanıklılık ya da aerobik uygunluk gibi birçok farklı terimle ifade edebilmektedirler. Aerobik uygunluk kardiyovasküler sistemin yanında kas-iskelet sistemi diğer organ ve sistemlerin de yeterliliğini içermektedir. Aerobik uygunluk yüzme, atletizm, bisiklet binme gibi uzun zamanlı yüklenmeler ile geliştirilebilen bir fiziksel uygunluk bileşeni olarak görülmektedir. Bireyin bir dakika içerisinde ulaşabildiği oksijen miktarı olarak ifade edilen maksimal oksijen tüketimi, kardiyovasküler dayanıklılığın en önemli göstergesi olarak görülmektedir Maksimal oksijen düzeyi yüksek olan bireylerin kardiyovasküler dayanıklılık düzeyleri de yüksek olarak görülmektedir (Kale, 2012).

2.4. Kassal Dayanıklılık

Vücut hareketlerinin kontrol edilmesi için bireyin maksimal güç harcama yeteneği kassal kuvvet olarak ifade edilmektedir (Özer 2006)

Fiziksel uygunluğun önemli bir parametresi olan kassal dayanıklılık hem bireyin postürünün korunmasına hem de kas tonusu ve esnekliğinin sağlanmasına destek olmaktadır. Yaş ilerledikçe kassal uygunlukta düşme olduğu için kassal uygunluk iş yaşamında performansın etkilenmesine sebep olabilmektedir (Özer 2006).

Kaynaklar

- Azboy, Y. (2021). Fiziksel Aktivite Ve Sağlık. Sağlık Ve Yaşam Bilimleri Dergisi, 3(2), 140-144. <https://doi.org/10.33308/2687248X.202132221>.
- Baltacı, G. (2008). Fiziksel Uygunluk 8 Tanım, ReserchGate, s.161-169.
- Büyükakın, B. (2017). Erişkinlerde Obezite Tanı Ve İzleminde Kullanılan İki Farklı Yöntemin Uyumunun Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi, Denizli.
- Chen, P., Mao, L., Nassis, G. P., Harmer, P., Ainsworth, B. E., Li, F., (2020). Coronavirus Disease (COVID-19): The Need To Maintain Regular Physical Activity While Taking Precautions. J Sport Health Sci p;9:103-4.
- Çamlıgüney, A. F. (2010). "8-10 Yaş Grubu Kız Çocukların Fiziksel Aktivite Düzeyleri İle Fiziksel Uygunluklarının Belirlenmesi Ve Beslenme Profili İle İlişkisinin İncelenmesi" Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi Ve Spor Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.
- Çelik, A., Günay, E., Aksu, F. (2013). 7-9 yaş Grubu İlköğretim Öğrencilerinin Fiziksel Ve Motorik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 27(1), 7-13.
- Çetin, H. N., Flock, T., (2014). Genel Kondüsyon Antrenmanı Ve Sporda Performans Kontrolü, Matser Ofset, Ankara, s.31.
- Demirci, A. (2006). İlköğretimde Beden Eğitimi Uygulamaları, Değişim Yayınları, İstanbul, s.11-12-15- 17- 19-175-23.
- Durgun, G. A. (2012). Bursa İlinde Obezite Sıklığı Ve İlişkili Faktörler. Uzmanlık Tezi. Uludağ Üniversitesi, Bursa.
- Heyward, V. H. (1998). Advanced Fitness Assessment And Exercise Prescription 3rd ed,
- Huang, Y. C., Malina, R. M. (2007). BMI And Health-Related Physical Fitness In Taiwanese Youth 9-18 years. Medicine And Science In Sports And Exercise, 39(4), 701-708. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31802f0512>.
- Jetto, M., Quenneville, J., Sidney, K. (1992). Fitness Testing And Counselling In Health Promotion. Can J Sport Sci. Sep;17(3):194-8.
- Jones, D. A. (1992). Strength Of Skeletal Muscle And The Effects Of Training. Br Med Bull. p;48(3):592-604.
- Kale, M. (2012). "Antrenman Ve Hareket", Spor Bilimlerine Giriş, Anadolu Üniversitesi Web Ofset, Eskişehir, s.86-97-94-89.
- Levinger, P., Hill, K. D. (2021). Are The Recommended Physical Activity Guidelines Practical And Realistic For Older People With Complex Medical Issues. J Geriatr Phys Ther ;44:2-8. <https://doi.org/10.1519/jpt.0000000000000291>
- Martin, R., Saller, K. (1957). Lehrbuch Der Anthropologie. (3th ed.). Stuttgart: G. Fisher Verlag.
- Murathan, F. (2013). Üniversite Öğrencilerinde Obezite Sıklığı, Fiziksel Aktivite Düzeyi Ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının İncelenmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Elazığ.
- Murtagh, E. M., Boreham, C. A., Nevill, A., Hare, L.G., Murphy, M. H. (2005). The Effects Of 60 Minutes Of Brisk Walking Per Week, Accumulated In Two Different Patterns, On Cardiovascular Risk. Prev Med.;41(1):92-7.

- Okudur, A., Sanioğlu, A. (2012). 12 Yaş Tenisçilerde Denge ile Çeviklik İlişkisinin İncelenmesi, Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilim Dergisi, 14(2):165.
- Özer, S. D., Özer, K. (2001). Çocuklarda Motor Gelişim. Atlas Yayın Dağıtım, İstanbul, s.22-135-136.
- Özer, K. (2006). Fiziksel Uygunluk. Nobel Yayınevi, Ankara, s.12-13-118-12-175-160- 159-161-20-61-21
- Rezende, L. F., Rodrigues, L. M., Rey-Lopez, J. P., Matsudo, V. K., Luiz, O. D. (2014). Sedentary Behavior And Health Outcomes: An Overview Of Systematic Reviews. PLoS One. 21;9(8):e105620
- Ribeiro, S. M., Kehayias, J. J. (2014). Sarcopenia And The Analysis Of Body Composition. Advances In Nutrition (Bethesda, Md.), 5(3), 260–267. <https://doi.org/10.3945/an.113.005256>.
- Sayın, M. (2011). Hareket Ve Beceri Öğretimi, Spor Yayınevi, Ankara, s.51.
- Saygın, Ö., Dükancı, Y. (2009). Kız Çocuklarda Sağlık İlişkili Fiziksel Uygunluk Ve Fiziksel Aktivite Yoğunluğu İlişkisinin Araştırılması. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi.
- Sözmen, K., Ünal, B., Sakarya, S., Dinç, G., Yardım, N., Keskinçinç, B. ve Ergör, G. (2016). Türkiye’de Antropometrik Ölçüm Yöntemlerinin Kardiyovasküler Hastalık Riski İle İlişkisi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 43(1), 99-106. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2016.01.0646.
- Şanlıer, N. (2005). Gençlerde Biyokimyasal Bulgular, Antropometrik Ölçümler, Vücut Bileşimi, Beslenme Ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi. 3(25), 47-73. <http://www.gefad.gazi.edu.tr/tr/issue/6755/90826>.
- Şimşek, D., Ertan, H. (2011). Postural Kontrol Ve Spor: Kassal Yorgunluk Ve Postural Kontrol İlişkisi, Spormetre. Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 9(4):11.
- Tanner, J. M., Hiernaux, J., Jarman, S. (1969). Growth And Physique Studies. Weiner, JS. Lourie, J. A. (Eds.). Human biology: A guide to field methods; (I.B.P. Handbook No:9) (ss.1-76). Oxford: Blackwell Scientific.
- Taşlı, H., Sağır, S. (2021). Obezitenin Belirlenmesinde Kullanılan Beden Kitle İndeksi, Bel Çevresi, Bel-Kalça Oranı Metotlarının Karşılaştırılması. Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 7(1), 138-150.
- Uslu, S., (2011). İlköğretim Okulu İkinci Kademe 6,7 ve 8. Sınıf Öğrencilerine Yönelik Fiziksel Uygunluk Test Bataryası Güvenilirlik Çalışması, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Wan, C. S., Ward, L. C., Halim, J. et al. (2014). Bioelectrical Impedance Analysis To Estimate Body Composition, And Change In Adiposity, In Overweight And Obese Adolescents: Comparison With Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. BMC Pediatr 14, 249 <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-249>
- Weiner, J. S., Lourie, J. A. (Eds.). (1969). Human biology: A guide to field methods; (I.B.P. Handbook no:9). Oxford: Blackwell Scientific.
- Williams, Wilkins. (2014). American College of Sports Medicine, ACSM’s guidelines for exercise testing and prescription. Baltimore.

- Witvrouw, E., Mahieu, N., Danneels, L., McNair, P. (2004). Stretching And Injury Prevention: An Obscure Relationship. *Sports Med.* ;34(7):443-9.
- World Health Organization. (2008). *Waist Circumference And Waist-Hip Ratio: Report Of a WHO Expert Consultation.* Geneva: WHO.
- Yıkılmaz, A., Biçer, M., Gürkan, C.A., Özdal, M. (2016). 8-12 Yaş Grubu İlkokul Ve Ortaokul Öğrencilerinin Performansla İlgili Fiziksel Uygunluklarının Değerlendirilmesi, *Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Dergisi*, 9(3).

BÖLÜM 6

ÇOCUKLARDA VE GENÇLERDE KULLANILAN FİZİKSEL UYGUNLUK BATARYALARI

Öğr. Gör. Gökhan YERLİKAYA¹

Öğr. Gör. Yunus AZBOY²

¹ Öğretim Görevlisi Gökhan YERLİKAYA, Iğdır Üniversitesi Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Iğdır, Türkiye, gokhan.yerlikaya@igdir.edu.tr, Orcid no: 0000-0003-0086-6552

² Öğretim Görevlisi Yunus AZBOY, Iğdır Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü Fizyoterapi Programı, Iğdır, Türkiye, yunus.azboy@igdir.edu.tr Orcid no:0000-0002-0360-4681

Giriş

Sağlıklı yaşamın en önemli faktörü olan fiziksel aktivite; en basit haliyle enerji harcamayı gerektiren bedensel hareketler olarak tanımlanabilir. Fiziksel uygunluk ise; bireyin gün gerçekleştirdiği aktiviteleri yorulmayacak bir şekilde gerçekleştirebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Azboy, 2021). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (DSÖ), “Sağlık, hastalık veya sakatlık durumunun olmaması değil, aynı zamanda bir bütün şeklinde beden, ruhen, sosyokültürel ve ekonomik yönlerden de tam bir iyi olma durumu” şeklinde tanımlanmaktadır. Geçmişten günümüze gelen toplumların en temel amaçlarından biri beden, zihnen ve ruhen sağlıklı nesiller yetiştirmektir (Erol,2011). Normal bir gelişim süreci geçiren genç ve çocuklar, bedensel yapıları ve sinirsel sistemlere göre hareket yeteneklerini de geliştirmektedirler. Özellikle çocukların büyüüp, gelişip ve hareket yeteneği kazanmaları çocuğun içinde bulunduğu sosyal-kültürel durum, yaşam standartları, beslenme durumu, gelenek ve görenekler, cinsiyet, ailenin ekonomik durumu ve çevresel etmenlerden etkilenmektedir. Ayrıca çocukların büyümeleri üzerinde fiziksel aktivitenin de çok önemli bir gösterge olduğu ortaya konulmaktadır. İnsanların en temel ortak özelliklerinden olan hareket etme, bireyin doğumuyla beraber başlar canlılığın sürdürülmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Bireyler içinde buldukları ortamlara adaptasyon sağlayabilmeleri için hareket etmeleri, yeterli düzeyde hareket edebilmek için de yeterli fiziksel uygunluk düzeyine sahip olmalıdır. Bireylerin fiziksel uygunluk düzeyleri geliştikçe hareket etme yetenekleri de artmaktadır ve

hareketsizliğe bağlı ortaya çıkabilecek hastalık veya risk durumları azalmaktadır (Azboy, 2021).

1. Fiziksel Uygunluk Testleri ve Tarihsel Gelişimi

Literatüre baktığımızda geçmişten günümüze fiziksel uygunluğu konu olarak ele alan oldukça uzun süreli araştırmalar yapıldığını görmekteyiz. Özellikle 1950’li yıllarda Kraus önderliğinde yapılmış araştırmalar fiziksel uygunluğun günümüz çağındaki anlam ve önemine kavuşmasında çok etkili olmuştur. New York Üniversitesinde öğretim üyesi yapan Dr. Hans Kraus ve Bonnie Prudden, 1953 yılı aralık ayında American Association for Health, Physical Education dergisinde “Kassal uygunluk ve sağlık” başlıklı bir makale yayınlamışlardır. Kraus ve Weber tarafından yapılan çalışmalar sonucunda Amerikalı ve Avrupalı çocukların karşılaştırılması amacıyla minimal fitness testi geliştirilmiştir. Yapılan test sonuçlarına göre Amerikan çocukların kas kuvvet ve esneklik seviyelerinin Avrupalı çocuklara göre daha düşük çıkması sonucunda 1956 yılında Fiziksel Uygunluk ve Spor Başkanlık Konseyi (AAHPERD) kurulmasına karar verilmiştir. Amerika Sağlık, Beden Eğitimi Rekreasyon ve Dans kurumu tarafından 1958 yılında Youth Fitness Testi yayınlanmıştır. Yapılan revizyonlarla beraber 1970 yılında performanla ilgili uygunluğun yanında kardiovasküler uygunluk, vücut kompozisyonu ve kassal kuvvet parametrelerini içeren sağlıkla ilişkili uygunluk parametlerine yönelim olmuştur. Yapılan revizyonlar sonrasında Health-Related Physical Fitness Test ve Youth Fitness Testinin modifiye hali oluşturulmuştur (Erol, 2011).

1980’li yıllara geldiğimizde ise öğretmen ve öğrencilere yönelik fiziksel uygunluk geliştirici Fitnessgram ve Physical Best adında programların oluşturulduğunu görmekteyiz (Erol,2011). Amerikada fiziksel uygunluk ile ilgili gelişmeler Kanada’da Fitness-Performans Test’in (CAHPER) yayınlanması sonrasında 20 yıllık bir gecikme ile beraber de olsa Avrupa ülkelerinde çalışmalar yapıldığını görmekteyiz. 1960’larda ilk olarak Belçika ve Hollanda gibi ülkelerin kendi fiziksel uygunluk test bataryalarını yayınladıkları görülmektedir. 1978 yılında Avrupa Komitesi Spor Gelişim Konseyi koordinasyonunda başlatılan çalışmalar sonucunda geliştirilen Eurofit test bataryasının 1983 yılında geçici ve 1988 yılında ise geliştirilmiş son hali Fransızca ve İngilizce dillerinde olacak şekilde hazırlandığı görülmektedir. Fiziksel uygunluğa yönelik Avrupada yapılan çalışmaların paralelinde Türkiye’de de Eurofit test bataryasına yönelik çalışmalar yapıldığı görülmektedir (Erol, 2011).

2. Çocuk ve Genç Bireylere Yönelik Kullanılan Fiziksel Uygunluk Testlerinin Amaçları

Fiziksel uygunluk testleri, motor uygunluğunun yanında kas fonksiyonelliği açısından da uygunluğu da ölçmeyi amaçlamaktadır. Oluşturulan birçok fiziksel uygunluk test bataryası performanla ilgili parametrelerin yanında sağlıkla ilişkili parametrelerin ölçümünü de içermektedir. Yapılan testlerle beraber bireylerin fiziksel uygunluk düzeyleri belirlenip sağlık yönünden risk faktörleri ortaya konulup bu risklere yönelim önlemler alınmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca bireylerin yapılan testler sonrasında sahip oldukları yetenekler de

belirlenebilmektedir. Fiziksel uygunluk test sonuçlarına göre bireylere uygun fiziksel uygunluk parametrelerini geliştirici programlar oluşturulmakta ve gerekli modifikasyonların yapılmasına olanak sağlanmaktadır. Oluşturulan programların bireylerin fiziksel uygunluk düzeyi üzerinde etkinliği de program uygulanmaya başlanmadan önce ve program bittikten sonra yapılan testler ile ortaya konulabilmektedir (Heyward, 1998).

3. Çocuk ve Gençlere Yönelik Bazı Geliştirilmiş Fiziksel Uygunluk Test Bataryaları

Fiziksel uygunluk parametlerine yönelik ölçümleri içeren bazı test bataryaları ile ilgili karşılaştırmalı örnekler tablo 1.'de gösterilmektedir (Bacak, 2020).

Tablo 1. Fiziksel uygunluk test bataryalarının karşılaştırılması

Fiziksel Uygunluk parametresi	Eurofit test bataryası	Fitnessgram test bataryası	Kanada fiziksel uygunluk bataryası	Kanada standart fitness testi	ALPHA Fiziksel Uygunluk Test Bataryası
Vücut kompozisyonu ölçümü	*vücut yağ dokusu ölçümü *boy ve kilo ölçümü	*yağ yüzdesinin ölçümü	*kilo ve boy uzunluğunun ölçümü	*boyun ve kilonun ölçümü *çevre ölçümleri (göğüs, bel, kalça ve uyluk bölgesi) *yağ dokusu ölçümleri	* boy ve kilonun ölçümü * bel bölgesinin çevre ölçümü * kol arka bölgesi ve skapular bölge yağ dokusu ölçümü
Kardiyovasküler dayanıklılık testleri	*20 metre mekik koşu testi	*20 metre mekik koşu testi	*6-7 yaş grupları için 800 metre koşu testi	*Kanada aerobik test	*20 metre kardiyovasküler dayanıklılık koşusu

		*1600 metre koş-yürü testi	*10-12 yaş grupları için 2400 metre koşu testi		
Kassal dayanıklılık testleri	*uzun atlama testi *el kavrama kuvveti *30 saniye mekik çekme testi *Bükülü kol ile asılma testi	*mekik, şınav, modifiye şınav ve bükülü kol ile asılma testi	*destekli 1 dakika mekik testi *durarak uzun atlayış testi *kol ile asılma testi	*şınav testi *modifiye şınav testi *yardımlı mekik testi *el kavrama kuvveti ölçüm testi	*uzun atlama testi *el kavrama kuvvet ölçümü
Esneklik testleri	*otur-eriş testi			*otur-eriş test	
Denge testleri	*flaming o testi				
Sürat testleri	-		*50 metre koşu testi		
Çeviklik testleri	10*5 metre mekik koşu testi				10*4 mekik koşu testi
Reaksiyon zamanı testleri	*disklere dokunma testi				

(Bacak, 2020).

3.1. Eurofit Test Bataryası ve Parametreleri

Birey açısından Eurofit testleri; bedensel beceriler ve sağlıklı olma ve beden eğitiminin de önemli birer unsurları olarak görülmektedir. Bireyin eurofit testlerini başarıyla yapabilecek bir vücut yapısında olması bireyin sağlıklı ve mutlu bir yaşam sürmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Eurofit testleri ile beraber bireylerin vücutsal becerilerinin zayıf noktaları ortaya çıkarılabilmektedir (Bayraktar vd., 2001). Eurofit, 6-18 yaş grubundaki bireylere uygulanabilen, bireylerin vücutsal yetenek ve becerilerinin hangi düzeylerde olduğunu ortaya koyabilen bir test bataryası olarak görülmektedir. Eurofit test bataryası çocuklar üzerinde yapılan, vücut yeteneklerinin belirlenebilmesi ve değerlendirme yapılmasına olanak sağlaması özellikle okul döneminde bulunan çocuklara verilecek eğitim programlarının nasıl olması gerektiği üzerine yapılan koordineli araştırmalar sonucunda oluşturulmuştur. Çocuklarla beraber yetişkinlerin de fiziksel uygunluklarının değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (Demir, 2001). Ayrıca eurofit testleri ile beraber okul çağındaki çocukların fiziksel uygunluk düzeyleri bulunup, beden eğitimciler tarafından risk faktörleri de ortaya konulabilmektedir. Bunun yanında eurofit testleri özellikle bu değerlendirilen çocukların fiziksel uygunluk düzeylerinin istenilen düzeye çıkarılmasına yönelik verilmesi gereken eğitim programlarının nasıl olması gerektiği üzerine çalışmalar yapılmasına da olanak sağlamaktadır. Belirlenen eğitim programlarının bireylerin fiziksel uygunluk düzeyleri üzerinde ne kadar etkili olduğunun eğitim öncesi ve sonrasında yapılan değerlendirmeler ile ortaya konulmasına

da imkan sağlamaktadır. Okul çağındaki çocuklara yönelik fiziksel uygunluk çalışmalarının nasıl olması gerektiği üzerine 1978 yılında Paris'te bir konferans düzenlenmiş olduğunu görmekteyiz. Konferans sonrasında Avrupa genelinde bir çalışma planı oluşturulmuş ve bunun sonrasında Eurofit El kitabının çıkarıldığı görülmektedir (Loğoğlu, 2002).

Eurofit testlerinin okullarda çok rahat bir şekilde uygulanabilmesi özellikle beden eğitimciler ve öğrenciler adına çok önemli bir yer tutmasını sağlamaktadır. Bu testlerin beden eğitimciler tarafından verilen derslerde yürütülmesi ve beden eğitimi uygulamalarını destekler nitelikte olması önemli bir durum olarak görülmektedir. Yapılacak olan fiziksel uygunluk testleriyle beraber beslenme çalışmaları, bedensel eğitim ve spor yapan çocuklara yönelik uluslararası politikaların da çocuklara yönelinmesi sağlanacak ve çocukların spor alışkanlığı kazanmasına katkı yapabilecektir (Morrow, 1992).

Eurofit testlerinin seçiminde üzerinde durulması gereken bazı önemli hususlar aşağıda verilmektedir:

- Hem bayan hem de erkek genç birey ve çocuklar üzerinde testlerin denenmesi ile beraber testin doğru tanımlanması gerekmektedir.
- Bireylerin üzerinde kapsamlı analizlerin yapılmasının yanında testlerle ilgili bağımsız değişken durumlarının belirlenmesi ve

bireylerin vücutsal özelliklerine uygun testlerin seçilmesi gerekmektedir.

- Normal bireylerdeki ortalama standart test sonuçlarının ortaya çıkarılıp yeni değerlendirmeye alınacak bireyler arasındaki farklılıkların ortaya çıkarılmasına olanak sağlaması gerekmektedir.
- Seçilecek ve bireylere uygulanacak testin nesnel ve tutarlı olması gerekmektedir.
- Farklı ortamlarda yapılmasına imkan sağlanması için basit uygulanabilir, pratik ve yapılacak analizlerin amaçlarına uygun olması gerekmektedir (Demir, 2001).

Eurofit test bataryasının dünya açısından gelişimsel tarihi

Başlangıçta Avrupa ülkelerindeki okul çağındaki çocukların fiziksel uygunluk seviyelerinin değerlendirilip ve değerlendirmeler sonrasında elde edilecek verilerle standart norm değerlerinin oluşturulması amacıyla çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Daha sonra bu oluşturulacak test bataryasının Avrupa genelinde bireylerin fiziksel uygunluk kapasitelerinin değerlendirilmesine ve sağlıkla ilgili risk durumlarının ortaya çıkarılmasına yönelik yapılması ve yaygınlaşmasına yönelik bir dizi toplantı düzenlenmiş olduğu görülmektedir. Yapılan toplantılar sonrasında 3 farklı alternatifle 10 tane test ile beraber aerobik uygunluğu ölçmeye yönelik 2 adet saha testi ve daha önce oluşturulan el kitabı Spor Araştırmaları Uzmanları Komitesi'nce kabul edildiği görülmektedir. 1990 yılına kadar özellikle tüm Avrupa ülkelerinde bu test bataryasının binlerce bireye

uygulanması ile beraber testlerin nesnel, tutarlı ve güvenli olduğunun üzerindeki düşüncelerin güçlenmesine ve daha önce oluşturulan el kitabının birkaç ufak düzenlenmesi yapılarak ikinci baskısının yayınlanmasına olanak sağladığı görülmektedir (Şipal, 1989).

Eurofit test bataryasının Türkiye’deki gelişim süreci ve yapılmış araştırmalar

Avrupa ülkelerindekine paralel bir gelişim olduğu görülmekle beraber ülkemizde de çok fazla araştırma yapıldığı görülmektedir. Ülkemizde eurofit ile ilgili yapılmış çalışmalara ait bazı bilgiler tablo 2. de gösterilmektedir. Eurofit testleri ve testler kapsamında değerlendirilen özellikler tablo 3.’de gösterilmektedir (Ayta, 2021).

Tablo 2. Ülkemizde eurofit ile ilgili yapılmış araştırmalar

Yıl	Araştırmacı	Araştırmaya alınan birey sayısı	Araştırmaya alınan bireylerin yaş ortalaması
1992	Oğuz	65	12-14
2001	Demir	50	11-13
2002	Loğoğlu	58	12
2003	Gerime	63	9-12
2006	Kızılakşam	100	12-14
2009	Bağcı	80	10-12
2011	Erol	90	8-12
2015	Kabakci	52	52
2019	Uygun	80	10-14
2020	Aktansoy, Kırmızıgil	366	9-11
2021	Ayta, Aliye	50	7-10

Tablo 3. Eurofit testleri ve değerlendirilen özellik

Test numarası	Testin adı	Değerlendirilen özellik
1	Vücut yağ doku ölçümü	Vücut kompozisyon değeri
2	Flamingo denge testi	Vücut denge durumu
3	Disklere uzanıp-dokunma	Reaksiyon zamanı
4	Otur-uzan testi	Vücudun esneklik seviyesi
5	Durarak uzun atlayış	Kassal uygunluk düzeyi
6	El kavrama güç testi	Kassal uygunluk düzeyi
7	Mekik çekme testi	Kassal dayanıklılık
8	Bükülü kol ile asılma testi	Kassal dayanıklılık
9	Mekik koşu testi	Çeviklik ve sürat
10	10*5 metre mekik dayanıklılık koşusu	Kardiyorespiratuar uygunluk seviyesi

(Ayta, 2021).

Eurofit Testlerinin Uygulanışı ve Değerlendirilmesi

1. Antropometrik ölçümler: Boy, kilo ölçümü yapılarak vücut kitle indeksi hesaplanmaktadır. Vücut yağ yüzdesi hesaplamak için skinfold cihazıyla bazı bölgelerden deri kıvrımı ölçümü yapılmaktadır. Tüm ölçümler aynı taraftan ve aynı kişi tarafından yapılmaktadır (Gökbel ve Çalışkan, 1991).

2. Flamingo denge değerlendirme testi: Bireylerin denge durumunun değerlendirilmesini sağlayan testtir. Test için 15 santimetre (cm) uzunluğunda ve 2 cm genişliğinde iki ayak üzerine oturtulabilen, dışarıdan bir malzeme ile kaplanmış 50 cm uzunlukta, 4 cm yüksekliğin yanında 3 cm genişliği bulunan bir tahta veya metal bir cisim kullanılabilir. Değerlendirmeye alınan birey tek ayağı ile tahta veya metal kiriş şeklindeki cismin üzerinde dururken, eliyle diğer

ayağını tutar ve tam denge durumunda test başlatılır. Bireyin 1 dakika içerisinde meydana gelen denge kayıpları not edilip puan olarak yazılır. Skor yükseldikçe bireyin denge durumu da kötü olarak yorumlanmaktadır (Praagh ve ark., 1986).

3. Disklere dokunma testi: Bireylerin reaksiyon zamanının değerlendirilmesi ve üst ekstremitelerin hareket hızlarının ortaya konulması için yapılmaktadır. Bir platform üstünde 60 cm aralıklı olarak 20 cm çap ölçüsünde 2 tane disk konur, bu iki diskin arasına da kısa kenarı 10 cm uzun kenarı 20 cm olan dikdörtgen şeklinde bir plaka konulmaktadır. Teste alınan birey kullanmak istediği elini disklerden birinin üstüne diğer elini ise ortadaki dikdörtgen plakanın üzerine yerleştirip teste başlar, testi yaptığı eliyle her iki diske olabildiğince hızlı bir şekilde 25'er kez dokunma yaptığı süre kaydedilir ve skor olarak alınır (Gökbel ve Çalışkan, 1991).

4. Otur-uzan testi: Bireylerin alt ekstremitelerinin esnekliğinin ölçülmesini sağlayan güvenilir ve nesnel bir test olarak görülmektedir. Test için 35 cm uzunluğunda, 45 cm genişliğinde ve 32 cm yüksekliğinde bir platform kullanılmaktadır. Platformun üst yüzey ölçüleri ise, 55 cm uzunluk ve 45 cm genişlik şeklindedir. Platformun üst yüzeyi ayak tabanlarının dayanacak olan yüzeyden itibaren dışarıda ve üzerinde 1'er cm'lik aralıklarla oluşturulan bir cetvel bulunmaktadır. Değerlendirmeye alınan birey ayak tabanları platforma dayanacak şekilde oturur ve daha dizler bükülmeden elleriyle platform üzerine uzanır uzandığı son noktada 2 saniye beklemesi istenmekte o noktadaki değer kaydedilmektedir. Test 2 tekrarlı

yapılmakta olup yüksek olan değer skor olarak alınmaktadır (Renson, 1986).

5. Durarak uzun atlama: Kassal uygunlukla beraber patlayıcı gücün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Uzunlamasına yerleştirilen 2 jimnastik minderi üzerine denek başlangıç çizgisinin gerisinden olmak şartıyla sıçrayabildiği en son noktaya sıçrar ve test 2 tekrarla yapılırken en iyi değer skor olarak kaydedilmektedir.

6. El kavrama kuvvetinin değerlendirilmesi: Statik kassal uygunluğun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Değerlendirilecek birey ayakta durur pozisyonda 2 tekrar olacak şekilde test yapılmaktadır.

7. Mekik çekme testi: Değerlendirilecek birey sırtüstü yatarken eller ensede kenetli, dizler 90 derece fleksiyonda ve ayak tabanları yere temas edecek şekilde durur. 30 saniye süresince kaç adet mekik çektiği not edilip skor olarak kaydedilir.

8. Bükülü kol asılma testi: Değerlendirmeye alınan bireyin sıçramadan ulaşabileceği bir yükseltide önde tutunma barı olan bir iskele yardımıyla çenesini yukarı barın üstüne çıkartıncaya kadar yardım edilir. Daha sonra yardım kesilir ve gözler barın altına düşünce test bitirilir. Yukarıda asılı durumda kaldığı süre kaydedilir (Praagh ve ark., 1986).

3.2. Fitnessgram Test Bataryası

İlk olarak 1977 yılında geliştirilen ve 1981 yılında uygulanmaya başlanan Fitnessgram test bataryası, çocukların motorik performansının basit yöntemlerle ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Yapılan geliştirmelerle beraber 2013 yılından itibaren eğitim amaçlı kullanılmaya başlanan bu test bataryasına yönelik geliştirilen yazılımlarla beraber Dünya genelinde çocukların fiziksel uygunluk düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kullanıldığı görülmektedir (Plowman ve Meredith, 2013). 2010 yılında fitnessgram test bataryası üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bu testlerin yüksek bir güvenilirlik ve geçerliliğe sahip olduğu görüldü. Fitnessgram test bataryasında yer alan mekik çekme, sınav çekme, bükülü kol ile asılma testleri kassal uygunluğu, gövdeyi kaldırma testi üst ekstremitenin kassal uygunluğunu ve yapılan otur-eriş testi ise alt ekstremitenin esnekliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Erol, 2011). Ülkemizde özellikle 2013 yılından sonra aktif olarak kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Ülkemizde Fitnessgram test bataryası kullanılarak yapılan araştırmalar ile ilgili bilgiler tablo 4.'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Fitnessgram test bataryası kullanılarak yapılan araştırma örnekleri

Yıl	Araştırmacı	Araştırmaya alınan birey sayısı	Araştırmaya alınan bireylerin yaş aralığı
2002	Tulum	172	7-11
2011	Erol	90	8-12
2017	Bilgin	147	14 (ortalama yaş)
2020	Bacak	2885	7

3.3. Fit Youth Today Test

Bu testler uzun süren araştırmalar sonucunda günümüzdeki son halini almıştır. Amerika'da özellikle sosyal sebepler ve politik şartlar fiziksel uygunluk testlerinin gelişimini etkilemiştir. Bu batarya kapsamında vücudun kompozisyonunun ölçümü, aerobik dayanıklılığı, esnekliği ve kassal uygunluğu ölçen testler kullanılmaktadır (Cumming and Keynes, 1967).

3.4. Manitoba School Fitness

Bu test kapsamında değerlendirmeye alınan bireylerin boyları, ağırlıkları, vücut yağ yüzdeleri, otur-uzan testiyle esneklik düzeyleri, mekik koşu testi ile aerobik dayanıklılıkları ve bükülü asılma testiyle ile de kassal uygunluklarına bakılmaktadır (Cumming and Keynes, 1967).

3.5. Cahper Fitness Performance Test II

Bu test bataryasında bireylerin ağırlık ve boyları, 800 metre ve 2400 metre koşu testlerinin yanında 50 metre koşu testi, durarak uzun atlayış, bükülü kol ile asılma testleri uygulanmaktadır (Cumming and Keynes, 1967).

Kaynakça

- Aktansoy, S. K., Kırmızıgıl, B. (2020). İlköğretim Öğrencilerinde Eurofit Test Bataryası ve Postür Değerlendirmesi. *Türkiye Klinikleri J Health Sci.* 2020;5(1):73-80. DOI: 10.5336/healthsci.2018-64303.
- Ayta, A. (2021). 7-10 Yaş Aralığında Öğrenim Gören Ve Okul Dışı Sportif Faaliyetlere Katılan Öğrencilerin Eurofit Test Bataryası İle Fiziksel Özellikleri Ve Performans Parametrelerinin Değerlendirilmesi (Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü).
- Azboy, Y. (2021). Fiziksel Aktivite ve Sağlık. *Sağlık Ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 3(2), 140-144. <https://doi.org/10.33308/2687248X.202132221>.
- Bacak, Ç. (2020). 7 Yaş Çocukların Sağlıkla İlişkili Fiziksel Uygunluk Normları – Denizli İli Örneği (Doktora Tezi) Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Bağcı, E. (2009). Aerobik Cimmastik Sporu İle Uğraşan 10 ve 12 Yaş Grubu Bayan Cimmastikçiler İle Aynı Yaş Grubu Sederan Bayan Öğrencilerin Bazı Fiziksel Özelliklerinin Karşılaştırılması. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara.
- Bayraktar, I., Kahraman, E., Deliceoğlu, G. (2001). Güreşte Türkiye Norm Değerleri. Ankara: GSGM TGF Yayını; S: 52-53.
- Bilgin, E. (2017). Ortaokul Öğrencilerinin Fiziksel Uygunlukları Ve Akademik Başarıları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Bilimleri ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, Ankara.
- Cumming, G. R., Keynes, R. (1967). A Fitness Performance Test For School Children And Its Correlation With Physical Working Capacity And Maximal Oxygen Uptake. *Canadian Medical Association journal*, 96(18), 1262–1269.
- Çalış, M., Ergen, E., Turnagöl, H., Arslan, A. (1992). Beden Eğitimi Derslerinin Bir Öğretim Yılı Boyunca 15-16 Yaş Grubu Öğrencileri Üzerindeki Fizyolojik Etkilerinin Eurofit Test Bataryası ile İzlenmesi.
- Demir, İ. (2001). Beden Eğitimi Ve Sporun Beceri, Yetenek Gelişimlerine Etkisi 11-13 Yaş Grubunda Eurofit Test Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı, Sakarya, Ss36-58
- Demirel, A., Açıkada, C., Bayar, R., Koruç., Turnagöl, H., Erkan, U., Hazır, T., Demirci, R., Haner, B., Pehlivan, M., Ayalp, Y. (1990). “Ankara’da Yükseliş Koleji İlkokul Bölümünde 7 -11 Yaş Grubu Çocuklarda Eurofit Uygulaması.” Spor Bilimleri I. Ulusal Sempozyumu. Ankara, 1990:601-610.
- Erikoğlu, G., Özkamçı, H., Gholmoghanı, N., Suveren, C., Tuğçe, T. O. T., Şahin, N., Güzel, N. A. (2009). 7–12 Yaş Çocuklarda Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Eurofit Test Bataryası ile Performans Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 14(4), 49-64.

- Erol K, (2011). Çocuklarda Fiziksel Uygunluk Düzeyini Belirlemede Kullanılan Eurofit ve Fitnessgram Test Bataryalarının Türk Çocuklarında Uygulanması (Yüksek Lisans Tezi), Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Gerime, G. (2003). 9-12 Yaşlar Arası Spor Yapan Ve Yapmayan Kız-Erkek Öğrencilerin Fiziksel Uygunluklarının Eurofit Test Bataryasıyla Ölçülmesi. Sosyal Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Muğla Üniversitesi, (Yüksek Lisans Tezi). Muğla.
- Gökbel, H., Çalışkan, S., (1991). Eurofit Testleri ve Kullanımı. S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt:7; Sayı: 4; S:557-560.
- Heyward, V. H. (1998). Advanced fitness assessment and exercise prescription 3rd ed.
- Kabakci A. G., (2015). Klasik Bale Eğitimine Uygunlukta Kullanılacak Fiziksel Özellikler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çukurova Üniversitesi, Adana.
- Kızılakşam, E. (2006). Edirne İl Merkezi İlköğretim Okullarındaki 12-14 Yaş Grubu Aktif Olarak Spor Yapan Ve Yapmayan (Beden Eğitimi Dersine Giren) Öğrencilerin Eurofit Test Bataryaları Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trakya Üniversitesi, Edirne.
- Loğoğlu M. (2002). 12 Yaş Grubundaki Okullu Çocukların Eurofit Test Bataryası İle Fiziksel Uygunluklarının Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi.
- Oğuz O., (1992). Bazı Eurofit Testleri İle 12-14 Yaş Arası Erkek Öğrencilerin Fiziksel Uygunluklarının Ölçülmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi.
- Morrow, J. R. (1992). Are American Children And Youth Fit? Review and Commentary, Research Quarterly for Exercise and Sport, 63 (2), 95.
- Praagh E. V., Lofi, A., Brandet J. P., Cazorla, G. (1986). Evaluation Of The Eurofit Battery İn French Schools. In: 5th European Research Seminar On Testing Physical Fitness. Formia: Committee For The Development Of Sport: 128-150.
- Rensoni, R. (1986). Selection And Reionale Of The Eurofit Motor Ability Test. In: 5th European Research Seminar On Testing Physical Fitness. Formia: Committee For The Development Of Sport: 86-114.
- Uslu, S. (2011). İlköğretim Okulu İkinci Kademe 6,7 ve 8. Sınıf Öğrencilerine Yönelik Fiziksel Uygunluk Test Bataryası Güvenilirlik Çalışması (Doktora Tezi), Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Şipal, C. (1989). Gelişim Aşamaları Bakımından Türk Spor Teşkilatı ve Değerlendirmesi, Başbakanlık Gençlik Ve Spor Genel Müdürlüğü Dış İlişkiler Daire Başkanlığı, S:4-56.
- Tulum, Z. (2002). 7-11 Yaş Grubu Obez Ve Nonobez Çocuklarda Fiziksel Uygunluk. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

- Uygun, S. (2019). İlköğretim 10-14 Yaş 8 Haftalık Futbol Eğitimi Alan Ve Almayan Öğrencilerin Eurofit Test Bataryaları İle Değerlendirilmesi Ve Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırılması. Kış Sporları ve Spor Bilimleri Enstitüsü, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Ziyagil, M. A., Tamer, K., Zorba, E., Uzuncan, S., Uzuncan, H. (1996). Eurofit Test Bataryası Vasıtasıyla 10-12 Yaşları Arasındaki Erkek İlkokul Öğrencilerinin Fiziksel Uygunluk Ve Antropometrik Özelliklerinin Yaş Gruplarına Ve Spor Yapma Alışkanlıklarına Göre Değerlendirilmesi. Gazi Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi, 1(1), 20-28.

BÖLÜM 7

Acinetobacter baumannii DİRENÇ MEKANİZMALARI

Öğr. Gör. Dr. Ayşe KARACALI TUNÇ¹,
Dr. Öğr. Üyesi Mahdi MARZİ²

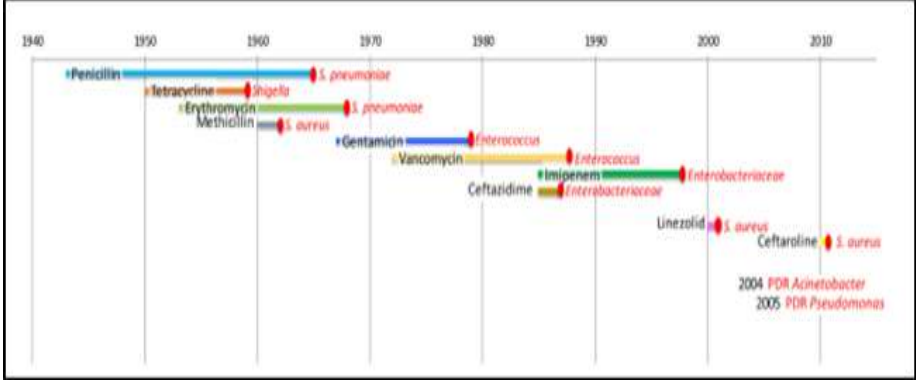
¹ Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri, Iğdır, Türkiye. Orcid: 0000-0002-6453-9887, ayse_karacali@hotmail.com

² Fenerbahçe üniversitesi, Eczacılık fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. Orcid: 0000-0002-8518-0818 marzimehdi@gmail.com

Giriş

Acinetobacter baumannii özellikle yoğun bakım ünitelerinde oluşturduğu enfeksiyonlar nedeniyle klinik olarak ciddi öneme sahiptir¹. *A. baumannii* suşlarının hastanede yatan hastalardaki kolonizasyon sıklığının sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) açısından önemli rol oynadığı görülmektedir. Etkeni bu patojen olan enfeksiyonların tedavisi, son yıllarda antibiyotiklere karşı geliştirdikleri artan direnç nedeniyle dramatize hale gelmiştir².

Ampisilin, amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere doğal dirençli olmalarının yanında genetik değişime açık olması nedeniyle direnç geliştirme yeteneklerinde eşsiz bir bakteridir. *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu salgınlarla birlikte direnç gelişimi dikkat çekmeye başlamıştır. 1940'lar ve 1980'ler, bu dönemde geliştirilen birçok yeni antibiyotik ile antibiyotiklerin altın çağı olarak tanımlanmıştır³. Bazı antibiyotik sınıflarına (örneğin, penisilin gibi β -laktam antibiyotikler) karşı antimikrobiyal direnç (AMD) nispeten hızlı bir şekilde ortaya çıkmıştır. 1970'lerde başlayan direnç kademeli olarak artmış 1980 sonrasında yeni üretilen antibiyotiklere de direnç kazanması sonucu çoklu ilaç direncini geliştirmiştir⁴ (Şekil 1).

Şekil 1. Antibiyotiklerin Keşfi ve Direnç Gelişimleri³

Son on yılda batı ülkelerinde artan antibiyotik kullanımı karbapenem, kolistin ve tigesiklinin de dahil olduğu tüm antibiyotik sınıflarına dirençli olduğu bildirilmiştir^{5,6}. *Acinetobacter* spp.'lerde olduğu gibi antibiyotiklere dirençli patojenleri direnç profillerini ifade edebilmek adına uluslararası ortak bir terminoloji oluşturulmuştur. “Multi-drug resistant(MDR)”, “extreme-drug resistance (XDR)” ve “pan-drug resistance (PDR)” gibi terimler ile tanımlanmaktadır⁷. Bu terimler ile ilgili ulusal standart bir ifade olmadığı için tıbbi literatürler de farklı ifadeler şeklinde de kullanılmaktadır. Üçten fazla antibiyotiğe direnç varsa, çoklu ilaç direnci(ÇİD-MDR); iki ya da daha fazla antimikrobiyal gruba direnç varsa XDR; tüm antimikrobiyal gruplara direnç varsa PDR olarak tanımlanmıştır. Beta-laktam antibiyotiklere direnç geliştirmesi ile ÇİD suşları ortaya çıkmıştır. 1980 sonrasında MDR enfeksiyonlarının tedavisine alternatif olarak karbapenem kullanımı ile XDR suşlarına dönüşmüşlerdir. 1990 ile 2004 yılları arasında 86 salgın bildirilmiş ve salgın verilerinin büyük oranının yoğun bakım ünitelerinde dirençli suşlar olduğu görülmüş⁸. 2000’li

yıllarda artık direnç hızla yayılmış ve dünya çapında hastanelerde en önemli çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar olarak bildirilmiştir^{9,10}. 2002-2004 yılları arasında Afganistan ve Irak'taki savaşlarda yaralanan askerlerde ÇİD Acinetobacter görülmesi dirençli suşların dünyada yeni bir boyut kazandığını göstermiştir⁸. 2004 sonrasında ÇİD A. *baumannii* enfeksiyonların da son çare olarak kolistin kullanımı, kolistin direncinin de gelişmeye başladığını göstermiştir. Bu durum ile tüm antimikrobiyal gruplarına dirençli PDR A. *baumannii* enfeksiyonları günümüzde çok yaygındır.

İlaç direncinden sorumlu tüm mekanizmaları kullanarak kısa sürede birçok antibiyotiğe direnç geliştirebilmektedirler. Bir kısmı antibiyotiklere özgü mekanizmalar iken bir kısmı çoklu ilaç direnç mekanizmalarıdır¹¹. Antimikrobiyallere karşı doğal olarak indüklenemeyen sefalozporinazlar ile intrinsik direnç oluşumunu sağlayan oksasilinazlar üretirler, konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon yolu ile plazmid, transpozon, direnç adaları ve integron gibi mobil elementlerin genoma entegre olması sonucu meydana gelen genetik değişim çoklu ilaç direncini geliştirebilir¹². Yapısında bulunan comFECB ve comQLONM genleri yardımı ile direnç adalarını kazanır veya antibiyotiği modifiye eden enzimler (betalaktamaz, karbapenemaz, aminoglikozit) sayesinde direnç gelişir. Bakterinin hücre duvarında bulunan porin yapıları, porinlerde meydana gelen modifikasyon, antibiyotik bağlanma bölgelerindeki modifikasyon, OXA-51, OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 ve OXA-235 gibi OXA tipi karbapenemazlar, penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) ki

değişiklikler bilinen direnç mekanizmalarındandır^{13,14}. *A. baumannii* izolatlarında tanımlanan 86-kb büyüklüğündeki AbaR1 direnç adası, AmpC (Ambler Sınıf C) veya sefalosporinazlar acinetobacter derived cephalosporinaz (ADC), beta laktamazlar, aminoglikozid değiştirici enzimler ve effluks pompalarını kodlayan 45 gen bölgesinden oluştuğu bildirilmiştir. Bu bağlamda asinetobakterlerin genomunun büyük çoğunluğunu dirence ayırdığı görülmektedir¹⁵.

Bakteriyel effluks pompa sistemleri, periplazmadan hücre dışına toksik bileşikler atan, geniş substrat özelliği sergileyen, membranı kapsayan üçlü sistemlerdir. *A. baumannii*, RND (resistance-nodulation-cell division superfamily), MFS (major facilitator superfamily), MATE (the multidrug and toxin extrusion family), SMR (the small multidrug resistance family), ABC (ATP binding cassette) ve proteobakteriyel antimikrobiyal effluks sistemlerine sahip olup kısa sürede çoklu dirence neden olurlar¹⁶.

Beta-Laktam direnci

A. baumannii'nin beta laktam antibiyotiklere karşı doğal direnç taşımalarının yanında beta laktamaz üretimi, kromozomal mutasyonlar, penisilin bağlayıcı proteinlerde değişiklik, dış zar porinlerindeki değişiklikler, AdeABC effluks pompası, plazmid veya transpozon önemli direnç mekanizmaları arasındadır¹⁷ Asinetobakterlerde beta laktam direncinin en yaygın mekanizması bu antibiyotikleri inaktive eden beta laktamazların üretimidir. Beta-laktamazlar, antibiyotikleri hidrolize etme özelliği ile geniş spektrumlu sefalosporinlere ve

penisilinlere direnç geliştirebilmektedirler¹⁸. ADC (acinetobacter derived cephalosporinaz) olarak bilinen AmpC geni tarafından kodlanan sefalosporinazlar, sefalosporinlere direnç geliştirirler. AmpC beta laktamaz diğer gram negatiflerin tersine indüklenebilir değildir. ADC'nin uyarılabilir olmamasının aksine önüne bir promotör sekansı (ISAbal) yerleştirildiğinde gen ekspresyonu artar ve ciddi klinik direnç ile birlikte sefalosporin tedavi başarısızlığı ortaya çıkar¹⁹. Beta laktamazlar dışında dış membran porinlerinin hasar görmesi de beta laktam antibiyotiklere dirençten sorumludur. Dış membran porinlerinden biri olan 29 kDa büyüklüğündeki CarO bölgesinin yok olması imipenem ve meropenem direncine; ısıdan etkilenen HMPAB proteininin yok olması penisilin ve sefalosporin direncine neden olmaktadır²⁰. Çoklu ilaç direncinden sorumlu olan AdeABC, AdeIJK, AdeFGH, AceI ve AbeM gibi bazı effluks pompalarının varlığı da beta laktam direncine neden olabilmektedir²¹. Ayrıca effluks pompaları tetrasiklin, tigesiklin, kinolon ve trimetoprim gibi antibiyotiklerin direncinden de sorumludur (Tablo 1).

Aminoglikozid direnci

Aminoglikozidlerin direncinden son yıllarda *A. baumannii* genomunda yer alan ARMA geni olarak adlandırılan bir transpozonun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu genin 16S rRNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe eden aminoglikozidlerin, hedef bölgesine bağlanmasını engelleyerek direnç geliştirdiği bildirilmektedir²².

Aminoglikozid direncinin en sık görülen mekanizması, amino veya hidroksil grubunun AME (aminoglikozid modifiye edici enzimler) tarafından modifikasyonudur. Asinetobakterler adenilazlar, nükleotidiltransferazlar, asetilazlar, metil transferazlar ve fosfotransferazlar gibi AME'lerin tamamını bulundurur²³. Diğer bir direnç mekanizması ise ArmA sentezlenmesidir. ArmA üreterek 16S rRNA'nın aminoglikosit bağlama bölgesini engeller²⁴.

Tablo 1. *A. baumannii* önemli direnç mekanizmaları

Antibiyotik	Direnç Mekanizması	Sınıf	Hedef Bölge
Beta Laktam Karbapenem	Beta Laktamaz	A sınıfı	TEM
			SHV
			GES
		B Sınıfı	NDM
			VIM
			SIM
			IMP
			OXA 23
			OXA 24/40
		D sınıfı	OXA 51
			OXA 58
			OXA 143
			OXA 235
			Car O
		Membran Geçirgenliği	OMP
HMP-AB			
Ade ABC			
Effluks Pompası	RND	Ade IJK	
Penisilin Bağlayan		PBP	

	Proteinlerde Mutasyon			Nükleotidiltransferaz
	AME			Asetiltransferaz
				Fosfotransferaz
				Adenilaz
Aminoglikozid	Hedef Bölge Modifikasyonu	16s rRNA	Arm A	
	Effluks Pompası	RND MATE	Ade ABC Abe M	
	Hedef Bölge Modifikasyonu	DNA giraz Topoizomeraz IV	Gry A Par C	
Kinolon		RND	Ade ABC	
	Effluks Pompası	MATE	Ade IJK Abe M	
		SMR	Abe S	
Polimiksin	Plazmid		gnrA/gnrB/gnrS	
	Lipit A modifikasyonu		pmrC/pmrA/pmrB	
	LPS kaybı		LpxA/B/C/D	
Kolistin	Lipit A modifikasyonu			
	LPS kaybı		LpxA/B/C/D	
	TCS		PmrAB PhoPQ	

Karbapenem direnci

Tüm dünyada endişe verici bir hal alan karbapenem dirençli *A. baumannii*'ler son yıllarda çok yüksek direnç oranına sahiptirler. Giderek yayılması ciddi bir halk sağlığı problemine dönüşmektedir. *A. baumannii*'nin karbapenem direncinde en önemli etkeni doğal ya da kazanılmış karbapenemaz ile ilişkili enzimatik hidrolizlerdir. Bu

enzimler içerisinde; sınıf A'da yer alan TEM, SHV ve GES; sınıf B'de yer alan IMP, VIM ve SIM gibi alan metallo beta-laktamazları; sınıf C'de yer alan AmpC ve sınıf D'de yer alan OXA tipi karbapenemazları kapsamaktadır^{20,25}. *A. baumannii*'de bulunan OXA tipi karbapenemazlar arasında OXA-23, OXA-24, OXA-40, OXA-51, OXA-58, OXA-69, OXA-143 ve OXA-235 yer almaktadır²⁶. *A. baumannii*'de bulunan bu karbapenemazlar kromozomal kodlanmanın yanında plazmidlerle edinilebilmektedir. *A. baumannii* türleri tarafından üretilen ve doğal beta-laktamaz sınıf D oksasilinazlardan en önemlisi OXA-51'dir²⁷. Tüm izolatlarda *bla*_{OXA-51} benzeri gen bulunmasına rağmen sadece IS*Aba1* ile komşu olan *bla*_{OXA-51} benzeri genleri taşıyan suşların karbapenem dirençli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle IS*Aba1* *bla*_{OXA-51} için düzenleyici gibi görünmektedir. Dünya genelinde 1985 yılında İskoçya'da tespit edilen OXA 23'ün klon-2 izolatlarında yaygın bulunduğu ve dirençten sorumlu olduğuna sık rastlanmaktadır²⁸. *A. baumannii*'lerde penisilin, sefalosporin ve karbapenemlerin direncinden sorumlu metallo beta laktamazlar arasında IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-9, IMP-11, IMP-12, VIM-1, VIM-2, SIM-1 yer almaktadır²⁹. Bu direnç genellikle metallo beta laktamazları kodlayan mobil genetik elemanların var olmasıyla gerçekleşmektedir. Asinetobakterlerin yapısında bulunan dış zar proteinleri de antibiyotik direnci ve virülansa neden olabilmektedir. Dış zar proteinlerinde bulunan CarO ve Omp33-36'nın ekspresyonlarının azalması ya da yok olması asinetobakter türlerinde karbapenem direnci ile ilişkilidir³⁰. OMP kaybının imipenem direnci ile ilişkili olduğu, özellikle İmipenem ve meropenem direncinin CarO bölgesinde meydana gelen hasar

sonucu 25-29 kDa'luk OMP kaybı ile de ilişkilendirilmektedir²⁷. Karbapenem direncinin CarO proteinine eklenen rekombinant genler aracılığı ile bozulması sonrası olduğu gözlenmiş ve CarO'nun *A.baumannii* içerisine karbapenem akışı ile ilgili olduğu hipotezi ortaya atılmıştır.

Kinolon direnci

Kinolon direncinde ana mekanizma DNA giraz ve topoizomeraz IV'te ilaç afinitesini azaltarak antibiyotiğin hedef bölgesine bağlanmasını engellemektir. Bu durum ise *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlar ile gerçekleşmektedir³¹. Sadece *gyrA*'da meydana gelen mutasyon orta düzey dirence neden olurken; *gyrA* ve *parC*'nin birlikte meydana gelen mutasyonu yüksek düzey kinolon direncine yol açmaktadır³².

Kromozomal DNA tarafından kodlanan ilaç akışı ve effluks pompası da dirençte rol almaktadır. Bu durum OMP'lerin ilaç akışını azaltması ve effluks proteinlerin aşırı ekspresyonu ile aktif ilaç çıkarılması kinolon direncini sağlamaktadır. Plazmidle kodlanmış kinolon direnci belirleyicileri *qnrA*, *qnrB* ve *qnrS*' de kinolonların DNA giraza ve topoizomeraza bağlanmasını inhibe ederek DNA'yı koruyan *A. baumannii*'de tanımlanmıştır³³.

Kolistin direnci

Kolistine direnç mekanizmaları, bakterilerin kromozomal DNA'sı tarafından kodlanır. İki ana direnç mekanizması bildirilmiş olup ilk mekanizma, lipid A kodlayan genlerdeki (*lpxA*, *lpxC* ve *lpxD*)

mutasyonlar sonucu gram negatif bakterilerin LPS yapısının yok olması ile kolistin hedef bölgesinde değişikliğe neden olmaktadır³⁴. İkinci mekanizma, düzenleyici sistem ve sensör kinaz olan iki bileşenli(TCS) PmrAB ve PhoPQ sistemini içerir. *A. baumannii*, PhoPQ sistemine sahip değildir, ancak pmrCAB operonuna fosfoetanolamin eklenmesinden sorumlu olduğu keşfedilmiştir PmrA / PmrB TCS'deki bağımsız mutasyonlar ve ekspresyon değişiklikleri, pmrCAB operonunun kolistin direncinde önemli rolünü kanıtladı³⁵. Çevresel koşulları (pH, Mg²⁺ ve Fe³⁺) algılar ve yanıt olarak lipid A sentezinde yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler. pmrA ve pmrB'deki nokta mutasyonu, gen ekspresyonunu arttırarak dış zarın yeniden şekillenmesine neden olur³⁶.

Son zamanlarda, plazmid aracılı bir kolistin direnç geni olan mcr-1, *Escherichia coli*'de görülmesine rağmen mcr-1 geni *A. baumannii*'de tanımlanmamıştır. Yine de MDR *Acinetobacter baumannii*'den PDR *A. baumannii*'ye doğru ilerlemenin olması ve türler arasında plazmid geçişinin görülmesi sonucu plazmid aracılı kolistin direnci kaçınılmazdır³⁷.

Polimiksin direnci

Polimiksinler 1950'li yıllarda keşfedilen gram negatif bakterilere karşı bakterisidal etkinlik gösteren polikasyonik peptit antibiyotik grubundadır. Polimiksin A ve E arasında beş farklı grup olmasının yanında bir aminoasit farkı ile polimiksin B ve E MDR *A. baumannii* enfeksiyonlarında son tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır³⁸. *A.*

baumannii'de direnç mekanizmaları net olarak bilinmemekle birlikte 2007 yılından beri direnç görülmektedir. Direnç mekanizmalarının dış membran lipopolisakkaritlerinde (LPS) oluşan mutasyon sonucu antibiyotiğin hedef bölgesinin değişmesi ya da LPS'deki iki bileşenli sistem (PmrAB) tarafından LPS'ye fosfoetanolaminnin eklenmesi sonucu olduğu düşünülmektedir^{39,40}. Ayrıca *lpxA*, *lpxB*, *lpxC* ve *lpxD* gibi LPS sentezinde görevli genlerde meydana gelen mutasyonlar LPS sentezinin azalmasına veya yok olmasına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra *pmrA* ve *pmrB* genlerinde oluşan mutasyon sonucu Lipid-A; *pmrC*'yi aktive edecek bir modifikasyona dönüşerek direnç geliştirdiği düşünülmektedir^{41,42}.

KAYNAKLAR

- Adams, M. D., Nickel, G. C., Bajaksouzian, S., Lavender, H., Murthy, A. R., Jacobs, M. R., & Bonomo, R. A. (2009). Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(9), 3628-3634.
- Ahmed, S. S., Alp, E., Hopman, J., & Voss, A. (2016). Global epidemiology of colistin resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infectious Disease and Therapy*, 4, 287.
- Arroyo, L. A., Herrera, C. M., Fernandez, L., Hankins, J. V., Trent, M. S., & Hancock, R. E. (2011). The pmrCAB operon mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 and clinical isolates through phosphoethanolamine modification of lipid A. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(8), 3743-3751.
- Asif, M., Alvi, I. A., Rehman, S. U. (2018). Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infection and drug resistance*, 11, 12-49.
- Asif, M., Alvi, I. A., & Rehman, S. U. (2018). Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infection and drug resistance*, 11, 1249.
- Azap, Ö. (2012). MDR *Acinetobacter* infeksiyonlarında epidemiyolojik anlamda güncel durum. *Ankem Derg*, 26, 283-6.
- Beceiro, A., Llobet, E., Aranda, J., Bengoechea, J. A., Doumith, M., Hornsey, M., ... & Woodford, N. (2011). Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(7), 3370-3379.
- Bojkovic, J., Richie, D. L., Six, D. A., Rath, C. M., Sawyer, W. S., Hu, Q., Dean, C. R. (2015). Characterization of an *Acinetobacter baumannii* lptD deletion strain: permeability defects and response to inhibition of lipopolysaccharide and fatty acid biosynthesis. *Journal of bacteriology*, 198(4), 731-741.
- Bonomo, R. A., Szabo, D. (2006). Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical infectious diseases*, 43(Supplement_2), S49-S56.
- Bratu, S., Landman, D., Martin, D. A., Georgescu, C., Quale, J. (2008). Correlation of antimicrobial resistance with β -lactamases, the OmpA-like porin, and efflux pumps in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(9), 2999-3005.
- Buchy, P., Ascioğlu, S., Buisson, Y., Datta, S., Nissen, M., Tambyah, P. A., & Vong, S. (2020). Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *International Journal of Infectious Diseases*, 90, 188-196.
- Coyne, S., Rosenfeld, N., Lambert, T., Courvalin, P., & Périchon, B. (2010). Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers

- multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(10), 4389-4393.
- Çiftci, İ. H., Aşık, G. (2011). *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizmaları. *Ankem Derg*, 25(3), 196-207.
- Dal, T., Dal, M. S., Ağır, İ. (2012). *Acinetobacter baumannii*'de Antibiyotikve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi direnci. *Van Tıp Dergisi*, 19(3), 137-148.
- Demirci, M., Yiğın, A., Demir, C. (2019). Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında OXA tipi karbapenemaz genlerinin dağılımının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle incelenmesi. *Klimik Dergisi*, 32(2), 123-6.
- Doi Y, Adams JM, Yamane K, Paterson DL (2007). Identification of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* clinical strains in North America. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 51(11):4209-10.
- Doi, Y., Arakawa, Y. (2007). 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clinical Infectious Diseases*, 45(1), 88-94.
- Eroğlu, C., Nevzat, Ü. N. A. L., Karadağ, A., Yılmaz, H., Acuner, İ. Ç., & Günaydın, M. (2016). Çeşitli klinik örneklerden 2006-2011 yılları arasında izole edilen *Acinetobacter* türleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 73(1), 25-32.
- Eroğlu, E., Tarakçı, A., Çölkesen, F., Kacar, F., Özdemir Armağan, Ş., Can, S. (2022). Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyon Etkeni Olan *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Değerlendirilmesi. *Firat Tıp Dergisi*, 27(1).
- Evans, B. A., Amyes, S. G. (2014). OXA β -lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 27(2), 241-263.
- Gonzalez-Villoria, A. M., & Valverde-Garduno, V. (2016). Antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* increasing success remains a challenge as a nosocomial pathogen. *Journal of pathogens*, 2016.
- Gülay, Z. (2003). Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. *Ankem Derg*, 17(3), 192-204.
- Higgins, P. G., Pérez-Llarena, F. J., Zander, E., Fernández, A., Bou, G., Seifert, H. (2013). OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(5), 2121-2126.
- Kayış, A. (2018). KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olarak İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* İzolatlarının Hızlı Moleküler Epidemiyolojik Tanısı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş.
- Kempf, M., Rolain, J. M. (2012). Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *International journal of antimicrobial agents*, 39(2), 105-114.

- Kim, Y., Bae, I. K., Lee, H., Jeong, S. H., Yong, D., Lee, K. (2014). In vivo emergence of colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates of sequence type 357 during colistin treatment. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 79(3), 362-366.
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, Y. B., Lee, S. H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 55.
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, Y. B., ... & Lee, S. H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 55.
- Lopes, B. S., Amyes, S. G. B. (2012). Role of ISAbal and ISAbal25 in governing the expression of blaADC in clinically relevant *Acinetobacter baumannii* strains resistant to cephalosporins. *Journal of medical microbiology*, 61(8), 1103-1108.
- Morris, F. C., Dexter, C., Kostoulias, X., Uddin, M. I., Peleg, A. Y. (2019). The mechanisms of disease caused by *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in microbiology*, 10, 1601.
- Mugnier, P. D., Poirel, L., Naas, T., Nordmann, P. (2010). Worldwide dissemination of the blaOXA-23 Carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerging infectious diseases*, 16(1), 35.
- Naas, T., Coignard, B., Carbonne, A., Blanckaert, K., Bajolet, O., Bernet, C., Nordmann, P. (2006). VEB-1 extended-spectrum β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerging infectious diseases*, 12(8), 1214.
- Novović, K., Mihajlović, S., Dinić, M., Malešević, M., Miljković, M., Kojić, M., & Jovčić, B. (2018). *Acinetobacter* spp. porin Omp33-36: Classification and transcriptional response to carbapenems and host cells. *PLoS one*, 13(8), e0201608.
- Obana, Y. (1986). Pathogenic significance of *Acinetobacter calcoaceticus*: analysis of experimental infection in mice. *Microbiology and immunology*, 30(7), 645-657.
- Olsen, I. (2015). New promising β -lactamase inhibitors for clinical use. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34(7), 1303-1308.
- Park, Y. J., Hong, D. J., Yoon, E. J., Kim, D., Choi, M. H., Hong, J. S., Jeong, S. H. (2018). Differences in colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates between patients with and without prior colistin treatment. *Annals of laboratory medicine*, 38(6), 545.
- Pasterán, F., Rapoport, M., Petroni, A., Faccone, D., Corso, A., Galas, M., Cagnoni, V. (2006). Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* strains in the Americas. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(9), 3222-3224.

- Peleg, A. Y., Seifert, H., Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 21(3), 538-582.
- Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Decker, B. K., Rather, P. N., Bonomo, R. A. (2007). Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(10), 3471-3484.
- Poirel, L., Nordmann, P. (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(9), 826-836.
- Siroy, A., Cosette, P., Seyer, D., Lemaitre-Guillier, C., Vallenet, D., Van Dorsselaer, A., ... & Dé, E. (2006). Global comparison of the membrane subproteomes between a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain and a reference strain. *Journal of proteome research*, 5(12), 3385-3398.
- Tünay, H., Demirdal, T., & Demirtürk, N. (2012). *Acinetobacter* enfeksiyonlarında dirençle ilgili değişen tanımlamalar ve dirençte güncel durum. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 42(4), 123-126.

BÖLÜM 8

DİYABETES MELLİTUS'TA DOKULARIN HİSTOLOJİK TABLOSU

Öğr. Gör. Ayhan AKGÜN¹

Arş. Gör. Gökhan KOÇAK²

¹ Iğdır Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Organik Tarım İşletmeciliği Bölümü, 76000 Iğdır, Türkiye. ORCID: 0000-0003-1917-9090E-mail: kocakgokhan60@gmail.com

² Iğdır Üniversitesi, Tuzluca MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, 76000 Iğdır, Türkiye. ayhan.akgun60@gmail.com

Giriş

Diyabetes mellitus tüm dünyada hem insanlarda hem de bazı hayvanlarda sıkça görülmekte olan metabolik bir hastalık olarak bilinmektedir. Bu hastalık organizmanın insülin yoksunluğu ile ilgilidir. Bu insülin üretmemeye bağlı olarak şekillenir. Ya da insülin etkisinin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Ya da her ikisinin birlikte etkisi nedeniyle şekillenmektedir. Diabetes mellitusun şekillenmesinde insülinin salınım yeri olarak bilinen pankreasın β hücrelerinin çeşitli nedenlere bağlı olarak dejeneratif disfonksiyonu en önemli sebeplerinden biridir (Green ve ark. 2005; ADA 2005).

İnsülin hücre için ihtiyaç olan en önemli enerji kaynağı olarak bilinen glikozun hücre içine girmesinde kilit faktör olarak görev almaktadır. İnsülin yetersizliği hücreye glikoz girişinin engellenmesine bağlı olarak kan glikoz seviyesini yükseltir. Bu yükselmeye bağlı olarak hipergliseminin şekillenmesine sebep olmaktadır. Hiperglisemik olgular kronik olgularında çeşitli organ ve dokularda dejeneratif olgular oluşturmaktadır. Bunlarda organ ya da dokunun disfonksiyonunun nedeni olur. Bu durum genellikle böbreklerde, gözlerde, sinirlerde, kalp ve kan damarlarında çokça görülmektedir (Hoseini ve ark. 2017, ADA 2005).

Hiperglisemi sonucunda organizmada metabolik süreç değişikliğe uğramaktadır. Kullanılmayan glikoz bağlı olarak yağ ve protein metabolizmasında etkilenmektedir. Karbonhidrat gibi protein ve lipidlerinde yetersiz kalmasına sebep olmaktadır. Bunun kaynağı insülinin kullanılmamasına bağlıdır. Yetersiz insülin oluşumunun sebebi; β hücrelerinin yetersiz insülin salgılaması ya da insülin

salınımını bloke eden faktörlerin ortaya çıkmasına bağlı olarak insülin tutucu reseptörlerin yanıtsız kalmasından kaynaklanmaktadır. İnsülin salınımının yetersizliği yada engellenmesi ve ya insülin bağlayıcı reseptörlerinin inaktive edilmesi ile şekillenen hiperglisemi durumu hangi organları etkileneceğini belirlememektedir. Yani diabetes mellitusun oluşumuna sebep olan durum hangi organı etkileyeceği konusunda bilgi vermemektedir (Küçük ve ark. 2013, ADA 2005).

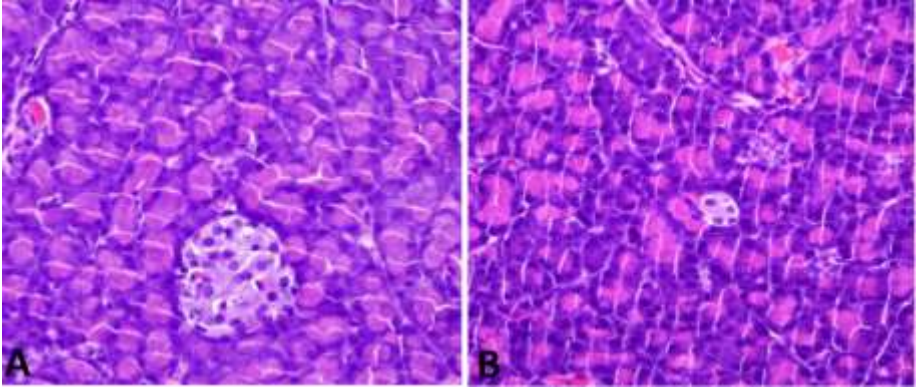
Diabetes mellitusun oluşumunda önemli klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler kilo kaybı, polifaji, polidipsi, poliüri ve görmede bulanık gibi önemli semptomlar ile karakteristiktir. Bu semptomların ortaya çıkmasının nedeni kan glikoz düzeyinin yükselmesine bağlı olarak hedef organlarda yer alan sinir ve damarların dejeneratif olgular ile karşılaşmasıdır. Bu olgulara bağlı olarak şekillenen komplikasyonlar nörodejeneratif nedenlere bağlı olarak retinopati, böbrek yetmezliği ile şekillenen nefropati, damar dejenerasyonlarına bağlı olarak ayaklarda ülserler, ilerlemiş olgularda uzuvların amputasyonu, periferik sinirlerde dejenerasyon sonucunda gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler belirtiler ortaya çıkabilir. Ayrıca lipoprotein metabolizması bozukluğu ve hipertansiyon belirtisi gibi önemli metabolik bozukluklar da gözlenme olasılığı daha yüksektir (ADA 2005).

Pankreas

Pankreas dokusu iki ayrı kısımdan meydana gelmektedir. Her iki kısmın ayrı görevleri bulunmaktadır. Bunlar ekzokrin ve endokrin

kısımlarıdır. Pankreasın büyük bir kısmını ekzokringlandulaları oluşturmaktadır. Ekzokrin kısmı sindirim sistemi için önemli enzimler olan lipaz, amilaz, tripsin ve proteaz sentezlemektedir. Endokrin kısmı ise ekzokrin kısmı içinde langerhans adacıkları şeklinde yer alır. Bu kısım ise kan glikoz dengesini sağlayan insülin ve glikagon salgılamada görev almaktadır (Şekil 1-A) (Kuman, 2000; Milli 2000).

Diyabetik olgularda pankreasın ekzokrin kısmında herhangi bir değişiklik gözlenmemektedir. Endokrin kısmı ise hücrelerde dejeneratif ve nekrotik değişikliklere rastlanmıştır. Endokrin kısmını oluşturan langerhans adacıkları dejeneratif ve nekrotik değişiklikler sonucu atrofik bir şekil almaktadır (Şekil 1-B) (Mokhtare, 2015).



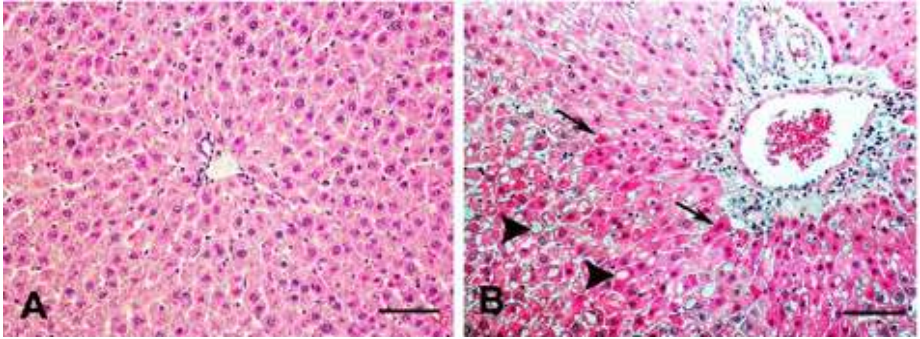
Şekil 1: (A) Pankreasın normal görünümü; (B) Diyabetik pankreas görünümü. Atrofik langerhans adacığı. H&E, 200 μ m. (Mokhtare, 2015).

Karaciğer

Karaciğerin histolojik yapısından organı dışarıdan saran bir bağ doku kapsülü yer almaktadır. Bu bağ doku kapsülü organın içerisine doğru

ilerleyerek karaciğer dokusunu loblara ayrılmaktadır. Her bir lobun merkezinde vena sentralis yer almaktadır ve merkezden perifere doğru uzanan karaciğer hücresi olarak bilinen hepatositlerden meydana gelmiş remark kordonları oluşturmaktadır (Şekil 2-A). Bu kordonlar arasında madde alışverişini sağlayan sinüzoidler yer alır. Ayrıca bu sinüzoidler ve hepatositler arasında yer yer karaciğer savunmasını sağlayan kuffer hücreleri vardır. Loplar arası portal üçgeni oluşturan A. hepatica, V. hepatica ve safra kanalı yer almaktadır(Mescher 2015).

Diyabetik olgularda karaciğerde şekillenen tabloda hepatositlerden ekrozeolgular oluşmaktadır. Yapısal olarak vakouler dejenerasyon şekillenmektedir (Şekil 2-B) (Yaman ve Doğan, 2016).



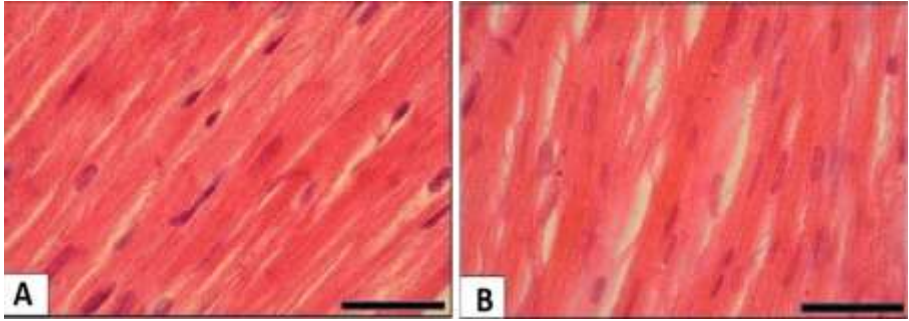
Şekil 2: (A) Normal karaciğer dokusu; (B) Diabetik karaciğer: (ok ucu) vakouler dejenerasyon, (ok) hepatositlerde nekroz.H & E, 100 μ m.(Yaman ve Doğan, 2016)

Kalp

Kalp histolojik olarak üç temel katmanda meydana gelmektedir: endokardiyum, miyokardiyum ve perikardiyum. Endokardiyum katmanına bakıldığında endotel ve subendotel katmanlarından meydana

gelmektedir. Endotel katmanı tek katlı yassı epitel hücrelerden meydana gelmektedir. Subendotel katmanı ise fibroelastik bağ dokusundan oluşmaktadır. Miyokardiyum katmanı ise kalbin kassal katmanı olarak bilinir. Morfolojik olarak çizgili kas yapısındadır. Hücre merkezinde tek çekirdek bulunmaktadır. Yan yana bulunan hücreleri birbirine bağlayan interkalatdisklet yer alır. Paralel yapıda olan hücrelerin birbiriyle bağlantısını ise kolleteral bağlantılar sağlamaktadır. Perikardiyum yapısını ise tek katlı yassı mezotel hücreleri oluşturmaktadır(Şekil 3-A) (Kierszenbaum 2012; Netter 2014).

Diyabetik olgularda kalbin kassal yapısında değişimler gözlemlenmektedir. Kalp kasını oluşturan hücrelerde hidropik dejenerasyon şekillenmektedir. Ayrıca yer yer sitoplazmada heterojen oluşumlar yer alır. İnterkalat disklerde yer yer değişimler görülmektedir (Şekil 3-B)(Çavuşoğlu ve ark., 2017).

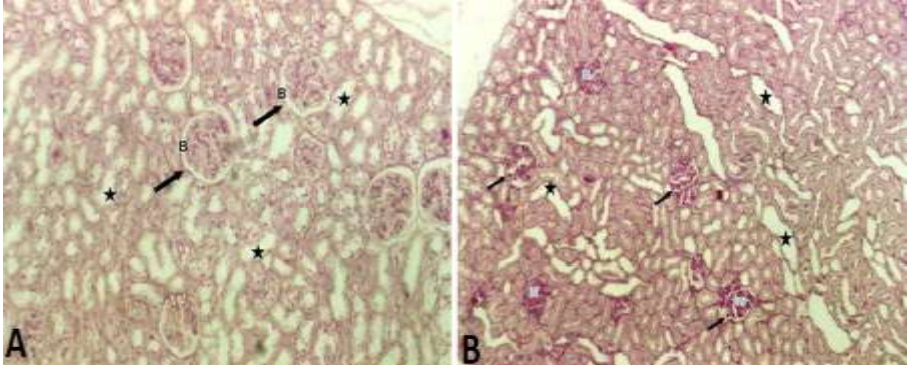


Şekil 3: (A) Kalbin normal görünümü; (B) Diyabetik kalp yapısı. H&E, 100µm. (Çavuşoğlu ve ark., 2017).

Böbrek

Böbrek dışarıdan bağ doku kapsülü ile sarıdır. Kapsülün altında korteks ve medula yapıları yer almaktan. Korteks kısmında renal cisimcikler, tübüller ve toplayıcı kanallar bulunmaktadır. Medulla kısmında ise renal cisimcik yoktur ama tübüller ve toplayıcı kanallar yer almaktadır. Renal cisimcik yuvarlak bir yapıya sahiptir ve bowman kapsülü ile glomerüler yapıdan meydana gelmektedir. Bowman kapsülü pariyetal ve visseral yapraklardan oluşmaktadır. Pariyetal yaprak bowman kapsülünün iç kısmını tek katlı yassı hücreler ile döşerken visseral yaprak ise afferent ve efferent damarlardan meydana gelmiş glomerüler ağ dış kısmının örter (Şekil 4-A). Her iki yaprak arasında kalan kısımda bowman aralığı adı verilir. Glomeruler ağ tarafından kan süzülerek bowman aralığına idrarın oluşumu sağlanır. Oluşan idrar, idrar kutbundan tek katlı kübik hücre yapısından oluşmuş proksimaltübüle geçer. Proksimaltübül önce kıvrımlı daha sonra düz bir yapı alır. İdrar proksimaltübüldenhenle kulpuna oradan da distaltübüle geçiş sağlanır. Burada idrarın konsantrasyonu ayarlanmaktadır. Henle kulpu U şekilde bir yapı olduğundan dolayı inen henle ve çıkar henle olarak isimlendirilmektedir. Distaltübül önce düz daha sonra kıvrımlı bir yapı alır. Distaltübül duvar yapısı olarak proksimaltübüllere benzerlik göstererek tek katlı kübik hücrelerden meydana gelmiştir. İdrar distal tüp ile taşındıktan sonra tubuluskonnektivus ve tubuluskollektivusdan geçerek böbreğin papilla kısmına taşınır (Waqar 2016, AYTEKİN 2016).

Diyabetik böbrek olgularında gerçekleşen tabloda renal cisimcikte bowman aralığı daralma gözlenmekte, tübülerdilatasyon oluşmakta ve mezangialmatriks artmaktadır (Şekil 4-B)(Doğan ve ark. 2011, Sözüer 2018) .



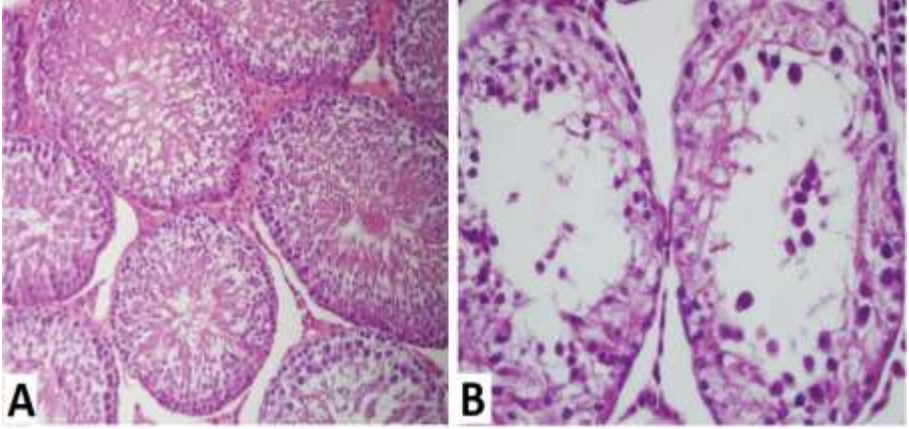
Şekil 4: (A) Normal böbrek yapısı. Glomerül (→), Bowman aralığı (B), tübül (*); (B) glomerüllerde mezangial matriks artışı (M), Bowman mesafesinde daralma (→), tübüler dilatasyonlar (*). PAS, 40µm(Doğan ve ark. 2011)

Testis

Testisin normal histolojik yapısına bakıldığında testisi dışarıdan skrotum denilen bir deri ile sarılıdır. Skrotumun hemen altında testis kapsülü denilen bir kılıf yer almaktadır. Bu kılıf içeriden dışarıya doğru tunikavasküloza, tunikaalbuginea ve tunikavaginalis bağ doku katmanları yer alır. Tunikaalbuginea testisin içerisine doğru yönelerek testisi septumlara böler. Her bir septum içinde kör noktadan başlayarak spermlerim gelişim yeri olarak bilinen kıvrımlı tubulusseminiferuskontortuslar uzanır. Bu kanalcıklar içinde yer alan piramit şekilli sertoli hücrelerine rastlanmaktadır. Ayrıca bu kanalcık

içerisinde spermatogonyum, spermatozoid ve spermatozoiler yer. Bu kanalcıkları dışardan destekleyen bağ doku içerisinde yer alan spermanın gelişim aşamasında da görevli olan Leydig hücreleri yer almaktadır (Şekil 5-A). Ayrıca bu bölgede kan damarları sinirler ve lenf damarları yer alır. Septumlar arasında uzanan bağ doku testisin arka kısmına doğru uzanarak mediastinum testisi oluşturur. Kıvrımlı tubulusseminiferuskontortuslar mediastinum testise doğru uzanmaktadır. Tubulusseminiferuskontortuslar bu uzantıyı sağarken tubulusseminiferusrektus ve rete testis olarak isim almaktadır. Bu yapılarda Sertoli hücresi yoktur. Rete testis ise duktus efferentes ductus epididimisi olarak testisten çıkar ve bu yapılar epididimisi şekillendirir (Genç 2018).

Diyabetik olgularda ise testiste bir takım histolojik değişiklikler ile karşılaşmaktadır. Bağ doku yapısında kayıplar ve bağ dokunun içinde yer alan damarlar kalınlaşmış bir duvar yapısına değişmektedir. Tubulusseminiferuskontortusların çapları daralmakta ve yapısal olarak değişim gözlemlenmektedir. Ayrıca tubulusseminiferuskontortusların lümenlerinde doku döküntüleri rastlanmaktadır (Şekil 5-B) (Koroğlu 2018, Özdemir 2012).



Şekil 5 : (A) Normal testis dokusu. H&E, 200 µm; (B) Diyabetik testis yapısı.H&E, 400 µm, (Koroğlu 2018).

İnfertilite sorunu deneysel diyabet oluşturulan ratlarda ve diyabetik erkeklerde yaygın olarak meydana gelen komplike bir durumdur (Ficher ve ark. 1984). Diyabetik ratlardaki testiküler dokularda artış gösteren ROS miktarına bağlı olarak lipid peroksidasyonu düzeyindeki önemli artış ve antioksidan enzim düzeylerinde önemli azalmalar gözlenmektedir. Hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve süperoksit anyon (O₂⁻) gibi ROS'nin aşırı miktarda üretimi organizmada farklı dokulardaki hücre fonksiyonları için temel oluşturan DNA, protein ve lipitleri içeren moleküllerdeki biyolojik aktivitelerin değişmesine veya inaktive olmasına sebep olmaktadır (Agarwal ve ark. 2008).

KAYNAKÇA

- ADA: American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 28 (1):37-42, 2005.
- Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility, an update. Am J Reprod Immunol 2008; 59: 2-11.
- Aytekin Ö. Veteriner Özel Histoloji. 2016.
- Çavuşoğlu T, Çiftçi ÖD, Çağiltay E, Meral A, Kızıloğlu İ, Gürgül S, Uyanıklı Y, Erbaş O. Diyabetik Kardiyomiyopati Sıçan Modelinde Oksitosin Etkilerinin Histolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi. Dicle Medical Journal (2017) 44 (2) :135-143.
- Doğan Mm, Dönder E, Kuloğlu T, Dabak DÖ: Deneysel Diyabetin Sıçan Böbrek Dokusunda Meydana Getirdiği Değişiklikler Üzerine Enalapril Ve Losartan'ın Etkilerinin İncelenmesi. Fırat Tıp Dergisi; 16(2): 46-502011.
- Ficher M, Zuckerman M, Fishkin RE. Do endocrines play an etiological role in diabetic and nondiabetic sexual dysfunctions? J Androl 1984; 5: 8-16.
- Genç Y ve Baykara B: Deneysel olarak oluşturulan diyabet modelinde etil pirüvat'ın sıçan testisine etkisinin incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. 2018.
- Green, TJ, Venn BJ, Skeaff CM, Williams SM: Serum vitamin B-12 concentrations and atrophic gastritis in older New Zealanders. European Journal of Clinical Nutrition, 59(2), 205-210. doi: 10.1038/sj.ejcn., 1602059, 2005.
- Hoseini A, Mirzapour A, Bijani A, Shirzad A: Salivary flow rate and xerostomia in patients with type I and II diabetes mellitus. Electronic Physician; 9,9: 5244-5249, 2017.
- Kierszenbaum, A.J.H. and c.b.a.i.t. pathology, Osteogenesis. 2012: p. 151-168.
- Köroğlu P: Deneysel Diyabette Testis Dokusunun Histolojik Olarak İncelenmesi. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2019,2: 59-68.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology, çeviri: Uğur Çevikbaş, Temel Patoloji, 6. Baskı. İstanbul, Elma Basım, 2000, 563-575.
- Küçük JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL: Tıbbi Risk Altındaki Hastaların Dış Tedavisi. 8. St. Louis: 219-40, 2013.
- Mescher A.L. Junqueira's Temel Histoloji Atlas Kitap. Solakoğlu S., Çeviri Editörü. Nobel Tıp Kitabevleri, 2015. s.323-343.
- Milli ÜH, Hazıroğlu R. Özkan Matbaacılık Veteriner Patoloji, I. Cilt, 2. Baskı, Ankara 148-210, 2000.
- Mokhtare B. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda metformin'in etkisinin histopatolojik ve immunohisto kimyasal olarak araştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. 2015.
- Netter, F.H., Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including Netter Reference. com Access with full downloadable image Bank. 2014: Elsevier health sciences.

- Özdemir İ: Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Testis Dokularında Egzersizin Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilim Dalı Histoloji Ve Embriyoloji Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı. Edirne 2012
- Sözüer EC:Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçan Böbrek Dokusunda Quercetin'in Koruyucu Etkisinin İncelenmesi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilim Dalı Histoloji Ve Embriyoloji Yüksek Lisans Programı. Edirne, 2018
- Waqar Tehreem: Functional, Structural And Molecular Alterations In The Heart And Kidney During Diabetes Mellitus. Doktora Tezi. İngiltere, Presto. 2016
- Yaman T, Doğan A. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Meşe Palamudu (*Quercus brantiLindl.*) Ekstraktların Karaciğer ve Pankreası Koruyucu Etkileri. 2016: :1(2):7-15.

BÖLÜM 9

KÖPEK VE KEDİLERDE KONTRASEPSİYONUN ÖNLENMESİ

Arş. Gör. Gökhan KOÇAK¹

¹ Iğdır Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Organik Tarım İşletmeciliği Bölümü, 76000 Iğdır, Türkiye. ORCID: 0000-0003-1917-9090E-mail: kocakgokhan60@gmail.com

GİRİŞ

Günümüz dünyasında artan pet popülasyonu büyük şehirler ve tüm dünyada dahil olmak üzere büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Aşılamaları düzenli olarak yapılmamış, sağlık kontrolü Veteriner Hekim kontrolü altında düzenli olarak yapılmamış ve pedigrileri ile ilgili bilgi sahibi olunamayan pet popülasyonu insan ve hayvan sağlığı açısından potansiyel bir tehlike olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Başiboş ve kontrol edilmeksizin hayatlarını devam ettirerek üremeye devam eden bu hayvanların kendileri arasında da hastalıklar çabuk ve kolay bir şekilde yayılmaya devam etmektedir. Bu sorunların üstesinden gelmek için bir takım bireysel çabalar ve kurumsal projeler ile bu problemin üstesinden gelinmeye çalışılmaktadır. Ortaya çıkan bu kontrolsüz üremenin önüne geçilmediği sürece uygulanmakta olan metotlar son derece yetersiz kalmaya devam etmektedir. Kurumsal yönetimler sayesinde yürütülmekte olan projelerdeki kısırlaştırma yöntemleri deneyimli personel, fazla ekipman, ve maddi imkana gereksinim duyulmasına neden olmaktadır. Ülkemizde köpek ve kedilerde yaygın bir şekilde kullanım alanı bulan cerrahi yöntem ile toplu olarak uygulaması yapılan kısırlaştırma operasyonları sırasında çoğu hayvan da operasyon sonrası bakım koşullarının yetersiz olması sonucu meydana gelen enfeksiyonlardan dolayı hayatları tehlikeye girmektedir. Ortaya çıkan bu olumsuzlukların önüne geçilmesi için araştırmacılar köpek ve kedilerde kontrasepsiyonun önlenmesi ama iledeğişik alternatif metotlar kullanmaya başlamışlardır. Köpek ve kedilerde

reproduksiyonun kontrollü bir şekilde amacına ulaşması için hysterectomie, ovariectomie, ovariohysterectomie, orchiectomie ve salpingectomie gibi operatif yöntemlerin kullanılabileceği bildirilmiş olup (Alaçam, 2008); hormon benzeri etki yapan kimyasallar, hormonlar, infertilite aşıları da bu amaçla kullanılabilir. Operatif girişimlerin sonucunda hayvanlarda üreme ile ilgili fonksiyonlar geri dönüşümü olmaksızın olarak ortadan kaldırmakla beraber birtakım organlarda rahatsızlıklarına neden olabilmektedir (Alaçam 2010, Johnston ve ark., 2001). Hormonal uygulamaların kullanımı ile köpek ve kedilerde proöstrus ve östrusun ertelenebilmesi ile beraber başlamakta olan kızgınlığında önüne geçilmesi sağlanabilmektedir. Ekonomik getirisi olmayan köpek ve kedilerde implantasyonu engellenmek ya da gebeliğin sonlandırılması işlemi hormonal uygulamalar ile mümkün olmaktadır (Alaçam, 2008).

1. İntraepididimal Ve İntratestiküler Uygulamalar

Kimyasal yöntemler erkek köpek ve kedilerin kastrasyon uygulaması ile kısırlaştırılmasında kullanılan cerrahi olmayan uygulamalardan biridir. Bu amaç için kullanılan kimyasal maddeler epididimis, testis ve vas deferens içerisine enjekte edilip erkek hayvanlarda azoospermi'ye bağlı olarak infertiliteye yol açmaktadır. Teknik uygulamalar açısından kolay olup, ucuz maliyet ile erkek köpek ve erkek kedilerde kısırlaştırma yapılabilmesinde etkili bir yoldur (Pineda ve ark., 1977). Uygulama için köpeklerde sedasyon yeterli iken kedilerde genel anestezi yöntemi gereklidir. Kedilerde yapılacak uygulama öncesinde skrotal bölgenin kıllarından arındırılması gerekmekte olup

dezenfeksiyonu yapılmaktadır. Köpekler için ise sadece bölgenin dezenfeksiyon yeterli olmaktadır. Yapılan işlemlerden sonra, kedilerde 27 gauge, köpeklerde 22 gauge kanül ile hedef dokunun içerisine (epididimis, testis ve vasdeferens) peruktan yolla uygun bir şekilde girilip kimyasal maddenin testis içerisine enjekte edilmesi ile işlem gerçekleşir. İntratestiküler enjeksiyon uygulamaları son 50 yıldan aşan bir sürede erkeklerde kontrasepsiyonda ve aspermatojenik orşitis uyarımında bir yöntem olarak araştırılmaktadır (Freund ve ark., 1953). İntratestiküler enjeksiyon uygulamasında, ilk önce enjektör yardımı ile testisin kaudal kısımdaki uçtan iğne içeri kısma doğru sokulur diğer uç kısmına doğru yavaşça ilerletilip doku arasına mümkün olduğu kadar homojen bir şekilde enjeksiyon yapılması sağlanır (Naz ve Talwar, 1981). Enjeksiyonlarda kullanılan Bacillus Calmette Guerin (BCG) veya Freund Complete Adjuvant (FCA)'ın doğrudan testis içine verilmesi bölgesel bir yangı reaksiyonu oluşturup, lenfoid hücrelerin testiküler doku içerisine girmesini kolaylaştırıp otoimmün bir yanıt ortaya çıkarmasını sağlamaktadır. BCG veya FCA'nin (10-25 IU) bir uygulama olarak intratestiküler enjeksiyonu, granolom formasyonuna sebep olmadan şiddetli azoospermi ve oligospermi ile anti-sperm antikörlerinin dolaşıma katılması ile sonuçlanmaktadır (Naz ve Talwar, 1981, Talwar ve ark., 1979). Çok az miktarda motil olmayan spermatozoa bulunabilir (Talwar ve ark., 1979). İnfertilite süresi 6 haftaya kadar gelişip birkaç ay kadar sürmektedir (Naz ve Talwar, 1981, Talwar ve ark., 1979). İntratestiküler enjeksiyon yüksek dozda uygulanması sonucunda (>75 IU) şiddetli olarak granülomatoz reaksiyon meydana gelmiştir (Naz ve Talwar, 1981). Dexamethazon,

Methallibure, metopiron, alfa-chlorohydrin, danazol veya niridazol'un intratestiküler olarak uygulanan 100 mg etken madde bulunduran solüsyonları (0,5 ml toplam hacim/testis) erkek köpeklerde epididimal ve testiküler atrofi ile azoospermi ile sonuçlanmıştır (Dixit, 1979).

Kimyasal ajanların testis veya epididimis içerisine enjeksiyonu ile fertilité baskılanabilmekte veya sterilitenin oluşumu gerçekleşebilmektedir. Bu amaçla metoprion, deksametazon, esterilsol ve metalibur köpeklerde intratestiküler olarak uygulanması reproduksiyonun baskılanması amaçlı kullanımı yoluna gidilmiştir (Türk ve Ataman, 2016).

2. İmmunokontrasepsiyon (İmmunizasyon yöntemi) uygulama

İmmunizasyon yönteminin başarılı olması için basit, uygulanabilir, tüm ırklarda, hızlı ve uzun süreli etkili, yaş ve cinsiyetlerde etkili, güvenlik sınırı hayvan ve çevre için kabul edilebilir ve tek uygulama ile hayvanları yüksek oranda etkilemesi beklenmektedir. İmmunizasyon yönteminin infertilite üzerinde etkisini göstermesi için vücut kendi bağışıklık sistemini kullanmaktadır. Fertilitenin baskılanması için köpek (erkek-dişi) ve kedilerde (erkek-dişi) geliştirilen immunizasyon yöntemi için hedeflenen hücreler; GnRH reseptörleri, FSH reseptörleri, LH reseptörleri, spermilere-spesifik-proteinler (sperm antijenleri) ve oositin zona pellusida şeklindedir (ZP) (Gorman ve ark., 2002, Ladd ve ark., 1994, Naz 2011, Yitbarek ve Regasa, 2014).

2.1 GnRH (Gonadotrophin releasing hormone)'ya karşı üretilen aşılar

GnRH erkek ve dişilerde üreme sisteminde etkili olan önemli hormonlardan biridir. GnRH reseptörleri ve GnRH'nın kendisine karşı üretilen aşılardaki kontrasepsiyon mekanizması, GnRH'ya karşı ortaya çıkan antikorlar vasıtasıyla GnRH'nın kendi reseptörlerine bağlanması, FSH ve LH salınmasını engellemektedir. GnRH aşılarının dezavantajları; üretilen aşıya karşı bireysel hassasiyet, antikor titresinin yüksekliği nedeni ile aşının tekrarlı olarak uygulanması ve adjuvant ihtiyacın duyulması gibi faktörler bulunmaktadır. Bu dezavantajlara rağmen avantaj olarak ise erkek ve dişilerde hormonal siklusun ve cinsel davranışların baskılması yer almaktadır (Naz ve ark., 2005).

GnRH'a karşı cevap olarak ortaya çıkan antikor titresinin fizyolojik etkisi, erkek ve dişilerde reproduktif davranışları baskılamakta ve steroid hormonlar ile gonadotropinlerin sentezi ve sekresyonunu baskılanmakta, gonadal atrofiye ve gametogenezin durdurulması şeklinde etki göstermektedir (Ladd ve ark., 1994, Gorman ve ark., 2002).

GnRH aşısı olarak GonaCon isimli köpek ve kedilere uygulama alanı bulmuş olup fertilitenin yaklaşık 1 yıl süre ile baskılandığı bildirilmiştir (Levy ve ark., 2011, Yoder ve Miller, 2010). Dolaşıma bağlı olarak antikor titresindeki düşme sonrası hayvan tekrar fertil hale geçmektedir. GnRH aşısı ile birlikte erkek köpeklerde spermatogenezin baskılandığı bildirilmiştir (Ladd ve ark., 1994).

Ülkemizde üretilmekte olan Bopriva aşısı ile genç sığırlarda testosteron salgısı azaltılmakta, seksüel aktivite ve sperm üretimi azaltılarak seksüel aktivitelerinin önüne geçilmektedir. Bopriva aşısı peripubertal (6-8 aylık) dönemde bulunan sığırlarda 4 hafta ara ile boyundan iki doz enjeksiyon yapıp minimum 10 hafta boyunca (ikinci enjeksiyon uygulamasından sonra) testosteron sekresyon ve testiküler büyümenin baskılanmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Theubet ve ark., 2010). Erkek fareler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise GnRH ile immunizasyon yöntemi spermatogenesis ve fertilitenin baskılanmasına neden olmuştur (Carelli ve ark., 1982). Ayrıca rekombinant DNA teknolojisi kullanımı ile elde edilen kontraseptif amaçlı GnRH aşıları da bulunmaktadır (Gupta ve ark., 2014).

2.2 FSH (Follicle Stimulating Hormone)'ya karşı üretilen aşılar

FSH seminifer tubullerin gelişiminde ve spermatogenesis devamlılığını açısından erkek üreme fonksiyonları üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Rhesus maymunlarının koyunlardan elde edilen FSH ile aktif immunizasyon sonucunda serum testosteron düzeyinde bir değişiklik gözlenmediği fakat spermatogenik aktivitelerde azalmanın ortaya çıktığı bir çalışmada, immunizasyon uygulaması sonucunda 2 yıl sonrası yüksek anti-FSH antikorları varlığına rağmen spermatogenesisin normal halini aldığı, motilite, sperm sayısı ve morfolojik yapılarda tekrardan düzelmeler meydana geldiği bildirilmiştir (Naz ve Talwar, 1981). Başka bir çalışmada ise benzer bulgular tespit edilip maymunların FSH'ya karşı immunizasyonu sonucu 150 gün içinde sperm sayılarında belirgin olarak bir azalmanın

şekillendiği, libidolarında ise her hangi bir değişiklik şekillenmediği, çiftleşmeden sonra ise dişilerde gebelik ortaya çıkmadığı gözlenmiştir (Talwar ve ark., 1979).

2.3 LH (Luteinizing hormone)'ya karşı üretilen aşilar

LH erkek ve dişilerde üremenin kontrolünde önemli bir rol üstlendiği için kontraseptif amaçlı olarak da LH ve reseptörlerine karşı aşı üretimi sağlanmıştır. Kontrasepsiyonun engellemesi için tekrarlı uygulamaların gerekliliği şarttır. Erkek köpekler üzerinde yapılan çalışmada, LH'ya karşı üretilen aşiların doz uygulamasının tekrarı sonucu hayvanların yaklaşık bir yıla yakın infertil kaldıkları, uygulamanın geçici yada sonlandırılmasında ise tekrar fertilitenin kazanıldığı gözlenmiştir (Riesenbeck ve ark., 2002). Erkek ve dişi fareler LH reseptörlerinden yoksun bırakıldıkları zaman tamamen steril oldukları ortaya çıkarılmıştır (Pineda ve ark., 1977). Rekombinant DNA tekniği ile üretilmiş olan domuz LH reseptör aşilarının erkek farelerde spermatogenesisi ve fertilitayı baskıladığı, fertilitede ise %75 oranında düşüklüğe neden olduğu bildirilmektedir (Freund ve ark., 1953).

LH reseptörlerine karşı oluşturulmuş olan antikorlar dişilerde östrus siklusu baskılanmasına sebep olurken, erkeklerde ise serum testosteron düzeylerini düşürmektedir (Saxena ve ark. 2002, Saxena ve ark. 2003).

2.4 Spermlere-spesifik-proteinler'e karşı üretilen aşilar

Spermlere spesifik birçok proteinin identifikasyonu sağlanmıştır. Bu proteinlerin etkisi ile beraber erkeklerin aşilanmaları sonucunda vücut

kendi anti-sperm antikörlerini oluşturmaktadır. Anti-sperm antikörlerinin etkisi spermatogenesis ve steroidogenesisde aksaklıklara yol açarken, spermatolojik parametrelerde (sperm sayısı, motilitesi, canlılık vb.) önemli azalmalar meydana getirerek kontraseptif etkilerini göstermektedirler (Dixit, 1979). PH20, LDHC4, Sp10, Sp17, Sp56, fertilin (PH30), izumo, fertilizasyon antijen (FA)-1, CatSper1, YLP12, eppin, sistein ve proakrozinden zengin sekretör protein-1 insan ve bazı hayvan türlerinde izole edilmiş olan spermilere-spesifik proteinler'den bazıları olup bu proteinlerin kullanımı ile yapılmış çalışmalarda erkeklerde kontraseptif etkiler ortaya konulmuştur (Lacoste ve ark., 1989).

2.5 Zona Pellusida İmmunizasyonu

Tavşanların hamster yumurtalık dokusu tarafından üretilen antikörlere maruz bırakılmaları ile fertilizasyonlarının önüne geçilmiştir (Ownby ve Shivers, 1972). Zona pellucida (ZP), memelilerin yumurta dış yüzeylerini kaplayan, protein içeren, jelatinimsi yapıdaki tabaka ile kaplı durumdadır. Fertilizasyon süreci spermatoozonların zona pellusida'ya (ZP) bağlanması ile ortaya çıkan bir süreç aşamasıdır. Spermatooonlar zona pellusida 3 (ZP3) reseptörü ile bağlanarak, akrozom reaksiyonunun oluşumu gerçekleşir. Akrozim enziminin etkisi ile zona pellusida erimeye başlar ve spermatozoonun oosit'e girmesi ile tamamlanır. ZP'ya karşı oluşan antikörlar sperm reseptörlerinin bloke edilmesi ile spermin ovuma girişini bloke etmektedir. Fakat aynı türler arasında ZP proteinleri ile yapılan immunizasyon çalışmalarına karşı gelişen yanıtın yetersiz olduğu gözlemlenmiştir (Dunbar, 1983).

İmmünizasyon oluşturulması için ZP3 reseptörleri ideal hedefler oluşturmaktadırlar. Aşı geliştirmek için yapılan çalışmalarda köpek ve kedi ZP3'leri benzerlik gösterdiği için domuz ZP3'ü daimi kullanım için uygun bulunmaktadır (Aitken, 1996).

3. Hormonal Uygulamalar

3.1. GnRH analogları kullanımı

GnRH analogları günümüzde üremeyi baskılamada kullanılan tercih edilen yöntemlerden biridir. GnRH'ın yapısının değiştirilmesi ile GnRH analogları (GnRH agonist ve GnRH antagonisti) oluşturulmaktadır. GnRH agonistleri de GnRH benzeri bir formda (Schäfer-Somi ve ark., 2014) olup, uygulandıkları zaman başlangıçta FSH ve LH salınımına sebep olarak ilk önce östrus uyarımını sağlamaktadırlar. Fakat sonrasında ise reseptörlerde ortaya çıkan duyarsızlık nedeni ile bu etkiler ortadan kalkmaktadır. GnRH antagonistlerinin etkisi ise GnRH reseptörleri yerlerini işgal edip reproduksiyonun doğrudan bloke edilmesine neden olmaktadır (Schneider ve ark., 2006).

Reproduktif fonksiyonların baskılaması amacı ile kullanılmakta olan GnRH analogları etkilerini uygulamadan 7-14 gün sonrasında gösterebilmektedirler (Gobello, 2007). Dişi ve erkeklerde uzun sürede etkisini gösteren GnRH analogları (suprelorin, deslorelin, nafarelin, gonazon, vb) bu amaç ile kullanıma sunulmuştur. Yapılmış olan bir çalışmada ise 6 mg'lık deslorelin implantları 20 dişi kedide uygulanarak östruslarının ortalama olarak 14 ay süre ile baskılandığı

gözlemlenmiş, farklı bir çalışmada ise aynı dozda uygulana implant ile östrusların 8-14 ay süre kadar baskılanabildiği bildirilmiştir (Munson ve ark., 2001, Toydemir ve ark., 2012). Her iki çalışmanın da östrusu baskıladığı fakat baskılanma süresinin bireyler arasında değişikliğe neden olduğu tespit edilmiştir. Kedilerde farklı bir çalışmada 4,7 mg dozdaki implantlar kullanılması ile pubertanın 100 gün kadar geciktirilmiş olduğu rapor edilmiştir (Risso ve ark., 2012). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise 9,4 mg deslorelin implantları uygulaması 4 ve 7 aylık prepubertal dönemdeki köpeklere 36 ay süre boyunca uygulanıp östrusun ortaya çıkıp çıkmadığını takip etmişlerdir. 4 aylık yaşta olan yavrularda östrus belirtilerinin gözlenmesi gerçekleşmez iken, 7 aylık yaşta olan yavrularda ise implant uygulamasının ardından 1-2 hafta sonrasında birtakım östrus belirtilerinin ortaya çıktığı görülmüştür. Yapılan uygulamalar sonucu bu yavrulardan ise sadece ikisindeki kan progesteron düzeyleri 2 ng/ml'yi geçtiğinin tespiti yapılmıştır (Trigg ve ark., 2006).

Deslorelin implantı uygulaması sonrasında görülen proöstrus-östrus belirtilerinin önüne geçilebilmesi için ise farklı olarak yapılan iki çalışmada megestrol asetatın kullanıldığı rapor edilmektedir. İlk yapılan çalışmada megestrol asetat uygulaması yapılmayan, sadece deslorelin implantı uygulamasının yapıldığı gruptaki dokuz köpekten dört köpek deslorelin implantı uygulamasından sonra östrus göstermiştir. Östrus belirtileri gösteren köpeklerin çiftleştirilmesi sağlanmış, bunlardan sadece iki tanesinde gebelik şekillenmiş, fakat sonraki süreçte gebeliklerin 40. gün civarında abortla sonuçlandığı

bildirilmiştir. İkinci olarak yapılan çalışmada ise deslorelin implantı uygulamasına dört gün öncesinde başlanarak uygulanan megestrol asetat kullanımına bağlı olarak östrus belirtileri önlenebilmiştir (Wright ve ark..., 2001, Corrada ve ark..., 2006).

Kedi ve köpekler deslorelin implant uygulaması sonrasında fertilitenin tekrar eski haline geldiği kızgınlıkların doğal bir şekilde meydana geldiği, normal sayıda yavrular elde edildiği, uzun süreli olarak östrus baskılanmasının fertilitede olumsuz etki etmediği bildirilmektedir (Toydemir ve ark..., 2012, Borges ve ark..., 2015). Deslorelin uygulamasından sonra bazı köpeklerin idrar tutamadıkları ve tüy yapısında ise değişimler gözleendiği, uzayan vaginal akıntuların görüldüğü, kalıcı olarak östrus şekillendiği, idrarın kaçırılması, folliküler kist oluşumu, pyometra olguları görülmektedir. Kedilerde ise nadir olarak uygulama alanında deri şişkinliği oluşması, pyodermatitis oluşumu, kaşıntı ve ödembenzeri bir takım yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Fontaine 2015, Arlt ve ark..., 2011, Fontaine ve Fontbonne, 2010, Palm ve Reichler, 2010).

Kedilerde azagyl-nafarelin (Gonazon) ile yapılan implantlar ile östrusların 3 yıl kadar baskılanabildiği bildirilmiştir (Rubion ve Driancourt, 2009). İmplant formunda olan 6.6 mg buserelin ile yapılan uygulama ile, erkek köpeklerde yapılan kastrasyon işlemine benzer sonuçların elde edildiği tespit edilmiştir (Riesenbeck ve ark..., 2002).

3.2. Östrojenlerin kullanımı

Östrojenler istenmeyen gebeliklerin önüne geçmek için en çok tercih edilen uygulamalardan biridir (Kutzler ve Wood, 2006). Östrojenlerin kullanımı özellikle çiftleşmenin gerçekleşmesinden 4-5 gün sonrasında nidasyonun engellemesi amacıyla uygulanmaktadır (Christiansen 1984). Östradiol benzoat uygulama olarak 0.01 mg/kg kas içi (im) dozda çiftleşme sonrasında 3. ve 5. günlerde kullanıldığı zaman istenmeyen gebeliklerin önüne geçilmesine katkıda bulunmuştur (Kutzler ve Wood, 2006). Östrojen kullanımı sonrasında yan etkiler ortaya çıktığı için birçok Avrupa ülkesinde kullanımı bırakılmış durumdadır (Ağaoğlu, 2009).

3.3. Progestagenlerin kullanımı

FSH ve LH hormonları gonadotropik hormonlar olup spermatogenezisin düzenlenmesinde görevlidirler. Eksojen olarak uygulama alanına sahip progestinler erkeklerde, gonadotropin sekresyonunun baskılanması ile spermatogenezisi olumsuz olarak etkilemektedir. Erkek köpeklerde megestrol asetat (MGA)'ın 2 mg/ kg dozunda oral olarak yedi gün boyunca uygulanması ile sperma kalitesi ile ilgili herhangi bir değişiklik gözlenmez iken yüksek dozlarda kullanımı (4 mg/ kg) spermatozoon yapısında bozukluklara neden olmaktadır. Bununla birlikte; MGA'nın 3 gün boyunca subkutan (sc) olarak 20 mg/kg dozda uygulanması ile sperm motilitesi, morfolojisi ve miktarında belirgin derecede azalmalar görülmüştür. (Wright ve ark..., 1979, England 1997).

Dişi kedi ve köpeklerde sık olarak kullanılmakta olan progestinler; megestrol asetat, medroksi progesteron asetat ve proligestondur (Jurka ve Max, 2006). Kedi ve köpeklerde kullanılan progestinlerin uluslararası alanda kabul edilmiş belli bir dozu bulunmamakta olup (Wiebe ve Howard, 2009), köpek ve kedilerde kullanılan MPA, 5 ayda bir olacak şekilde 2 mg/kg dozda kas içi (im) uygulanarak; Proligeston, köpeklere 10-30 mg/kg dozda deri altı (sc), kedilere ise 100 mg/kg dozda deri altı (sc) uygulanması ile östruslar ertelenebilmektedir. Eğer Proligeston kedilerde östrüsün ertelenmesi amacıyla kullanılacak ise ilk enjeksiyondan sonraki üç ay sonrası ikinci kez, bu uygulamadan sonra ise dördüncü ayda üçüncü kez uygulanmakta bunu takip eden her beş ayda bir uygulandığında ise östruslar uzun süreli olarak ertelenebilmiştir (Hafez ve Hafez, 2000). Köpeklerde östrusun ertelenmesi amacı ile progesteron analogları kullanılacaksa tedaviye anöstrus döneminde başlanması, östrusu baskılamak için kullanılacak ise kanamanın görülmesindeki ilk 3 gün içinde mutlaka kullanılmalıdır. Enjeksiyonlar proöstrusun geç dönemlerinde uygulama olarak yapılır ise pyometra olgusu kaçınılmazdır (Alaçam 2010, Alaçam 2008, Johnston ve ark., 2001). Progestinler üremenin baskılanmasında kullanıldıkları zaman uterus endometriumunda hiperplazi ve meme dokusunda da birtakım tümöral oluşumların ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (Munson ve ark., 2001).

3.4. Androjenlerin kullanımı

Progestinlerin uygulanması spermatogenezisin kesintiye uğramasına yol açmaktadır. Eksojen olarak androjen uygulamaları ise daha etkili

bir rol olmaktadır. Testosteron esterleri tedaviden sonraki 3 hafta içinde 5 mg/kg dozda olacak şekilde deri altı (sc) yolla uygulandıklarında (testosteron fenilpropionat 1,2 mg/kg, testosteron propionat 0,6 mg/kg, testosteron dekanat 2,0 mg/kg, testosteron isokaproat 1,2 mg/kg) spermatozoon motilitesinde belirgin bir düşüş meydana getirerek bu etkilerini 3 ay kadar sürebilmiştir (England, 1997). Erkek köpeklerde kullanılan metil testosteron 90 gün süre ile günlük olarak oral yolla 50 mg dozda uygulanmasıyla spermatozoon sayısı azalmaktadır. Danazol'un uzun süreli kullanımı (17-alfa etiniltestosteron'un sentetik derivesi) sonucu erkek köpeklerde spermatolojik özelliklerde bozulmalar ve azospermi ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan bu etkiler 60 gün içerisinde tekrar geriye dönmektedir (Dixit, 1997). Antiandrojenlerin kullanımı (flutamid ve cyproterone gibi) sonucunda spermatogenezis geçici olarak etkilenmektedir (Neumann ve ark., 1976). Miboleron dişi köpeklerde kullanılan bir androjendir. Östrusların kontrolünü amacı ile miboleron kullanılacak ise yapılacak uygulama proöstrüsten en az 30 gün öncesinde uygulanması yapılmalıdır. Eğer östrus belirtileri başlamış ise bu belirtileri engelleyemez (Feldman ve Nelson, 1987).

3.5. Antiandrojenlerin kullanımı

Köpeklere antiandrojen olarak 1 mg/kg dozda oral olarak günde 2 defa olmak üzere 10 gün süre ile verilen tamoksifensitrat, proöstrus, östrus veya diöstrusun 15. gününe kadar kullanılır ise gebeliğin oluşumunu %100 önlemektedir. Eğer diöstrusun 15. gününden sonra kullanım alanı bulmuş ise gebeliğin önlenemediği gibi endometritis, pyometra ve

kistik ovaryumların ortaya çıkması görülebilmektedir (Kutzler ve Wood, 2006).

3.6. Antiprogesteronların kullanımı

Mifepristonun köpeklerde 20 mg/kg dozda gebeliğin 20-25. günlerinde tek doz olarak uygulandığı zaman abort oluşumunu uyarmaktadır (England, 1998). Kedilerde kullanılan aglepriston gebeliğin erken, orta ve geç dönemlerinde gebeliğin sonlandırılmasında kullanılmaktadır (Goericke-Pesch, 2010). Çiftleşmenin 5 ve 6. günlerde uygulandığında ise %100 oranda etkili olduğu görülmektedir (Goerische-Pesch, 2014). Kedilerde kullanılan dozu 10-15 mg/kg/sc 2 defa olmak üzere 24 saat ara ile kullanılır (Musal ve Ağaoğlu, 2013).

3.7. Dopamin Agonistleri (Bromokriptin ve Cabergoline) kullanımı

Bromokriptin kullanımı gebeliğin 30. gününden sonraki zamanlarda oral olarak günlük 0.1 mg/kg dozda 6 gün kullanılır ise gebelikler sonlandırılmaktadır. Ancak erken zamanlarda uygulamalar gerçekleşir ise başarısız kalınmaktadır (Wanke ve ark., 2002). Bromocriptin köpekler için istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması amacıyla kullanılacak ise tek başına kullanılmaları önerilmemektedir (Eilts ve ark., 2005). Ayrıca cabergoline de oluşan gebeliğin 25-40 günlerini takiben günlük olarak bir kez olmak üzere 5 gün süre ile subkutan (sc) uygulanabilir. Gebeliğin 45. gününü takiben cabergolinin abortif etkisi kedi plasentasından progesteron salınımından dolayı azalmaktadır (Wanke ve ark., 2002). Cabergoline daha düşük dozlarda etkili olup

bromokriptin ile karşılaştırıldığında daha güçlü dopamin agonisti etkisi gösterip buna bağlı olarak daha az yan etkiler ortaya çıkmasına neden olur (Wanke ve ark., 2002).

3.8. Prostaglandinlerin kullanımı

PGF2 α kullanımı köpeklerde gebeliğin 25-30. günlerinde 4-6 gün süreyle deri altı (sc) yolla günlük 2-3 kez olacak şekilde kullanıldıklarında abort meydana gelmektedir (Morrow, 1986). Kedilerde ise gebeliğin 30-33 günlerinden sonraki 5 gün boyunca deri altı (sc) yolla 2mg dozda uygulandığında abortları gerçekleşmektedir (Wiebe ve Howard., 2009). Yan etkilerinde ise kusma, huzursuzluk, solunumda bozukluk, defekasyon, ürinyasyon, taşikardi ve salivasyonda artış oluşmaktadır (Alaçam, 2010, Alaçam, 2008, Feldman ve Nelson, 1987).

KAYNAKLAR

1. Ağaoğlu AR (2009). Köpeklerde istenmeyen gebeliklerin aglepriston'un tek başına veya misoprostol, cabergolin ve cloprostenol kombinasyonlarının kullanılarak sonlandırılması ve etkilerinin karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara.
2. Aitken RJ, Paterson M, van Duin M. The potential of the zona pellucida as a target for immunocontraception. *Am J Reprod Immunol* 1996;(35):175-80.
3. Alaçam, E. (2008). Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları. Birinci Baskı. 25-34. *Medisan Yayınevi, Ankara.*
4. Alaçam, E. (2010). Evcil Hayvanlarda Doğum ve Infertilite 7. Baskı. *Medisan Yayınevi, Ankara.*
5. Arlt, S. P., Spankowsky, S., & Heuwieser, W. (2011). Follicular cysts and prolonged oestrus in a female dog after administration of a deslorelin implant. *New Zealand Veterinary Journal*, 59(2), 87-91.
6. Ataman, O., & Türk, G. (2016). Erkeklerde kullanılan cerrahi ve cerrahi olmayan kontrasepsiyon yöntemleri.
7. Borges, P., Fontaine, E., Maenhoudt, C., Payan-Carreira, R., Santos, N., Leblond, E., ... & Fontbonne, A. (2015). Fertility in adult bitches previously treated with a 4.7 mg subcutaneous deslorelin implant. *Reproduction in Domestic Animals*, 50(6), 965-971.
8. Carelli, C., Audibert, F., Gaillard, J., & Chedid, L. (1982). Immunological castration of male mice by a totally synthetic vaccine administered in saline. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(17), 5392-5395.
9. Christiansen, I. J. (1984). *Reproduction in the Dog and Cat*. Bailliere Tindall.
10. Corrada, Y., Hermo, G., Johnson, C. A., Trigg, T. E., & Gobello, C. (2006). Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrus bitches. *Theriogenology*, 65(2), 366-373.
11. Dixit VP. Chemical sterilization of male dogs (canis familiaris) after single intratesticular administration of methalibure (ICI- 33828), dexamethasone, metoprion (SU-4885, Ciba), niradazole (33644-Ba, Ciba) a-chlorohydrin (U-5897) and danazol. *Indian J Exp Biol* 1979;(17):937-40.
12. Dixit, V. P. (1977). Chemical sterilization: effects of danazol administration on the testes and epididymides of male rabbit. *Acta Biologica et Medica Germanica*, 36(1), 73-78.
13. Dunbar BS. Antibodies to zona pellucida antigens and their role in fertility. In: Wegmann TG, Gill TJ, eds. *Immunology of reproduction*. New York: Oxford; 1983. p.505-34.
14. Eilts, B. E., Davidson, A. P., Hosgood, G., Paccamonti, D. L., & Baker, D. G. (2005). Factors affecting gestation duration in the bitch. *Theriogenology*, 64(2), 242-251.
15. England, G. C. (1997). Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. *Journal of Reproduction and fertility. Supplement*, 51, 123-138.

16. England, G. C. (1998). Pharmacological control of reproduction in the dog and bitch. *BSAVA Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology. Birmingham: British Small Animal Veterinary*, 197-218.
17. Feldman EC, Nelson RW (1987). Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Verlag Saunders Company, Philadelphia, USA.
18. Fontaine, C. (2015). Long-term contraception in a small implant: A review of Suprelorin (deslorelin) studies in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 17(9), 766-771.
19. Fontaine, E., & Fontbonne, A. (2010, May). Use of deslorelin to control fertility in the bitch. In *Proc 7th EVSSAR Congress. Louvain la Neuve, Belgium. pp15-17*.
20. Freund, J., Lipton, M. M., & Thompson, G. E. (1953). Aspermatogenesis in the guinea pig induced by testicular tissue and adjuvants. *The Journal of Experimental Medicine*, 97(5), 711-726.
21. Gobello, C. (2007). New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science*, 100(1-2), 1-13.
22. Goericke-Pesch, S. (2010). Reproduction control in cats: new developments in non-surgical methods. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(7), 539-546.
23. Goericke-Pesch, S., Wehrend, A., & Georgiev, P. (2014). Suppression of fertility in adult cats. *Reproduction in Domestic Animals*, 49, 33-40.
24. Gorman, S. P., Levy, J. K., Hampton, A. L., Collante, W. R., Harris, A. L., & Brown, R. G. (2002). Evaluation of a porcine zona pellucida vaccine for the immunocontraception of domestic kittens (*Felis catus*). *Theriogenology*, 58(1), 135-149.
25. Gupta, S. K., Shrestha, A., & Minhas, V. (2014). Milestones in contraceptive vaccines development and hurdles in their application. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 10(4), 911-925.
26. Hafez, B, Hafez ESE (2000). Reproduction in Farm animals. 7th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
27. Johnston, S. D., Root Kustritz, M. V., & Olson, P. N. (2001). Prevention and termination of canine pregnancy. *Canine and feline theriogenology. Philadelphia: WB Saunders Co*, 172.
28. Jurka, P., & Max, A. (2006). Mechanisms of clinical use of gestagens and their influence on canine and feline reproduction. *Medycyna Weterynaryjna*, 62(2), 130-134.
29. Kutzler, M., & Wood, A. (2006). Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66(3), 514-525.
30. Lacoste, D., Dubé, D., Trudel, C., Bélanger, A., & Labrie, F. (1989). Normal Gonadal Functions and Fertility After 23 Months of Treatment of Prepubertal Male and Female Dogs with the GnRh Agonist [D-Trp6, des-Gly-NH210] GnRH Ethylamide. *Journal of andrology*, 10(6), 456-465.
31. Ladd, A., & Tsong, Y. Y. (1994). Walfield AM, Thau R: Development of an antifertility vaccine for pets based on active immunization against luteinizing hormone-releasing hormone. *Biol Reprod*, 51, 1076-1083.

32. Levy, J. K., Friary, J. A., Miller, L. A., Tucker, S. J., & Fagerstone, K. A. (2011). Long-term fertility control in female cats with GonaCon™, a GnRH immunocontraceptive. *Theriogenology*, 76(8), 1517-1525.
33. Morrow, DA (1986). *CurrentTherapy in Theriogenology*. W.B. SaundersCompany, Philadelphia.
34. Munson, L., Bauman, J. E., Asa, C. S., Jöchle, W., & Trigg, T. E. (2001). Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 57, 269-273.
35. Musal B, Ağaoğlu AL. Gebelik fizyolojisi (2013). In: Kaymaz M, Fındık M, Rıışvanlı A, Köker A, eds. Kedi ve köpeklerde doğum ve jinekoloji. Malatya, 345-358.
36. Naz, R. K. (2011). Antisperm contraceptive vaccines: where we are and where we are going?. *American Journal of Reproductive Immunology*, 66(1), 5-12.
37. Naz, R. K., & Talwar, G. P. (1981). Immunological sterilization of male dogs by BCG. *International journal of andrology*, 4(1-6), 111-128.
38. Naz, R. K., Gupta, S. K., Gupta, J. C., Vyas, H. K., & Talwar, A. G. (2005). Recent advances in contraceptive vaccine development: a mini-review. *Human Reproduction*, 20(12), 3271-3283.
39. Neumann, F., Diallo, F. A., Hasan, S. H., Schenck, B., & Traore, I. (1976). The influence of pharmaceutical compounds on male fertility. *Andrologia*, 8(3), 203-235.
40. Ownby, C. L., & Alex Shivers, C. (1972). Antigens of the hamster ovary and effects of anti-ovary serum on eggs. *Biology of Reproduction*, 6(2), 310-318.
41. Palm, J., & Reichler, I. M. (2010). Effectiveness of deslorelin acetate for the suppression of heat in the bitch. In *Proc 7th EVSSAR congress. Louvain la Neuve, Belgium. p* (Vol. 87).
42. Pineda, M. H., Reimers, T. J., Faulkner, L. C., Hopwood, M. L., & Seidel Jr, G. E. (1977). Azoospermia in dogs induced by injection of sclerosing agents into the caudae of the epididymides. *American Journal of Veterinary Research*, 38(6), 831-838.
43. Riesenbeck, A., Klein, R., & Hoffmann, B. (2002). Downregulation, eine neue, reversible Möglichkeit zur Ausschaltung der Hodenfunktion beim Rüden. *Prakt Tierarzt*, 9(6), 512-520.
44. Risso, A., Corrada, Y., Barbeito, C., Díaz, J. D., & Gobello, C. (2012). Long-term-release GnRH agonists postpone puberty in domestic cats. *Reproduction in domestic animals*, 47(6), 936-938.
45. Rubion, S., & Driancourt, M. A. (2009). Controlled delivery of a GnRH agonist by a silastic implant (Gonazon) results in long-term contraception in queens. *Reproduction in Domestic Animals*, 44, 79-82.
46. Saxena, B. B., Clavio, A., Singh, M., Rathnam, P., Bukharovich, E. Y., Reimers, T. J., ... & Perkins, S. (2003). Effect of immunization with bovine luteinizing hormone receptor on ovarian function in cats. *American journal of veterinary research*, 64(3), 292-298.
47. Saxena, B. B., Clavio, A., Singh, M., Rathnam, P., Bukharovich, Y., Reimers Jr, T., ... & Perkins, S. (2002). Modulation of ovarian function in female dogs

- immunized with bovine luteinizing hormone receptor. *Reproduction in Domestic Animals*, 37(1), 9-17.
48. Schäfer-Somi, S., Kaya, D., Gültiken, N., & Aslan, S. (2014). Suppression of Fertility in Pre-pubertal Dogs and Cats. *Reproduction in Domestic Animals*, 49, 21-27.
49. Schneider, F., Tomek, W., & Gründker, C. (2006). Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: a review. *Theriogenology*, 66(4), 691-709.
50. Talwar, G. P., Naz, R. K., Das, C., & Das, R. P. (1979). A practicable immunological approach to block spermatogenesis without loss of androgens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(11), 5882-5885.
51. Theubet, G., Thun, R., Hilbe, M., & Janett, F. (2010). Effect of vaccination against GnRH (Bopriva®) in the male pubertal calf. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 152(10), 459-469.
52. Toydemir, T. S. F., Kılıçarslan, M. R., & Olgaç, V. (2012). Effects of the GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats. *Theriogenology*, 77(3), 662-674.
53. Trigg, T. E., Doyle, A. G., Walsh, J. D., & Swangchan-Uthai, T. (2006). A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology*, 66(6-7), 1507-1512.
54. Wanke, M. M., Romagnoli, S., Verstegen, J., & Concannon, P. W. (2002). Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists, and dexamethasone. *Concannon PW et al. Recent Advances in Small Animal Reproduction*. [www. ivis. org](http://www.ivis.org).
55. Wiebe, V. J., & Howard, J. P. (2009). Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in companion animal medicine*, 24(2), 71-99.
56. Wright PJ, Stelmasiak T, Black D, et al (1979). Medroxy progesterone eacetate and reproductive processes in maledogs. *AustVet J*, (55):437-8.
57. Wright, P. J., Verstegen, J. P., Onclin, K., Jöchle, W., Armour, A. F., Martin, G. B., & Trigg, T. E. (2001). Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *Journal of Reproduction and fertility. Supplement*, 57, 263-268.
58. Yitbarek, M. B., & Regasa, F. (2014). Reproductive immunization of domestic and wild animals. *Int. J. Sci. Technol. Res*, 3(4), 399-412.
59. Yoder, C. A., & Miller, L. A. (2010). Effect of GonaCon™ vaccine on black-tailed prairie dogs: immune response and health effects. *Vaccine*, 29(2), 233-239.

BÖLÜM 10

MAVİ DİL HASTALIĞI

Dr. Öğr. Üyesi Şemistan KIZILTEPE¹

Öğr. Gör. Gizem ESER²

Dr. Çağlar OKULMUŞ³

¹ Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Laborant Veteriner Sağlık Bölümü, Iğdır, Türkiye. ORCID ID: 0000-0003-3727-8893

E-mail: semistankiziltepe@hotmail.com

² Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Laborant Veteriner Sağlık Bölümü, Iğdır, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-8330-3095

E-mail: gizem.eser25@hotmail.com

³ İzmir Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü, İzmir. ORCID ID: 0000-0003-3563-3716

E-mail: okulmuscaglar@gmail.com

Giriş

Mavidil(BT), ruminanatları etkileyen ve kan emici sinek sokması yoluyla yayılan, ciddi ekonomik kayıplara yol açan viral bir hastalıktır (Mordue ve ark., 2007).

İlk olarak 1964'te Hindistan'da koyunlarda bildirilen Mavidil (BT), *Orbivirus*'lerin, Reoviridae familyasından mavi dil virüsünün (BTV) neden olduğu önemli bir hastalıktır. Hastalık evcil ruminantların yanında çeşitli yabani hayvanlara da bulaşabilmektedir. (Novan ve ark.2013). Bu virüsün 27 serotipi olduğu bildirilmiştir (Jenckel ve ark., 2015).

Hastalığın direkt yolla bulaşmadığı, bulaşın *Culicoides* cinsi kan emiciler vasıtasıyla olduğu kabul edilmektedir. Biyolojik vektörler olan *Culicoides* cinsi sinekler, etkeni aldıktan 7gün sonra enfekte edebilmektedir. (Saltık ve Mehmet 2017)

Hastalık koyun, sığır, keçi, bufalo, geyik, ceylan ve deve gibi diğer ruminantlarda da bildirilmiştir. Sığırlarda klinik bulgu görülmemesine rağmen koyunlarda klinik tablo belirgindir. (Ruiz-Fons ve ark., 2008; Saltık ve Mehmet 2017).

Epidemiyoloji

Mavi Dil Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı bölgelerde farklı seroprevalanslarda bildirilmiş olup, ekonomik olarak önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Çin'de 1998'den 2019 yılına kadar yapılan çalışmalar değerlendirilerek Mavi Dil varlığının sığırlarda ortalama olarak %12,2 olduğunu bildirmiştir (Gong ve

ark.,2021). Hindistan'da 2001-2020 yılları arasında yapılan çalışmaların derlemesinde ise BT seroprevalansının keçilerde %43, koyunlarda %39, sığırlarda %38, develerde %66 olduğunu bildirmiştir (Rupner ve ark.,2020). İran'da ise yapılan bir çalışmada BT seropozitifliği sırasıyla koyunlarda, keçilerde ve sığırdan % 57.59, 65.65 %, 27.63 olarak bildirilmiştir (Bakhshesh ve ark.,2020).

Hastalık, seroprevalans çalışmalarında, Diyarbakır yöresinde % 17.43 (Şimşek ve ark.,2017), Kars'ta % 18.5 (Yılmaz ve ark.,2012), Rize yöresinde % 25 (Kulaç ve ark., 2016), Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde % 48.02 (Yıldırım ve Burgu, 2005) , Ceylanpınar'da % 88 (Gür, 2008) ve Şanlıurfa yöresinde koyun ve keçilerde sırasıyla %76,19-%100 ve %69,23-%95,24 arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiş olup Türkiye'de giderek yaygınlaşmaktadır (Özgünlük ve Çabalar, 2013).

Patogenezis

Culicoides cinsi vektörler aracılığı ile rüzgârla uzun mesafelere taşınabilen etkenler hastalığın bulaşı ve seyri açısından önem arz etmektedir (Ducheyne ve ark., 2007; Rasmussen ve ark., 2012) Yine hastalığın yayılmasında enfekte hayvan hareketleri etkili olabilmektedir. Hayvan hareketlerinin engellenmesi mavi dilin yayılmasını her zaman engellenememekle birlikte hayvanların satışını etkileyerek çiftçilere ciddi sosyo-ekonomik zararlar vermektedir (Wilson ve Mellor, 2009).

Klinik Belirtiler

BTV enfeksiyonu klinik olarak belli veya belirsiz olmasına rağmen, enfeksiyon duyarlı hayvanlarda yüksek mortalite ile ciddi hastalıklara da yol açabilir (Verwoerd ve Erasmus, 2004; Maclachlan ve ark., 2009). Hastalık yüksek ateşle seyreder. Dudaklar, yüz, göz kapakları ve kulaklarda hiperemi ve konjesyon nedeni ile siyanotik görülür. Ağız mukozasında ülserasyon ve nekrozlara bağlı olarak tükrük ve salya akıntısı artar, dil hiperemik, ödematöz bir durum alır ve ilerleyen dönemlerde siyanotik (mavi), şişmiş ve hatta ilerlemiş olgularda ağızdan dışarı sarkmış şekilde görülebilir (Ertürk, 1994). Başlangıcında şeffaf seröz ilerleyen dönemlerde irinli mukopurulent burun akıntısı ile pneumonia komplikasyonları gelişebilmektedir. Koroner bantta gelişen hiperemi, pododermatitis ve myositis sonucunda topallık ortaya çıkar. Bunun yanında Torticollis şekillenebilir ve ayrıca kasıklar, perineum ve koltuk altlarına hiperemi gözlenebilir. Hastalık, döl veriminde azalma, koyunlarda abort ve konjenital anomali doğumlara da neden olmaktadır (Mellor ve Wittmann, 2002).

Gebe veya malforme kuzu doğumları ile yaşama şansı az olan kuzular görülebilir. Hastalanan koyunlarda 8-10 gün içinde ölüm şekillenmektedir. Hastalığı atlatan koyunlarda ise zayıflama, alopecia, kısırılık ve büyüme geriliği görülebilir. (Chauhan ve ark., 2014; Dal Pozzo ve ark., 2009; Darpel ve ark., 2009, Elbers ve ark., 2008)

Patolojik Bulgular

Hastalık sığırlarda subklinik seyrettiği için patolojik lezyonlar koyunlarda belirgin ve yaygın olarak görülmektedir. Klinik bulgular ile benzer patolojik lezyonlar postmortem muayenede görülmektedir. Nekropside ağız boşluğunda, özefagusta, deri altında ve lenf düğümlerinde ödemler, peteşiyel kanamalar, ülserasyon, ve erezyon belirgindir. (Verwoerd ve Erasmus, 2004; Maclachlan ve Gard, 2008; Maclachlan ve ark., 2009). Dilde ve diş etlerinin bazı bölgelerinde nekrotik ve siyanotik alanlar görülmektedir. Şiddetli vakalarda Plevral ve perikardiyal efüzyon, akciğer ödemi gözlenebilir. Bunların yanında miyokard ile iskelet kaslarının segmental nekrozu görülebilir ve pulmoner arterde subintimal hemoraji de çok rastlanan bir nekropsi bulgusudur. Ödem baş ve boynun deri altı dokularında olduğu gibi boyun ve karın kaslarında izlenebilir. Sol ventrikül myokardında multifokal nekroz odakları, pulmonar arterler, bacak, boyun ve karın duvarı iskelet kaslarında subintimal ve adventisyel kanamalar Mavi Dil hastalığı için patognominiktir. Aynı zamanda ayak koroner bandında ve interdigital bölgelerde şişkinlik ve çizgisel tarzda peteşiyel ekimotik hemorajiler ve hiperemi gözlenir. (Maclachlan ve ark., 2008; Maclachlan ve ark., 2009). BTV vasküler endotelde oluşturduğu hasar sonucunda nekroz ve doku iskemisinden dolayı siyanotik dil oluşturur. Bunun yanısıra doku nekroz faktörü ve vazoaaktif sitokin aracılığı ile damar endotelinin geçirgenliği artmasına bağlı olarak hipovolemik şok gelişimi ile birlikte ölüm şekillenir (Gowen ve Holbrook, 2008). Virüsün neden olduğu vasküler

endotelial hasarın devamı olarak çeşitli yumuşak doku organları ve kaslarda antinflamatuar değişikliklerle birlikte iskemi ve nekroz oluşur (Balaro ve ark., 2014; Athanasiou ve ark., 2021)



Şekil 1: Mavi Dil; Dilde ödem, konjesyon ve siyanoz.



Şekil 2: Mavi Dil; Burun ve dudak mukozası siyanotik ve ödemli (oklar), dilde ödem, konjesyon ve siyanoz (ok başı).



Şekil 3: Mavi Dil; A.pulmanalis, Aorta başlangıcı ve subendokardiyal peteşiyel ve ekimotik kanamalar (ok başları).

Teşhis

Hastalık semptomatik olarak benzerliği bulunan şap, veziküler stomatit, ektima, bovine virus diarrhoea, parainfluenza-3, koyun çiçeği, koyun ve keçi vebası, malignant catarrhal fever, infectious bovine rhinotracheitis, pnömoni, poliartritis, ayak apseleri, ayak çürüğü, oestrus ovis istilası gibi birçok hastalıkla karıştırılabilir. Bu nedenle kesin teşhisi laboratuvar teyidi ile yapılmalıdır. (Paweska, 2005)

Mavidil hastalığının serum nötralizasyon, plak redüksiyon, enzim bağlı immunosorban yöntem (ELISA) ve kompetatif ELISA (cELISA), immunfloresan (IF) teknikleriyle virolojik, agar jel immunodiffüzyon test (AGID), (Yavru ve ark., 20015), virus nötralizasyon testi (VNT),

komplement fikzasyon test (CFT)'leriyle serolojik teşhisleri yapılabilmektedir. (Saltık ve Mehmet 2017)

Hastalığın teşhisi başlıca alınan marazi maddelerden Realtime PCR ile virusa ait RNA'nın tespiti ile yapılmaktadır.. Hastalığın şiddeti ve safhasına göre hamatolojik tabloda genel olarak, WBC (Toplam Beyaz Kan Hücreleri), Lym# (Lenfosit Sayısı), RBC (Toplam Eritrosit Sayısı), HCT (Hematokrit), Hb (Hemoglobin) ve PLT(Trombosit Sayısı) parametrelerinde azalmalar görülür (Sobharani ve ark., 2019; Singh ve ark., 2021). Serum biyokimyasal parametrelerinde ise karaciğer, iskelet ve kalp kası ve böbrek dokudaki hasara bağlı olarak; ALP (Alkalen Fosfataz), ALT(Alanin Aminotransferaz), AST(Aspartat Aminotrasferaz), GGT (Gamma Glutamil Transferaz), CK(Kreatin Kinaz) ve BUN (Kan Üre Nitrojen) parametrelerinde artışlar meydana gelir (Malik ve ark., 2018; Khorajiyi ve ark., 2019). Aynı zamanda oluşan damar içi yangı ile fibrinojen ve CRP düzeylerinde ciddi yükseliş olur (Sobharani ve ark, 2019).

Tedavi ve Korunma

Hastalığın tedavisi yoktur. Korunma koyunlarda aşı ile sağlanmalıdır. Bulaşma Culicoides cinsi sinekler aracılığıyla olduğundan bu sinekler ile mücadele önem arz etmektedir. Hastalığın görüldüğü yerlerde ve mevsimlerde riks grubundaki hayvanlar için repellent ilaçlar uygulanmalıdır. Vektör olan culicoides cinsi sineklerin üreme ve çoğalma alanları ilaçlanmalı veya biyolojik mücadele yapılmalıdır. Karantina ve hayvan hareketlerinin kontrol altına alınması hastalığın yayılmasını önemli ölçüde engelleyecektir. (Saltık ve Mehmet, 2017).

Kaynaklar

- Athanasiou, L. V., Katsogiannou, E. G., Spanou, V. M., Dedousi, A., & Katsoulos, P. D. (2021). Potential acute renal injury in sheep with bluetongue serotype 4. *Pathogens*, 10(2), 159.
- Bakhshesh, M., Otarod, V., & Mehrabadi, M. H. F. (2020). Large-scale seroprevalence and risk factors associated with bluetongue virus in Iran. *Preventive veterinary medicine*, 179, 104994.
- Balaro, M. F. A., dos Santos Lima, M., Del Fava, C., de Oliveira, G. R., Pituco, E. M., & Brandão, F. Z. (2014). Outbreak of Bluetongue virus serotype 4 in dairy sheep in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 26(4), 567-570.
- Chauhan, H., Biswas, S., Chand, K., Rehman, W., Das, B., Dadawala, A., Chandel, B., Kher, H., & Mondal, B. (2014). Isolation of bluetongue virus serotype 1 from aborted goat fetuses. *Rev Sci Tech*(3), 803-812.
- Dal Pozzo, F., Saegerman, C., & Thiry, E. (2009). Bovine infection with bluetongue virus with special emphasis on European serotype 8. *The Veterinary Journal*, 182(2), 142-151.
- Darpel, K. E., Batten, C. A., Veronesi, E., Williamson, S., Anderson, P., Dennison, M., Clifford, S., Smith, C., Philips, L., & Bidewell, C. (2009). Transplacental transmission of bluetongue virus 8 in cattle, UK. *Emerging infectious diseases*, 15(12), 2025.
- Ducheyne, E., De Deken, R., Bécu, S., Codina, B., Nomikou, K., Mangana-Vougiaki, O., Georgiev, G., Purse, B., & Hendrickx, G. (2007). Quantifying the wind dispersal of *Culicoides* species in Greece and Bulgaria. *Geospatial Health*, 1(2), 177-189.
- Elbers, A. R., Backx, A., Meroc, E., Gerbier, G., Staubach, C., Hendrickx, G., Van der Spek, A., & Mintiens, K. (2008). Field observations during the bluetongue serotype 8 epidemic in 2006: I. Detection of first outbreaks and clinical signs in sheep and cattle in Belgium, France and the Netherlands. *Preventive veterinary medicine*, 87(1-2), 21-30.
- Ertürk, A. (1994). Çeşitli Serumlarda (Koyun, Keçi, Sığır) Mavi-Dil Antikorlarının Agar-Jel Presipitasyon Testi İle Araştırılması. *Etlık Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 7(5), 1-20.
- Gong, Q.-L., Wang, Q., Yang, X.-Y., Li, D.-L., Zhao, B., Ge, G.-Y., Zong, Y., Li, J.-M., Leng, X., & Shi, K. (2021). Seroprevalence and risk factors of the bluetongue virus in cattle in China from 1988 to 2019: a comprehensive literature review and meta-analysis. *Frontiers in veterinary science*, 7, 550381.
- Gowen, B. B., & Holbrook, M. R. (2008). Animal models of highly pathogenic RNA viral infections: hemorrhagic fever viruses. *Antiviral research*, 78(1), 79-90.
- Gür, S. (2008). A serologic investigation of blue tongue virus (BTV) in cattle, sheep and gazella subgutturosa subgutturosa in southeastern Turkey. *Tropical animal health and production*, 40(3), 217-221.

- Jenckel, M., Bréard, E., Schulz, C., Sailleau, C., Viarouge, C., Hoffmann, B., Höper, D., Beer, M., & Zientara, S. (2015). Complete coding genome sequence of putative novel bluetongue virus serotype 27. *Genome announcements*, 3(2), e00016-00015.
- Kahn, C. M., Line, S., & Aiello, S. (2005). *The merck veterinary manual*. Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Kırmızıgül, A. H., Kulaç, E., & Yıldırım, Y. Rize Yöresindeki Sığırlarda Mavi Dil Enfeksiyonunun Seroprevalansı. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 11(2).
- Maclachlan, N. J., & Gard, G. (2008). Clinical signs and pathology. *Bluetongue*, 285-293.
- Maclachlan, N. J., Drew, C., Darpel, K., & Worwa, G. (2009). The pathology and pathogenesis of bluetongue. *Journal of comparative pathology*, 141(1), 1-16.
- Malik, A. I., Ijaz, M., Yaquub, T., Shabir, M. Z., Avais, M., Ghaffar, A., Ali, A., Farooqi, S. H., & Mehmood, K. (2019). The first report on serotyping of bluetongue virus in small ruminants of Khyber Pakhtunkhwa province, Pakistan. *Tropical animal health and production*, 51(4), 977-982.
- Mellor, P., & Wittmann, E. (2002). Bluetongue virus in the Mediterranean Basin 1998–2001. *The Veterinary Journal*, 164(1), 20-37.
- Mordue, A. J., Dallas, J. F., Nolan, D. V., & Logan, J. G. (2007). Novel methods for the identification and control of *Culicoides* midges as vectors of emerging diseases. *Emerging Pests and Vector-Borne Diseases in Europe*. Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 307-325.
- Özgünlük, İ., & Çabalar, M. (2013). Şanlıurfa Yöresindeki Koyun ve Keçilerde Mavidil Virus Ankorlarının Araştırılması. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2(1), 12-17.
- Rasmussen, L. D., Kristensen, B., Kirkeby, C., Rasmussen, T. B., Belsham, G. J., Bødker, R., & Bøtner, A. (2012). *Culicoides* as vectors of Schmallenberg virus. *Emerging infectious diseases*, 18(7), 1204.
- Ruiz-Fons, F., Reyes-García, Á. R., Alcaide, V., & Gortázar, C. (2008). Spatial and temporal evolution of bluetongue virus in wild ruminants, Spain. *Emerging infectious diseases*, 14(6), 951.
- Rupner, R. N., VinodhKumar, O., Karthikeyan, R., Sinha, D., Singh, K., Dubal, Z., Tamta, S., Gupta, V., Singh, B., & Malik, Y. (2020). Bluetongue in India: a systematic review and meta-analysis with emphasis on diagnosis and seroprevalence. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 229-242.
- Saltık, H. S., & Mehmet, K. (2017). Mavidil Virus Hastalığı. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(1), 32-44.
- Singh, K., Saminathan, M., Dinesh, M., Khorajija, J., Umeshappa, C., Sahoo, D., Sahoo, D., Faslu Rahman, A., Singh, R., & Tripathi, B. (2021). Epidemiology and pathology of bluetongue virus in India: A systematic review.
- Sobharani, V., Singh, K. P., Maity, M., Sharma, G. K., Saminathan, M., Sahoo, D., Singh, R., Khorajija, J. H., Maan, S., & Maan, N. (2019). Comparative study

- on hemato-biochemical alterations and selected acute phase protein response in native sheep experimentally infected with bluetongue virus serotypes 10 and 24. *Comparative Clinical Pathology*, 28(4), 1153-1163.
- Şimşek, A., Gürçay, M., Parmaksız, A., Hasan, İ., Sekin, S., Koçhan, A., Çelik, Ö. Y., & Çakmak, F. (2017). Diyarbakır Yöresindeki Sığırların Sindirim Ve Solunum Sistemi Problemlerinde Enzootik Bovine Leukosis (Ebl), Bovine Viral Diare (Bvd), Enfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis (Ibr) Ve Mavi Dil (Bt) Enfeksiyonlarının Rollerinin Araştırılması. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 13-18.
- Verwoerd, D., & Erasmus, B. (2004). Bluetongue. *Infectious diseases of livestock*, 2, 1201-1220.
- Wilson, A. J., & Mellor, P. S. (2009). Bluetongue in Europe: past, present and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1530), 2669-2681.
- Yavru, S., Oguzhan, A., Yapici, O., Bulut, O., Simsek, A., & Mehmet, K. (2015). A serological investigation of Blue Tongue Virus infection in sheep breeds in Karaman province. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 31(4), 214-217.
- Yıldırım, Y., & Burgu, İ. (2005). Kuzeydoğu Anadolu Bölgesindeki Sığırlarda Mavidil (Bt), Ibr, P1-3, Ebl Ve Bvd Enfeksiyonlarının Seroprevalansı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 52(2), 113-120.
- Yılmaz, V., Yıldırım, Y., & Otlı, S. (2012). The Seroprevalance of Bluetongue Virus Infection in Cattle in the Kars District of Turkey. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 67(4), 232-240.

BÖLÜM 11

KOYUN VE KEÇİLERDE GEBELİK TOKSEMİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Şemistan KIZILTEPE¹

Öğr. Gör. Gizem ESER²

Dr. Çağlar OKULMUŞ³

¹ Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Laborant Veteriner Sağlık Bölümü, Iğdır, Türkiye. ORCID ID: 0000-0003-3727-8893
E-mail: semistankiziltepe@hotmail.com

² Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Laborant Veteriner Sağlık Bölümü, Iğdır, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-8330-3095
E-mail: gizem.eser25@hotmail.com

³ İzmir Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü, İzmir.
ORCID ID: 0000-0003-3563-3716 E-mail: okulmuscağlar@gmail.com

Giriş

Koyun yetiştiriciliği et, süt üretimi, yapağı ve deri kullanımı ile önemli ekonomik değere sahiptir.(Narin, 2022) Koyunlarda geçiş dönemi (periparturient), doğum öncesi ve sonrasındaki 3 haftalık süre olarak bilinir. Bu dönem metabolik hastalıklar ve hayvan beslemede en kritik dönem olarak bilinmektedir (Goff & Horst, 1997; Avcı, 2013). Ayrıca geçiş dönemindeki koyunlarda enerji gereksinimi önemli ölçüde artmaktadır. (Dann ve ark., 2005; Browning & Correa, 2008).

Geçiş döneminde koyunlarda en çok görülen metabolik hastalıklardan biri olan gebelik toksemisi, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının bozulması bağlı olarak şekillenmektedir. (Browning & Correa, 2008; Brozos ve ark., 2011; LeValley, 2010; Baştan ve Salar, 2013. Klinik olarak, beta-hidroksibutirat konsantrasyonunda artış, hipoglisemik ensefalopati ve nörolojik bozukluklar ile karakterizedir. (Baştan ve Salar, 2013)

Gebelik toksemisi, özellikle geçiş döneminde bireysel veya sürü problemi olarak görülür. Bu da koyunculuk işletmelerinde kesime sevk ve ölümlerdeki artış, süt veriminde azalma, reproduktif problemler ve tedavi harcamaları gibi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Baştan ve Salar, 2013; Yıldız ve ark.,2019).

Etiyolojisi ve Patogenez

Koyunlarda gebelik toksemisinin hazırlayıcı ve temel nedeni rasyonun yetersiz enerji içermesi ve fetal büyümenin sonucu olarak azalmış rumen kapasitesi nedeniyle gebeliğin son dönemindeki yetersiz

beslenmedir. (Erdoğan, 2018) Koyunlarda gebeliğin son bir ayında, metabolize edilebilir enerji gereksinimleri önemli ölçüde arttığı bilinmektedir. Bu artış erken ve geç gebelikte olduğu kadar çoklu doğumlarda daha da belirgin olmaktadır. Tekli gebeliklerde gebeliğin son ayında ilk aylara göre günlük enerji gereksiniminin %23 daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu oranın ikizlikte %36, üçüz gebelikte ise %42 artış olduğu vurgulanmaktadır. Bu şekilde artan enerji ihtiyacından dolayı geçiş döneminde gebelik toksemisi görülebilmektedir (Smith ve Shermanank, 2009; Baştan ve Salar, 2013).

Gebeliğin son döneminde, hayvanın kendi ihtiyacının yanında fetüsün ihtiyacını karşılamak için karaciğerde glukoneogenez arttırılmaktadır. Bu dönemde fetüsün artan ihtiyacı ve yaklaşan süt sekresyonu için yeterli besin enerjisi alınmadığı takdirde başka bir yol olarak yağ depolarının mobilizasyonu artırılır (Ağaoğlu & Akgül, 2006; Browning ve Correa 2008; Kaymaz, 2006). Enerji ihtiyacı karbonhidratlardan karşılanmadığı takdirde karaciğerdeki glikojen rezervlerinden ya da vücut yağ depolarından karşılanır. Bu şekilde yağların çok yoğun mobilizasyonu sonrası ortaya çıkan serbest yağ asitleri (non-esterifiye yağ asitleri) karaciğerde birikir. Biriken serbest yağ asitleri karaciğerde enerji kaynağı olarak kullanılır ve fazlası keton cisimciklerine dönüşür (Browning ve Correa 2008; Ergün ve ark., 2001). Bu şekilde oluşan negatif enerji dengesi sonucu artan mobilizasyon, karaciğerin kapasitesini aşar ve karaciğerde fonksiyon bozukluğu ile birlikte hepatik lipidoz gelişir. Böylece koyunlardaki çoklu gebeliklerde gerekli

enerji ihtiyacı daha fazla olacağından gebelik toksemisine karşı duyarlılıkları artmaktadır (Ergün ve ark., 2001; LeValley, 2010). Özellikle gebeliğin son dönemlerine vücut kondisyon skoru $\leq 2/5$ 'den az veya $\geq 4/5$ 'den yüksek olanlar daha duyarlıdır. Çoklu gebelik, zayıf kondisyon, entansif besleme, rasyonun enerji yönünden fakir ve yetersiz olması, ağır parazit invazyonları, karaciğer bozuklukları, hareketsizlik, ani iklim değişiklikleri, nakil, stres gibi faktörler veya diğer hastalıklar (topallıklar, diş hastalıkları, pnömoni, vb) gibi durumlar enerji alımını sınırladığı için ketozis gelişebilir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006; Scott, 2007. Gebe koyunlarda fetüsün beslenmesi ve doğum sonrası ilk günlerde kullanmak için depoladığı enerji ihtiyacını karşılamak üzere özelliklede rumene yapılan baskı sonucu yem tüketimi azaldığından enerji gereksinimi normalden çok daha fazladır. Bunu karşılamak amacıyla daha fazla vücut yağı mobilizasyonu gerçekleşir Bu sebeple harekete geçirmesiyle keton üretimi artar ve hepatik lipidoz şekillenir. Gebelik toksemisine yakalanma riskli hayvanları; yetersiz beslenmiş, diğer hastalıklardan muzdarip ve stres yaratan barınma koşullarında yetiştirilen koyunlar olarak da gruplandırabiliriz. Browning ve Correa 2008; Brozos ve ark., 2011; LeValley, 2010; Baştan ve Salar, 2013).

Klinik ve Patolojik Bulgular

Gebelik toksemisi gebeliğin son dönemlerinde özellikle fetusun büyümesine bağlı olarak rumene yaptığı baskıdan dolayı oluşan yem tüketiminin azalmasının dışında seçici anoreksi ve klinik belirtilere dayanarak şüphelenilebilir. Gebelik toksemisinin en erken belirtileri

sürüden ayrılma, sürüyle birlikte hareket etmeme ve yem yememesidir. Bunlarla birlikte değişen mental durum ve belirgin körlük vardır. Hastalığa yakalanan hayvanlar halsizlik, sürekli yatma isteği ve iştahsızlık belirlenir. Hastalarda genel olarak dengesiz yürüme, donuk görünüm, uyarılara azalmış cevap ve hareket etme isteksizliği görülür. Sıklıkla körlük oluşabilir ve kasılmalar gelişir. Dişlerin gıcırdaması ve solunum güçlüğü ilerleyen vakalarda karşılaşılabılır. Eğer harekete zorlanırsa nesnelere çarptığı gibi serbest bırakıldığı yerde saatlerce durur (Kelay & Assefa, 2018).

İlerleyen dönemlerde, belirgin uyuşukluk, şiddetli sinirsel belirtiler ortaya çıkar. Şiddetlenmiş sinirsel olgularda, baş kaslarının titremeleri dudakların seğirmesine, çenenin sertleşmesine veya boşa çiğneme hareketi ile belirgin bir tükürük salgısında artış görülür. Servikal kasların konvülsiyonlarıyla hayvan başını arkaya veya lateral pozisyona alması ile buna dişgıcırdatması eşlik eder. Kas titremesi genellikle bütün vücudu yayılır. Konvülsiyonlar arasındaki dönemlerde uyuşukluk, anormal duruş pozisyonları, başın yukarı anormal duruşu 'yıldız izleme' ile yürümeye çalışırken inkoordinasyon ve düşme gözlenir. Nefeslerinde keton kokusu ile birlikte genellikle 3-4 gün içinde yatar hale gelir ve derin bir depresyon veya koma durumuna girer. Bu durum daha çok kuzulamadan 1-3 hafta önce gelişir. Doğumdan 2-10 gün öncesinde daha şiddetli klinik seyir ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir (Scott, 2007; Smith ve ark., 2009; Ergün ve ark., 2001).

Otopside en önemli bulgular, karaciğer ve böbrekte yağlanmadır. (Bekyürek 2005) Karaciğerin solgun renkte, şiş, yağlı, ve kenarları kütletmiş gevrek bir kıvamda olması, Böbrek üstü bezlerinin büyümesi en sık görülen nekropsi bulgularıdır (Bradford, 1996). Kalp ve böbrek yağlarında seröz atrofi belirgindir. (Kahn, 2005).

Teşhis

Gebelik toksemisi anemnez, klinik bulgulara bakarak yapılır, ancak periparturient dönemde hipomagnezemi, polioensefalomalazi, enterotoksemi, kuduz, scrapie, maedi-visna ve küçükbaş hayvan progresif pnömonisi, isteriosis, kurşun ve bakır toksikasyonu hastalıklarıyla karıştırılabilir bu nedenle hastalığın tanının doğrulanması için klinik ve laboratuvar bulguları veya ölüm sonrası muayene bulguları gereklidir (Aytekin, 2020; Bastan ve Salar, 2013); (Salar ve ark., 2018). Kan glikoz seviyesi gebelik toksemisi başlangıcında 30 mg/100 ml'den düşüktür, fötüs anne karnında ölmüş ise glikoz seviyesi normal veya yüksek çıkabilir. Serbest yağ asitleri düzeyi yükselir ve kan keton cisimcikleri düzeyi 15-80 mg/100 ml arasında seyreder. (Aytekin, 2020; Albay ve ark., 2014).

Kesin teşhis laboratuvar testleri ile ortaya konulmaktadır. Genelde hastalarda hipoglisemi, idrar keton konsantrasyonu ve serum BHBA konsantrasyonlarında artış görülür. Bazı vakalarda hipokalsemi tablosu oluşabilir. Gebelik toksemisinde hipoglisemi her zaman görülmeyebilir. Normal glikoz konsantrasyonlarına karşılık hiperglisemi görülen vakalar da bildirilmiştir. Esas olarak beyin

omurilik sıvısı glikoz konsantrasyonlarının ölçümü teşhis için en doğru yöntemdir. (Nisan, 2022)

Esterleşmemiş yağ asiti (NEFA) ve beta hidroksi butirik asit (BHBA) değerleri metabolik profil bakımından önemli parametrelerdir (Ertaş ve Kırmızıgül, 2021). Gebelik toksemisi teşhisinde kan glikoz konsantrasyonunun yanı sıra BHBA konsantrasyonu daha güvenilirdir. Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA) konsantrasyonunun normalin üzerinde seyrederek ve bu durum hepatik lipidoz ve karaciğer fonksiyonunun bozulmasına neden olduğunu gösterir. (Marteniuk ve Herdt, 1988; Bickhardt ve ark., 1989).

Koyun ve Keçilerde Gebelik Toksemisinin Tedavisi

Gebelik toksemisi, yüksek glikoz ihtiyacı karşısında glukoneogenezin yetersizliğinin bir sonucu olarak oluşmaktadır. Gebelik toksemisinin ilerlemesi ile asidoz, elektrolit bozuklukları, dehidratasyon ve böbrek yetmezliği semptomları ortaya çıkar. Tedavi erken başlanırsa başarılı olur. Gebelik süresi boyunca hayvanların değişen enerji gereksiniminden dolayı uygun rasyonla beslenmesi önem arz etmektedir. (Aytekin 2020) Hastalığın tedavisinde iki amaç vardır. Birincisi düşük olan kanın glikoz seviyesini uygun enerji kaynakları vererek yükseltmek, ikincisi hastalığa yakalanan hayvanlarda enerji ihtiyacını artıran sebepleri ortadan kaldırmaktır (Brozos ve ark.,2011; Scott,2007). Bazen erken teşhis ve gereken tedavi yapılsa bile tedavi için istenilen yanıt alınamayabilir. Hastalık tablosunun kötüye gittiği hayvanlarda tedavi geçici bir iyileşme sağlasa da ölüm kaçınılmaz olur

(Brozos ve ark., 2011; Scott, 2007). Prognozun kötüye gittiği durumlarda tedaviden ziyade hayvanı kesime göndermek uygundur (Brozos ve ark., 2011)

Semptomlar ilk görüldüğü zaman 12 saatte bir 3 gün boyunca 60 mL oral propilen glikol tedavisi ile olumlu sonuçlar alınmaktadır. Bunu yanında kalsiyum (12.5 g kalsiyum laktat) ve potasyum (7.5 g KCl) ile oral takviye eklenmesi ve protamin çinko insülinin (0.4 U/kg, SC, her 24 saatte bir) uygulanması faydalı olmaktadır. Glikoz içeren elektrolit çözeltiler her 6 saatte bir 3-4 L'lik bir dozda rumen sondası ile verilebileceği gibi yemlerine ilave edilebilir veya yemler konsantre glikoz çözeltisi ile ıslatılabilir. Serum potasyum konsantrasyonları azaldığı durumlarda potasyum klorürün (KCl) oral uygulaması da endikedir. (Olfati ve ark., 2013);(Kelay ve Assefa, 2018). Tedavi ile düzeltilemeyeceğine karar verirse gebelik sonlandırılması da bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Sürü için hazırlayıcı faktörlerden olan beslenme, barınma ve diğer hastalılar ortadan kaldırılmalıdır. Gebelik durumuna göre koyunlar gruplara ayrılmalı beslenme yönetimi değerlendirilerek düzeltilmeli, yeterli yemlik alanı, yemleme sıklığı ve stres faktörleri düzeltilmelidir. Gebelik toksemisi ilerlemişse tedavi çoğunlukla yararsızdır ve hatta koyun komadaysa bazen ölüm kaçınılmazdır. Böyle durumlarda sürüye odaklanmak faydalı olacaktır. Damızlık değeri yüksek bir dişiye prognoz kötü olmasına rağmen tedavi denenebilir. Bu durumda fetüslerin canlı olup olmadığı belirlenmeli, uygunsa acil sezaryen düşünülebilir, oluşan ketoasidoz ve hipoglisemiye karşı verilebilecek ilaçlarla hücum dozda tedavi

uygulanmalıdır. Gelişen hipoglisemi için %50 dekstroz enjeksiyonu (60-100 mL, IV) ile başladıktan sonra ve %5 dekstrozlu dengeli elektrolit solüsyonu ile sıvı tedavisi ile tedaviye devam edilebilir. (Aytekin, 2020; Salar ve ark., 2018; Bastan ve Salar, 2013).

Protamin çinko insülin glikoz alımını uyardığı için 20–40 IU, IM, gün aşırı uygulanabilir. şiddetli hastalığın olduğu hayvanlarda enerji kaynaklarının verilmesine ilave katkıyla tedavi şansını arttırdığı bildirilmiştir (Brozos ve ark., 2011;Baştan ve ark.,2013).

Biyokimyasal analizlerde hipokalsemi tespit edilmesi durumunda kalp frekansı ve ritmi takip edilerek IV enjeksiyonla 50 mL ticari kalsiyum solüsyonu uygulanabilir. Biyokimyasal analizi sonucu olmadan da Kalsiyum glukonat veya boroglukonat solüsyonu 50–100 mL SC yolla güvenle uygulanabilir.(Smith ve Sherman, 2009) Bunlarla beraber flunixin meglumin 2,5 mg/kg dozda uygulaması faydalı olmaktadır. (Zamir, 2009)

Sürünün gebelik toksemisi risk analizi için gebeliğin geç dönemindeki koyunlardan serum BHBA konsantrasyonları belirlenebilir. Riskli sürülerden geç gebelik döneminde %3-20'si kadar hayvandan örnek alınarak değerlendirilmelidir. Sonuçları 0–0.7 mmol/L normal (düşük risk), 0,8–1,6 mmol/L orta risk ve 1,7–3,0 mmol/L yüksek risk olarak değerlendirilir. Orta dereceyi yetersiz ve yüksek riski ise ciddi yetersiz beslenme yapıyor olarak kabul ederiz. Aynı zamanda sürüdeki hayvanların diğer hastalıkları tedavi edilmelidir. İç ve dış parazitler mücadele faydalı olabilir. (Buttchereit ve ark 2010, Akgül 2014)

Gebelik Toksemisinin Önlenmesi

Gebelik toksemisinin önlenmesi için koyunlar gebeliğin son 1/3 dönemine vücut kondisyon skoru $<2.5/5$ girmesi uygun değildir. Gebe koyunlar için yeterli yemlik alanı, fetüs sayısına göre ve kondisyon skoruna göre sınıflandırma yapılarak iyi bir beslenme yönetimi ile yem analizi ve iyi bir rasyon formülasyonu düzenlenmelidir. Gebeliğin son döneminde koyunları bu hastalığa karşı korumak için rasyona karbonhidrat kaynağı olarak tahıl ilavesi yapmak gereklidir. Bunu kaliteli kaba yem ile desteklemek ve rumen mikroorganizmalarının karbonhidratlardan en iyi şekilde yararlanabilmeleri için proteinin dengelenmesi gerekir.(Browning ve Correa 2008; LeValley, 2010).

Gebelik başlangıcından itibaren ultrason yardımıyla fetüs sayısı belirlenmeli ve taşıdıkları yavru sayısına göre ikiz veya üçüz gebe olan hayvanların besleme programını düzenlenmelidir. (Browning ve Correa, 2008; LeValley, 2010). Vücut kondisyonunu 1 puan yükseltmek 6 hafta sürer, bundan dolayı geç gebelikte sorunlardan kaçınmak için erken müdahale önemlidir. Vücut kondisyonları $\geq 4/5$ olan koyunlarda hastalık çok yaygın değildir. Gebeliğin son dönemine böyle giren hayvanlar zayıflatma yoluna gidilmemelidir. Gebe hayvanların yemliklerinde sürekli kaba yem bulunmalı, konsantre yemler öğünlere bölünerek uygun miktarda verilmeli ve ani yem değişikliği yapılmamalıdır. (LeValley, 2010; Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006)

Serum BHBA konsantrasyonu, gebelik toksemisi riski taşıyan sürüleri saptamak için sürü tarama testi olarak kullanılabilir. Fetüs sayısı belirlenmemişse, hastalığı geliştirme riski daha yüksek olan hayvanları ayırt etmek için 0,8 mmol/L'lik bir konsantrasyon düşünülmelidir. Aksi halde fetüs sayısı belirlenmiş ise kandaki BHBA konsantrasyonu sadece çok fetüslü hayvanlarda ölçülmelidir; bu durumda, risk altındaki hayvanları belirlemek için kullanılacak eşik değeri 1,1 mmol/L'dir. Özellikle parazit yükü yüksek olan çiftliklerde etkili antelmintik tedavi, hastalığın önlenmesine daha fazla katkıda bulunacaktır. (Yıldız ve ark., 2019)

KAYNAKLAR

- Ağaoğlu, Z., Akgül, Y. (2006). Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. II. *Baskı, Medipres Matbaacılık, Malatya*, 405-440.
- Akgül, G. (2014). Subklinik ve klinik ketozisli ineklerde adiponektin düzeyinin ölçülmesi, NEFA, BHBA ve adiponektin düzeyleri aralarındaki ilişkinin belirlenmesi Bursa Uludağ University (Turkey)].
- Albay, M. K., Karakurum, M. Ç., Şahinduran, Ş., Sezer, K., Yıldız, R., & Büyükoğlu, T. (2014). Selected serum biochemical parameters and acute phase protein levels in a herd of Saanen goats showing signs of pregnancy toxemia.
- Avcı, G. (2013). Farklı ırk koyunlarda rasyona çinko ilave edilmesinin plazma leptin, insulin ve tiroid hormon düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi.
- Aytekin, İ. (2020). Gebelik toksemisi. Koyun ve Keçi Hastalıkları Bursa: Stüdyo Star Ajans Ltd.Şti. 203-205
- Baştan İ., & Salar, S. (2013). Koyun Ve Keçilerde Gebelik Toksemisi. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2(1), 42-47.
- Bekyürek T. Laboratuvar hayvanlarında üreme ve sorunları. Alaçam E. ed. In: Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Üçüncü Baskı. Ankara: Medisan, 2005; p. 355-62.
- Bickhardt, K., Grocholl, G., & König, G. (1989). Glucose metabolism in sheep in different reproductive stages and with ketosis using the intravenous glucose tolerance test (IVGTT). *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*, 36(7), 514-529.
- Bradford, P. (1996). Large animal internal medicine. 2nd ed., Mosby: University of California, Mosby.
- Browning, M., & Correa, J. (2008). Pregnancy toxemia (ketosis) in goats. Alabama Cooperative Extension System.
- Brozos, C., Mavrogianni, V. S., & Fthenakis, G. C. (2011). Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 27(1), 105-113.
- Buttchereit, N., Stamer, E., Junge, W., & Thaller, G. (2010). Evaluation of five lactation curve models fitted for fat: protein ratio of milk and daily energy balance. *Journal of dairy science*, 93(4), 1702-1712.
- Dann, H., Morin, D., Bollero, G., Murphy, M., & Drackley, J. (2005). Prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows. *Journal of dairy science*, 88(9), 3249-3264.
- Ergün, A., Tuncer, Ş., Çolpan, İ., Yalçın, S., Yıldız, G., Küçükersan, M., Küçükersan, S., Şehu, A., & Saçaklı, P. (2001). Hayvan besleme ve beslenme hastalıkları. Medipress, Ankara.
- Ertaş, F., & Kırmızıgül, A. H. (2021). Fasiyolozisli Koyunlarda Oksidatif Stres ve Metabolik Profilin Araştırılması. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 16(2), 204-210.
- Goff, J., & Horst, R. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of dairy science*, 80(7), 1260-1268.

- Kahn, C., & Line, S. (2005). Pregnancy toxemia in ewes. *The Merck Veterinary Manual. 9th Ed., Merck and Co White house Station. PP*, 828-830.
- Kaymaz, A. (2006). Koyunların gebelik toksemisi.“. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları, 2.
- Kelay, A., & Assefa, A. (2018). Causes, Control and Prevention Methods of Pregnancy Toxemia in Ewe: A Review.
- LeValley, S. (2010). Pregnancy toxemia (ketosis) in ewes and does Colorado State University. Libraries].
- Marteniuk, J. V., & Herdt, T. H. (1988). Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 4(2), 307-315.
- Narin, K. (2022). Koyunlarda gebelik toksemisinde paraoksonaz, haptoglobin, serum amiloid A, tümör nekroz faktör ve asetilkolinesteraz düzeyleri Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü].
- Olfati, A., Moghaddam, G., & Bakhtiari, M. (2013). Diagnosis, treatment and prevention of pregnancy toxemia in ewes. *Int. J. Adv. Biol. Biomed. Res*, 1(11), 1452-1456.
- Salar, S., Baştan, İ., Baştan, A., Pekcan, M., & Tevhide, S. (2018). Investigation Of Changes İn Metabolic Parameters And Paraoxonase-1 During The Transition Period İn Turkish Saanen Goats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(1).
- Scott, P. (2007). Metabolic disorders and trace element deficiencies. *Sheep Medicine*.
- Smith MC, Sherman DM, 2009: Nutrition and Metabolic Disease. In: “Goat Medicine”, Wiley-Blackwell publ., Oxford, UK
- Smith MC, Sherman DM, (2009) Nutrition and Metabolic Disease. In: “Goat Medicine”, Wiley-Blackwell publ., Oxford, UK.
- Yıldız, R., Merve, İ. D. E. R., & Mahmut, O. K. (2019). Beta Hidroksi Bütirik Asit Düzeyinin Diğer Metabolik Test Parametreleri Üzerine Etkisi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 90(1), 15-21.
- Zamir, S., Rozov, A., & Gootwine, E. (2009). Treatment of pregnancy toxaemia in sheep with flunixin meglumine. *The Veterinary Record*, 165(9), 265.

BÖLÜM 12

ŞARBON HASTALIĞINA GÜNCEL BİR BAKIŞ

Y. L. Öğrencisi Emrah AKKUŞ¹

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ²

Prof. Dr. Gürbüz GÖKÇE³

¹ Emrah AKKUŞ Iğdır Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı, Iğdır, Türkiye emreakkus7604@gmail.com Orcid Kimliği :0000-0001-7076-9884

² Fatma ERTAŞ OĞUZ, Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Iğdır, Türkiye. fatma.ertas@igdir.edu.tr, orcid.org/0000-0001-5289-071X

³ Gürbüz GÖKÇE Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç hastalıklar Anabilim Dalı Kars, Türkiye. gurbuzgokce90@hotmail.com Orcid Kimliği: 0000-0002-2492-5193

GİRİŞ

Şarbon, *Bacillus anthracis*'in sebep olduğu ve topraktan bulaşan yaygın bir patojen olan Gram pozitif bakteri olup zoonotik bir hastalıktır (Carlson ve ark., 2019, Alvarez ve ark., 2020).. Küresel çapta, yılda yaklaşık 20.000 ila 100.000 şarbon vakası çoğunlukla yoksul kırsal alanlarda olmak üzere oluşmaktadır (Carlson ve ark., 2019). *Bacillus anthracis*, dünyanın birçok bölgesinde insanları, çiftlik hayvanları ve vahşi yaşamı etkisi altına almış önemli bir etkidir. Çoğunlukla vahşi ve evcil otçulları etkileyen, mortalitesi yüksek aynı zamanda önemli bir halk sağlığı riski meydana getiren bakteriyel bir enfeksiyondur (Alvarez ve ark., 2020)

Bacillus anthracis bakterisinin vejetatif formu, 60-70°C'da 30 dakikada etkisiz hale gelirken, sporlu formları doğa koşullarında toprakta çok uzun seneler (50-70 sene) varlıklarını sürdürürler. *Bacillus anthracis* bakterinin sporlu formları, vejetatif formlarının tersine, yüksek sıcaklık, soğukluk ve ultraviyole ışınlarına, kuraklık, yüksek ve düşük pH, kimyasal dezenfektanlara ve öteki bakterilerin metabolik ürünlerine oldukça dirençlidirler. (Kılıç, 2006). *B. anthracis* sporu bakterinin enfeksiyöz formunu oluşturur. Spor solunması, sporun kırık, çatlak deriyle teması edilmesi veya sporun herhangi bir şekilde yutulması sırasıyla soluma, kutanöz ve gastrointestinal şarbon hastalığına sebep olabilir. Şarbon hastalığının en etkili formu inhalasyon şarbonudur. Akciğerlere yerleştikten sonra, *B. anthracis* sporları, ilk olarak bölgesel lenf düğümlerine geçiş yapar ve oradandanda alveolar makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından

fagosite edilir (Dale ve ark, 2018). Diğer bakteriyel enfeksiyonlardan farklı olarak, şarbon vejetatif hücrelerden ziyade endosporlara maruz kalma yoluyla büzülür. Çevresel stresler altında veya gerekli besinlerden yoksun kalan *B. anthracis*, bulunduğu yerin sporlarını üretir. Koşullar sağlanıncaya kadar bir koruma mekanizması olarak hareketsiz kalarak hücresel çoğalma için çok elverişlidir. Bir kez içselleştirildiğinde, endosporlar normal metabolik fonksiyonlara ve proliferasyona devam ederler. Semptomlar hastalık türleri arasında değişiklik gösterir ve tedavi edilmezse şarbon son derece yüksek bir ölüm oranına sahiptir(Wright ve ark, 2015). Genelde sporadik, azda olsa enzootik olarak karşımıza çıkmakta ve genel olarak ölümler son bulmaktadır. Şarbon hastalığı daha çok hayvanlarda vücut ısısının aşırı yükselmesi genel olarak dalağın olabildiğince büyük olması , kanın katran gibi çok koyu bir renge dönüşmesi ve pıhtılaşma özelliğinin kaybolması, derinin, derialtı dokularının ve subseröz dokuların serohemorajik infiltrasyonların görülmesi ile karakterizedir (Aytekin ve Özkan 2010). Şarbon hastalığına sebep olan *B. Anthracis*, sık sık kullanılan biyolojik bir silahtır. Bakterilerin üremesi oldukça kolay ve maliyeti ise oldukça uygundur. Biyolojik bir silah olan *B. Antracis* sporları daha çok aerosol yolla kullanılmakta ve büyük bir oranda hastalığa ve mortaliteye sebep olmaktadır. İnhalasyon şarbonu ise yüksek mortalite değerlerine sahip olması, sporların oluşması ve diğer biyolojik ajanlar ile kıyaslandığında çevresel faktörlere daha dayanıklı olduğundan biyolojik silah olarak daha çok tercih edilme sebebini göstermektedir (Serinken ve Kutlu 2009).

EPİDEMİYOLOJİSİ

Bacillus anthracis ile enfekte olan hayvanlarda ya da bulaşık olan hayvansal ürünler ile temas edilmesi sonucu insanlara bulaşan zoonoz bir hastalıktır. Daha çok otçul hayvanlarda daha sık rastlanır ve hayvanlara ise toprakta yıllarca canlı kalabilen sporlarla geçer (Elçin 2001). Hayvanlara Bacillus anthracisin bulaşmış olduğu taze yeşil otlar, kökler ve hayvansal yemlerin tüketilmesi, çevrede bulunan sineklerin taşıyıcılık yapması, etobur hayvanların ölen şarbonlu hayvanların etlerini tüketmesi ve bu hayvanların atık ve dışkıları ile toprağın kontamine edilmesi, kontamine olan et ürünleri ile yapılan yemler vb. ürünler ile hayvanların beslenmesi amacı ile insanlara bulaşan Bacillus anthracis sporlarının solunum yolu ile alınması, sporların bulaşmış olduğu içme suları ve buluşuk besinlerin oral yolla alınması, şarbonla yakalanan hayvanların kesilmesi ve derilerinin etten ayrılması işlemleri sırasında hayvanla (tüy, tırnak, iç organ, deri vb.) direk dokunulmasıyla, bulaşık hayvanların etlerinin yiyilmesiyle hastalık insanlara geçer (Özcan 2019).

Şarbon tüm dünyada git gide azalmakta olan enfeksiyon hastalıkları arasında bulunmaktadır. B. anthracis sporlarının çevresel faktörlere olabildiğince dirençli olması ve toprakta uzun yıllar canlı kalması sebebiyle yakın gelecekte mevcut metotlarla yok edilebileceği düşünülmektedir. Hastalık, ülkemizle birlikte İran ve Lübnan gibi bazı Ortadoğu, Kırgızlar, Kazaklar ve Türkmenler gibi bazı Orta Asya ülkeleri, Afrika ve Peru, Haiti gibi Latin Amerika ülkelerinde yaygın olarak görülmektedir. Türkiye de 1960-2017 yılları arasında 28.659

insanların yakalandığı şarbon hastalığı tespit edilmiştir. Yılda yıla insanlara bulaşan şarbon olguları git gide azalmakta fakat yoğun olarak hayvancılıkla uğraşan illerimizde şarbon vakaları halen görülmeye devam etmektedir. Erzurum, Kars, Muş ve Kayseri başta olmak üzere birçok ilimizde 2015 yılında 139, 2016 yılında 32 ve 2017 yılında 37 insan şarbonu vakası olduğu bildirilmiştir. 2017’de en çok insan şarbonu Kars (n=8) ilimizde görülmüştür. Ülkemizde vakaların daha çok görüldüğü mevsimler yaz ve sonbahar olarak kayıtlara geçmiştir. (Kadanalı ve Özel 2019).

PATOGENEZ

Şarbon sporlarının solunması ile pulmonislere veya kontamine olmuş etlerin yiyilmesiyle mide bağırsak kanalına girerler. Sporlar makrofajlar aracılığı ile fagosite olur ve bölgesel lenf bezlerine geçer. *B. anthracis* sporları insanların vücuduna derinin kaşınması, çiziklerin oluşması, veya derinin kesilmesi gibi travmalarla deriden, endospor makrofaj içerisinde vejetatif hale gelir ve burada çoğalır. Vejetatif bakterinde kapsül şekillenir. Bu kapsüller, fagositoz olayını ve opsonizasyonu engeller. Böylece enfeksiyonun erken safhada başlamasında önemli rol üstlenir. Bu bakteriler, makrofajlar yardımıyla dışarı çıkar, lenfatik sistemde çoğalır ve dolaşım sistemine yayılır. Dolaşım sisteminde bakteri miktarı 10⁷ -10⁸ /ml’e vardığında ağır sepsis tablosu ortaya çıkar. (Evrans, 2020). *B. anthracis*’in virülansından sorumlu olan en önemli etken kompleks protein yapısında olan bu toksindir. Bu toksinin üç bileşeni vardır: Protektif antijen (PA), ödem faktörü (EF) ve letal faktör (LF). PA, ökaryotik

hücre reseptörleriyle birleşerek proteolitik enzimlerle 20 kD ve 63 kD ağırlığında iki parçaya ayrılır. LF ve EF'nin bu parçalara yüksek afinitesi vardır ve hücre yüzeyinde bu iki faktör ile protektif antijenin büyük parçasının oluşturduğu kompleks hücre içine alınarak adenilat siklaz enzimini aktive eder. Bunun sonucunda sitoplazmada cAMP düzeyi artarak toksik etkiler ortaya çıkar (Elçin, 2001).

KİLİNİK BULGULAR

Deri Şarbonu

Şarbon hastalığının kutanöz formu cildin kesik ve sıyrıklarından subepidermal dokuya geçmektedir. Daha çok acısız papül, nekrotik ülser ve siyah skar dokusu şeklindedir. Genelde lezyonun görüldüğü bölgeler kol, el, surat ve boyundur. Subepidermal dokuya geçişinden 2 ila 6 gün sonra kaşıntılı lezyonlar ve papüller lezyonlar görülmekte ve içerisi sıvıyla dolu olan veziküllere dönüşmektedir. Bu veziküller bir süre sonra büyüyerek ve koyulaşarak mavi-siyah bir renk almaktadır. 1 ila 2 hafta sonrasında skarlaşan doku kuruyarak, dökülmektedir. Genelde hasta kişilerde baş ağrıları, yorgunluk ve vucut ısısının yükselmesi görülürken, bir kısmında da asemptomatik olarak devam etmektedir. Mortalite çok az görülmekle beraber tedavisi yapılmayan vaklarda görülebilmektedir (Kıncı ve ark. 2020).

Akciger Şarbonu

İnkübasyon süresi 1 ila 6 gün arasında sürmektedir; fakat gizli evrenin ise 60 güne kadar uzadığı görülmektedir. İlk belirtileri nonspesitiftir ve baş ağrısı, malazi, baş dönmesi, miyalji ve ateşle başlar. Bununla

beraber öksürük ve hafif göğüs rahatsızlığı ile devam eder. Bu semptomlar genelde 2 ila 3 güne kadar sürer ve bu sürede bazı hastalarda hafif bir iyileşmenin olduğu görülür. Bunu ani nefes alamama, dikkat dağınıklığı, nefes darlığı, siyanoz, çoğalan göğüs ağrısı ve terleme takip eder. Ayrıca göğüs ve boyun bölgesinde ödem görülür. Göğüs röntgeninde mediastinumunda karakteristik bir açıklık ve plevral infüzyon görülür. Zatişrede nadiren görülür. Nefes alamama, dikkat dağınıklığı, ani şok ve ölüm 24 ila 36 saat içinde takip edebilir. Eğer sağlıklı bir tedavi yapılmazsa, ölüm oranı % 100 ü bulur. İnhalasyon şarbonu askeri operasyonlarda ve teroristlerle mücadele içinde ideal bir hastalıktır (Erkekoğlu ve Gümüşel 2018).

Gastrointestinal Şarbon

Gastrointestinal şarbonu, B. anthracis sporlarının gastrointestinal sistemin aşığı ya da yukarı bölgelerine yerleşerek vejetatif hal alır ve sonra gelişir. Ağız-gırtlak kanalı formunda ise ağız ya da gırtakta ülserler, bölgesel lenfadenopati, şişlik ve sepsise yol açabilir. Terminal ince ya da kalınbağırsağa yerleştiklerinde ise mide bulantısı, kusma ve kanlı ishal ya da sepsis tablosu izler (Elçin 2001).

TANI ve AYIRICI TANI

Tanıda hasta olan kişinin endemik bölgede olması, kontamine olmuş materyalle temas edilme hikayesi, şarbon klinik formlarından birine ait bulguların bulunması, şarbonu düşündürür. Deri şarbonunda erken dönemde vezikül sıvısından kapiler pipet veya enjektör yardımıyla direkt preparat ve kültür için örnekler alınır. Daha önce alınmış lez-

yonlar eskar bir forsepsle kaldırılır; kapiler tüp veya pamuklu eküvyonla örnekler alınır. Ağır seyreden deri şarbonu ve karmaşık olan vakalarda kan kültürüne de bakılmalıdır. Deri şarbonunun ayırıcı tanısında karbonkül, erizipel, selülit, nekrotizan selülit, primer sifilis şankrı, orf ve ülseroglandüler tularemi akılda bulunmalıdır(Kadanalı ve Özer 2019). İnhalasyon şarbonunda ise, ilk semptomlar spesifik değildir. Bu safhada tipik olmayan pnömonilerle karıştırılabilir. Şarbon süpeli canlıının prognozunun iyi yapılması ve şarbonun solunum yolu ile alındığından şüphe edilmesi tanıyı erken koymamızda bize yardımcı olur. Daha ileri aşamalarda ise hastalarda, kardiyopulmoner çöküş ve mediastende büyüme mevcuttur. Bu aşamada, akut bakteriyel mediastinit, ayrıca mediastende büyümeye neden olan aort duvarında zayıflama sonucu balon gibi şişmesi, yırtılması, üst vena kava sendromu ve sarkoidoz ayırıcı tanıda akla gelebilir. Bu hastalarda, tükürük, balgam ve kanda *B. anthracis*'in üremesi ile kesin tanıyı koyabiliriz (Evrar 2020). Ağız ve yutak bölgesine yerleşen şarbonun ayırıcı tanısında ise , streptokok bademcik, yutkunmada güçlük, ağız bölgesinde flegmon veya selülit, ağızda ülserler, parafaringeal apse ve derin boyu enfeksiyonları düşünülmelidir. Ağız ve yutak bölgesindeki lezyonlarda gram pozitif, kapsüllü basillerin gösterilmesi, kültürde *B. anthracis*'in üretilmesi ile kesin tanı konur. Bağırsak şarbonunda ise, gıda zehirlenmeleri, karın ağrısı yapan nedenler ve diğer nekrotizan diyarelerle karışabilir. *B. anthracis*'in dışkıda, kusmukta ve asit sıvısında üreyerek çoğalması ile kesin tanı konulabilir. Flora bakterileri bulunan; kusmuk, dışkı gibi

örnekler kanlı besiyeri ile beraber PLET besiyerinde ekilmelidir (Evrans 2020).

TEDAVİ

B. anthracis'in insan izolatları penisilinler, aminoglikozidler, makrolidler, kinolonlar, tetrasiklinler, karbapenemler, vankomisin, klindamisin, rifampisin, sefazolin ve linezolide *in vitro* duyarlıdır. Ancak ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler, trimetoprim-sülfametoksazole büyük oranda *in vitro* direnç sağlamaktadırlar. Dünya literatüründe penisiline dirençli ve β -laktamaz salgılayan suşlar bilinmektedir. Fakat ülkemizde 138 insan izolatının değerlendirildiği bir çalışmada penisilin direnci veya β -laktamaz üretimi saptanmamıştır. Şarbonun bu üç klinik formu tedavi edilmediğinde ölümcül olmakla birlikte deri şarbonu kendiliğinden düzelebildiği de görülmüştür. Tedavisi yapılmayan deri şarbonu olgularının %10-20'sinde sepsis geliştiği ve ölümlle sonuçlana bildiği görülmüştür. Tedaviyle bu oran %0-3'e indirilmiştir. İnhalasyon şarbonu ve şarbon menenjitisi büyük oranda öldürücüdür. Gastrointestinal şarbonda ise ölüm oranları tedavi edilse bile %50 civarındadır (Kadanalı ve Özer 2019). Tedaviye başlamadan önce kesinlikle kültür alınmalıdır. Hafif deri şarbonu olgularında prokain penisilin 800000 ü 12-24 saatte bir intramüsküler yoldan 3-7 gün verilmelidir. Eğer hasta intramüsküler enjeksiyonu reddederse penisilin v 6 saat ara ile 500 mg veya amoksisilin 8 saat ara ile 500 mg oral olarak 3-7 gün uygulanabilir. Ağır olaylarda ve iç organ şarbonu olgularında ise , kristalize penisilin, damar yolundan 20-24 milyon ünite günlük dozda

semptomlar düzeline ve ateş düşene dek verilmelidir. Sonrasında intramüsküler yoldan penisilin yada oral bir antibiyotik ile devam edilebilir. Penisilin g, hayatı tehdit eden akciğer şarbonu vakalarında klaritromisin veya klindamisin ile; gastrointestinal şarbona ise aminoglikozid (tercihen streptomisin) ile kombine edilebilir. şarbon menenjitlerinde ise kristalize penisilin ile birlikte rifampisin yada vankomisin önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan şarbon menenjitli olgularında paranteral kinolon veya meropenem, rifampisin yada vankomisin ile beraber kullanılabilir. İç organ şarbonu olgularında antibiyotik tedavi süresi 10-14 gün önerilmektedir. Genel metot olarak sepsis, menenjit, akciğer ve gastrointestinal şarbon olaylarında düşük doz antibiyotik verilmemelidir (doğanay ve esel 2008). Sistemik şarbon enfeksiyonlarının tedavisinde, antibiyotik tedavisi ile beraber yardımcı tedavisi de uygulanmalıdır. Sıvı açığının düzeltilmesi, şoktaki vakalarda vazopresörlerin kullanılması, hipoksik olaylarda oksijen tedavisi gerekebilmektedir. Trake ve larinkse baskı yapan ödem olgularında, entübasyon, trakeotomi yada teneffüs desteği gerekebilmektedir. Steroidlerin tedavide yeri yoktur, sadece trakeye baskı yapan ağır ödem olgularında steroid veren çalışmalar da vardır. Tedavide antibakteriyal şarbon antiserumu kaldırılmıştır. Antibiyotik tedavisi, enfeksiyonun erken dönemlerinde çok etkilidir. Toksin belli bir düzeye geldikten sonra ölüm kaçınılmaz olmaktadır. Bu yüzden yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bu incelemelerde hedeflenen ana konular, toksin 17 komponentleri ile konak hücre reseptörleri arasındaki ilişki, hücrede toksinle meydana gelen olaylar ve virulans faktörleridir. Deri şarbonunda cerrahi insizyon çok gerekmedikçe

yapılmamalıdır. çünkü semptomların artmasına ve lezyonun genişlemesine neden olur. Lokal, antibiyotik içeren merhemlerin deri üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Deri lezyonunun lokal pansumanının yapılması ve steril gazlı bezle sarılması yeterlidir. Bu işlemler yapılırken çevre ve sağlık personeli enfekte edilmemelidir (Evrans 2020).

KORUMA ve KONTROL YOLLARI

İnsanların şarbon hastalığından korunabilmesi için özellikle hastalığın hayvanlarda kontrol altına alınabilmesi gerekmektedir. Hastalığa yakalanan hayvanların kesilmemesi ve yenmemesi, ölen hayvanların çevre ile kontaminasyonunun engellenmesi amacıyla karkasın olabildiğince derinlere gömülmesi, kontamine olmuş materyallerin dekontaminasyonu, infeksiyonun hayvanların kontrolü amacıyla aşı uygulaması, endemik bölgede bulunan hayvancılık işiyle uğraşanlar ve diğer risk gruplarının eğitilmesi, kontamine olmuş meraların belirlenmesi ve dekontamine edilmesi gereklidir. Hayvanların aşılmasında atenüe spor aşısı kullanılmaktadır. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde hastalığın mevsimsel olarak ortaya çıkması durumunda canlı hayvanların aşılması gerekmektedir (Kadanalı ve Özer 2019).

KAYNAKLAR

- Alp, E., Yerer, M., Esel, D., Metan, G., & Doğanay, M. (2009). Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and clonal spread of the isolates in a medical intensive care unit. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 39(6), 941-951.
- Ateş Özcan, B. (2019). Şarbon hastalığı ve önemi. *Sağlık ve Toplum*, 29(1), 27-31.
- Aytekin, İ., & Özkan, A. (2010). Bir Koyun Sürüsünde Üç Anthrax Olgusu. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(1), 67-68.
- Carlson, C. J., Kracalik, I. T., Ross, N., Alexander, K. A., Hugh-Jones, M. E., Fegan, M., ... & Blackburn, J. K. (2019). The global distribution of *Bacillus anthracis* and associated anthrax risk to humans, livestock and wildlife. *Nature microbiology*, 4(8), 1337-1343.
- Dale, J. L., Raynor, M. J., Ty, M. C., Hadjifrangiskou, M., & Koehler, T. M. (2018). A dual role for the *Bacillus anthracis* master virulence regulator AtxA: control of sporulation and anthrax toxin production. *Frontiers in Microbiology*, 9, 482.
- Elçin, Ö. İ. Potansiyel Tehlike: Şarbon.
- Erkekoğlu, P., & Koçer-Gümüşel, B. (2018). Biyolojik Savaş Ajanları: Tarihçeleri, Patofiziolojileri, Tanıları, Tedavileri ve Önlemler. *Farab Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(2), 81-111.
- Evran, M. Kars merkeze bağlı köylerde yaşayan insanların şarbon hastalığına yönelik bilgi durumunun değerlendirilmesi.
- Kadanalı, A., & Özel, A. S. (2019). Şarbon: Modern çağda kendini unutturmayan hastalık. *Klinik Derg*, 32(3), 222-8.
- Kılıç, S. (2006). Biyolojik Silah Olarak Bakteriler: "Kategori A ajanlar". *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 63(1), 21-46.
- Kıncı, M. F., Kıncı, Ö. Ş., Acavut, G., Pay, R. E., Uğurlu, M., & Alanbay, İ. Şarbon: Gebelik, Postpartum Dönem ve Laktasyonda Aşılama ve Tedavi İlkeleri. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 17(3), 483-486.
- Romero-Alvarez, D., Peterson, A. T., Salzer, J. S., Pittiglio, C., Shadomy, S., Traxler, R., ... & Campbell, L. P. (2020). Potential distributions of *Bacillus anthracis* and *Bacillus cereus* biovar *anthracis* causing anthrax in Africa. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(3), e0008131.
- Serinken, M., & Kutlu, S. S. (2009). Bioterrorism and anthrax. *Türkiye Acil Tıp Dergisi-Turk J Emerged Med*, 9(4), 1858-1990.
- Wright, M. H., Sirdaarta, J., White, A., Greene, A. C., & Cock, I. E. (2017). GC-MS headspace analysis of *Terminalia ferdinandiana* fruit and leaf extracts which inhibit *Bacillus anthracis* growth. *Pharmacognosy Journal*, 9(1).

BÖLÜM 13

BAKTERİYOFAJ TEDAVİSİNDE GÜNCEL KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Dr. Öğr. Üyesi Medine ÇOTAK¹

¹ Iğdır Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler Ve Teknikler Bölümü, Iğdır, Türkiye. medine.cotak@igdir.edu.tr orcid. 0000-0002-9717-305X, Mikroliz Biyoteknoloji, Ankara, Turkey

GİRİŞ

Penisilinin, 1928’de keşfi antibiyotik çağını başlattı ve bu zamandan beri, antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın ve etkili şekilde kullanıldı. Maalesef, son yıllarda, aşırı ve düzensiz antibiyotik kullanımı antimikrobiyal direncin (AMR) ve hatta bilinen tüm standard antibiyotiklere dirençli (pan-ilaç dirençli) bakteriyel suşların ortaya çıkmasına yol açmıştır (Amador ve ark., 2018; Vivas ve ark., 2019).

Antimikrobiyal direnç, dünya çapında en az 1,27 milyon insanın ölümüne yol açan ve 2019’da yaklaşık 5 milyon ölümlle ilişkilendirilen ciddi bir küresel halk sağlığı sorunudur (CDC, 2019). Birleşik Krallık Hükümeti tarafından yaptırılan Jim O’Neill’in raporuna göre, AMR nedeniyle yılda 700.000 ölümün olduğu ve bu sayının 2050 yılına kadar yılda 10 milyon olacağı tahmin edilmektedir (O’Neill, 2014).

Artan AMR ve yeni antibiyotiklerin keşfine ve üretimine ilaç şirketlerinin isteksizliği ve yatırımın azalması, AMR ile savaşta etkili bir şekilde mücadele edebilmek için yeni alternatif stratejilere acil gereksinim doğurmuştur. Bu alternatif seçeneklerinden en umut vaat edeni bakteriyofaj tedavisidir (Moelling ve ark., 2018; Petrovic ve ark., 2020).

Küresel çapta karşı karşıya kaldığımız antimikrobiyal direnci krizi, antibiyotiklere alternatif ya da tamamlayıcı tedavi olarak bakteriyofajları ve/veya faj türevli enzimleri tekrar değerlendirmemiz gerektiğini gösterdi. Son yıllarda, bakteriyofajlar ve kodladıkları

enzimler ile ilgili hem akademik hem de ticari firmaların klinik ve diğer alanlardaki çalışmaları katlanarak arttı. Bu kitap bölümünde klinikteki uygulamalarına odaklanarak, faj tedavisinin tarihini, artılarını, eksilerini ve klinikte yakın zamanda yapılan başarılı örneklerini değerlendireceğim.

BAKTERİYOFAJ TARİHİ

Bakteriyofajların resmi keşfinden önce aslında, 1896'da Ernst Hankin Hindistan'da Ganj nehri sularında *Vibrio cholera*'ya karşı antibakteriyel aktivitenin varlığına işaret etti (Abedon ve ark., 2011). Ancak, bakteriyofajlar sırasıyla, İngiliz bakteriyolog Frederick Twort (1915'de) ve Fransız-Kanadalı Felix d'Herelle (1917'de) iki bilim insanı tarafından bağımsız olarak keşfedildi (Twort, 1915; d'Herelle, 1917). Twort'a göre, bu filtrelenebilir ve bulaşıcı ajanlar litik bir enzimatik yapıya sahipken, d'Herelle ise neyle karşı karşıya olduğunu daha doğru bir şekilde anlayarak bu bakteri ölümü etkeninin bir virüsü temsil ettiğini düşünüyordu (Chanishvili, 2012). D'Herelle, bu yapıların bakterileri yok ederek çoğaldıklarını fark etti ve onları "bacteria" ve Yunanca "yemek" anlamına gelen "phagein" kelimelerini kullanarak bakteri yiyiciler anlamına gelen "bacteriophages" adını verdi ve ayrıca kendisi potansiyel klinik önemlerini tanımaktan da sorumludur (Kutter ve Sulakvelidze, 2004; Chanishvili, 2012).

Bakteriyofajların klinikte antimikrobiyal etkeni olarak kullanabileceğinin anlaşılmasının hemen ardından ilk tedavi çalışmalarına başlandı ve 1919'da d'Herelle, Paris'te faj preparatlarını dizanteri hastalarını tedavi etmek için kullanabileceğini gösterdi

(Brunoghe ve Maisin, 1921). Daha sonra, çok sayıda çalışma peş peşe geldi ve stafilokok enfeksiyonları, tifo ateşi, kolera, *Shigella* ve *Salmonella* enfeksiyonları gibi birçok hastalıklara karşı faj tedavisi etkili bir şekilde kullanıldı (Sulakvelidze ve ark., 2001; Abedon ve ark., 2011).

Faj tedavisinin başarılı erken denemelerine rağmen bu denemeler sırasında birçok hata yapıldı ve bunların çoğu o dönemde fajların biyolojik doğasının tam olarak bilinmemesine atfedilebilir. Bu hatalardan bazıları, eksik saflaştırma ve bunun sonucunda bakteriyel antijenlerin ve endotoksinlerin kontaminasyonu ve yanlış faj stoklama koşulları, düşük faj titrelerinin kullanımıdır. Ayrıca, şimdilerde gösterilen hastanın faja bağışıklık tepkisi sonucu faj tedavisinin etkinliğinin azalması, o zamanlarda kafa karıştırıcı fizyolojik mekanizma olarak görüldü (Hodyra-Stefaniak ve ark., 2015).

Faj tedavisinin antimikrobiyaller olarak umut veren sonuçlarına rağmen, erken dönemde yapılan ve yukarıda belirtilen hatalar, güven eksikliğine yol açmıştır. Bu sebeple ve 1928'de penisilinin keşfi ve sonrasında 1940'da büyük ölçekli ticari antibiyotik üretimi nedeniyle özellikle Batı tıbbında geri plana atıldı (Aranaga ve ark., 2022). Ancak, fajlar, Gürcistan'ın Tiflis Eliava Faj Terapi Merkezi'nin kurulduğu 1920'lerden beri, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *E. coli* gibi bir dizi patojen bakterinin neden olduğu antibiyotiğe dirençli enfeksiyonları tedavi etmek için Doğu Avrupa'nın bazı bölgelerinde (Gürcistan, Polonya, ve Rusya) kullanılmaya devam etmiştir

(Sulakvelidze ve ark, 2001; Carlton, 1999, Weber ve ark., 2001; Kutateladze ve Adamia, 2010; Chanishvili, 2012).

BAKTERİYOFAJ BİYOLOJİSİ

Bakteriyofajlar (fajlar) seçici olarak yalnızca konak bakterilerini hedef alarak onları enfekte ederek çoğalan virüslerdir. Bakterilerin doğal düşmanı olan bakteriyofajlar, doğada neredeyse her ortamda; toprakta, suda, okyanusta, lağımda, denizde (Clokie ve ark., 2011), atmosferde (Reche ve ark., 2018), ve insan vücudunda (Nguyen ve ark., 2017) bulunarak tüm biyosfere nüfuz eder. Faj ekolojistlerinin tahminlerine göre 10^{31} parçacık sayısıyla, bakteriyel konaklarından on kat daha fazla- Dünya’da en bol bulunan biyolojik varlıklardır (Rohwer, 2003). Öyle ki, tahminler her gün ortalama 10^{15} fajın bağırsaktan dokularımızı geçiş yaptığını gösteriyor (Nguyen ve ark., 2017). Fajlar buldukları ortamda insan vücudu dahil olmak üzere bakteri popülasyon dinamiklerini kontrol ederek ekosistem dengesini korur (Wommack ve ark., 2000).

Bakteriyofajlar, DNA veya RNA’dan oluşan viral genomunu kapsülleyen proteinlerden oluşur ve basit veya ayrıntılı yapılara sahip olabilir (Simmonds ve ark., 2017). Fajlar yaşam döngülerine göre iki ana sınıfa ayrılır; litik veya virüent ve lizojenik veya ılıman (Jamal ve ark., 2019). Bir litik (virüent) fajlar, kendisine duyarlı bakteriye bağlanır ve konak hücreyi enfekte eder. Enfeksiyonun ardından, bakteri metabolik mekanizmasının kontrolünü ele geçirir ve bunu kendi genomunu kopyalamak ve yeni faj parçacıkları sentezlemek için kullanır. Litik döngü sonunda bakteride üretilen yeni bakteriyofajlar,

enzimleri sayesinde bakteriyi lizis ederek patlatır ve bakteriyi öldürerek etrafa yeni bir döngü oluşturmak için salınır. Diğer yandan, ılıman fajlar bir lizojenik döngü başlatır; bu, prokaryotik hücrede profajlar olarak kalan viral nükleik asidin bakteri genomuna entegre olmasıdır.

Fajlar antimikrobiyal terapötikler olarak kullanılabilen iki değerli enzimleri kodlar: lizin ve depolimeraz. Lizinler, genellikle, bakteriyel hücre duvarını serbest bırakmak için hücre içinden parçalamak için faj litik replikasyon döngüsünün sonunda üretilen enzimler olarak kabul edilir, ancak ana fajın bakteriyel hücre penetrasyonuna yardımcı olarak harici olarak da çalışabilir. Depolimerazlar, bakterilerin kapsül polisakkaritleri parçalama yeteneğine sahip olan ve böylece antibakteriyel ilaçların kullanımı gibi diğer saldırı biçimleri için bir giriş noktası sağlayan bir enzim türüdür. (Danis-Włodarczyk, 2021; Rahman ve ark., 2021). Bakteriyofaj polisakkarit depolimerazlar, biyofilm matrisi, kapsüller veya lipopolisakkarit gibi bakteriyel polisakkaritleri parçalamak için hücre dışı olarak da kullanılabilen faj türevli enzimlerdir (Chang ve ark., 2022).

BAKTERİYOFAJ: AVANTAJLAR VE SINIRLAMALAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Antibiyotiklerle kıyaslandıklarında fajların birçok avantajları bulunmaktadır. Bunlar; bakteriyostatik antibiyotiklerin aksine bakterisidal olmaları, otomatik dozlama, düşük doğal toksisite, normal floranın minimum düzeyde etkilenmesi, düşük bakteriyel direnç oluşturma olasılığı, antibiyotiklerle çapraz direncin olmaması, keşfedilme hızları, formülasyon ve uygulamada çok yönlülüğü ve

biyofilm yapılarını temizleme başarıları olarak listelenebilir (Loc-Carrillo ve Abedon, 2011). Bakteriyofajlar, yüksek konak özgüllüğü gösterdikleri için ökaryotik hücrelere ve doğal mikrofloraya karşı zararsızdır ve böylece birçok klinik çalışmalarda da gösterildiği gibi güvenli hastalar için güvenli olduğu kabul edilir (Aranaga ve ark., 2022). Antibiyotik ile fajların birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavilerinde biyofilm yapısı üzerinde antibiyotiklerin etkisini artırır (Harper ve ark., 2014; Diallo ve Dublanchet, 2022; Liu ve ark., 2022).

Faj terapisinin, dar bir konakçı aralığı, lizojenite, ilgili sağlık politikaların eksikliği, farmakokinetik veri eksikliği ve benzeri gibi klinik uygulaması üzerinde belirli bir etkisi olan bazı sınırlamaları vardır. Dar bir konakçı aralığı sorunu, faj karışımları (Liu ve ark., 2022) kullanmak, ve faj bankaları oluşturmak (Nagel ve ark., 2022), genetiği değiştirilmiş fajlar kullanmak (Huss ve Raman, 2020) gibi çeşitli yollarla çözülebilir. Çok sayıda çalışma, bakteriyofaj ve antibiyotik kombinasyonunun sadece faj uygulamasına göre daha etkili olduğunu göstermiştir (Łusiak-Szelachowska ve ark., 2022).

Bakteriyofajların konakçı hücreye yüksek özgüllükleri nedeniyle faj tedavisi spesifik bakteriyofajların seçimine bağlıdır. Dolayısıyla, faj terapisinde kilit bir unsur, klinikte kullanılmaya hazır birçok iyi karakterize edilmiş fajın depolandığı bakteriyofaj bankalarının oluşturulmasıdır. Bu faj bankaları hem araştırma hem de klinik amaçlara hizmet için hazır faj koleksiyonu içerir (Yerushalmy ve ark., 2020). Faj araştırma ve tedavisini ilerletmek için faj laboratuvarları, fajlar ve konakçı suşların yayınlandığı Phage Directory veritabanında,

Kanada, Almanya, Güney Kore, USA, Birleşik Krallık gibi birçok ülkenin kendine ait faj bankaları da listelenmiştir (<https://phage.directory/capsid/phage-banks>).

BAKTERİYOFAJ TEDAVİSİ: GÜNCEL KLİNİK DENEYLER VE VAKALAR

Bakteriyel hastalıkların tedavisi için litik fajların veya kodladıkları enzimlerin kullanımı faj tedavisi olarak bilinir (Villa ve ark., 2010). Faj tedavisi, çoklu ilaca dirençli suşlar da dahil olmak üzere çeşitli bakteri türlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisini için etkili ve güvenli olduğu hem tek hasta uygulamalı vaka raporlarında hem de klinik fazlarda kanıtlanmıştır. Klinik uygulamalar ve in vivo hayvan uygulamalarında fajlar hem lokal hem de sistemik olarak uygulanmış ve faj tedavisi ile ilgili ciddi yan etkiler görülmemiştir.

Faj tedavisi, kistik fibrozis, diyabetik ayak ülseri, yanık yaralanmaları veya yumuşak doku ve cilt travması, osteomyelit, sepsis, bakteriyemi ve orta kulak iltihabı ile ilgili enfeksiyonların yanı sıra idrar yolu, akciğer ve protez cihazla ilişkili enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Genellikle farklı antibiyotiklerle tedavi edilmeye çalışılan ancak enfeksiyonu başarılı bir şekilde ortadan kaldıramayan hastaların genellikle uzun süreli kalıplarından sonra kullanılır (Aranaga ve ark., 2022; Aslam ve ark., 2019). Çoğu klinik vakada faj kokteylleri (%84) ve bu bakteriyofaj kombinasyonlarının uygulama yolları şu şekildedir: topikal, intravenöz, organlar ve boşluklar ve inhalasyondur ya da birden fazla uygulama yoludur (Aranaga ve ark., 2022).

Mart 2016'da, UC San Diego Tıp Okulu'nda psikiyatri profesörü olan Tom Patterson, Amerika Birleşik Devletleri'nde intravenöz bakteriyofaj tedavisini başarıyla uygulayan bilinen ilk kişi oldu. Kasım 2015'te Mısır'da tatil yaparken, fırsatçı ve genellikle ölümcül bir bakteri olan *Acinetobacter baumannii*'nin çoklu ilaca dirençli bir suşu ile hayatı tehdit eden bir enfeksiyon kapmıştı. *A. baumannii*'yi hedef alan deneysel bir faj kokteyli intravenöz uygulama ile tedavi edildi. Aylarca süren bir komadan çıkarak tamamen iyileşti ve işine geri döndü (<https://health.ucsd.edu/news/topics/phage-therapy/pages/default.aspx>).

Çok yakın zamanda (Haziran, 2022), araştırmacılar, ölümcül *Mycobacterium* enfeksiyonlarını tedavi etmek için faj tedavisinin kullanımını hakkında 20 yeni vaka çalışması rapor ederek, tedavinin başarısını hastaların yarısından fazlasında gösteriyor (Dedrick ve ark., 2022). Diğer yeni yapılan bir çalışmada, kritik COVID-19 ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları ile hastaneye yatırılan dört hastaya faj tedavisi uygulandı. İki hasta faj tedavisine pozitif cevap vererek tedavilerinin ardından taburcu edildi. Ancak, diğer iki hasta - birinde enfeksiyonun ortadan kaldırıldığı halde - solunum yetmezliği nedeniyle öldü (Wu, ve ark., 2021).

Bakteriyofaj tedavisinin başarılı örneklerinden birisi de 12 yaşında bir akciğer nakli yapılmış kistik fibroz hastası, pan-ilaç dirençli *A. xylosoxidans* ile kalıcı akciğer enfeksiyonu nedeniyle iki tur faj tedavisi aldı. Faj tedavisi uygulandıktan ve imipenem tedavisi durdurulduktan

iki yıldan fazla bir süre sonra yeniden kolonizasyon gerçekleşmedi (Lebeaux ve ark., 2021).

Topikal bakteriyofaj uygulaması, kronik iyileşmeyen yaraların tedavisinde oldukça etkili bir tedavi olabilir. Bu çalışma, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri ile enfekte, iyileşmeyen kronik yarada bakteriyofaj tedavisinin etkisini görmeyi amaçlamaktadır. Tamamen iyileşen 7 hastada olumlu tedavi etkisi; diğerleri yara iyileşmesi açısından önemli gelişme gösterdi. Yedi hasta takip sırasında 21. günde tam iyileşme sağlarken, diğerlerinde klinik iyileşmeler gözlemlendi (Gupta ve ark., 2019).

Fajların antibiyotiklerle kullanıldığı kombinasyon tedavisi, faja dirençli bakterilerin oluşmasını önleyebilir veya azaltabilir ve klinik vakalarda kombinasyon tedavisi daha yaygındır. Örneğin; Law ve ark., 2019 yılında raporladıkları vakada, akciğer transplantasyonu bekleyen 26 yaşındaki kistik fibroz hastasında bakteriyofaj tedavisini başarıyla uyguladılar. Bu hastada sistemik antibiyotiklerle birlikte intravenöz bakteriyofaj tedavisinin kullandılar ve yan etki gözlemlenmediler. Faj tedavisinin bitiminden sonraki 100 gün içinde psödomonal pnömoni ve kistik fibroz alevlenmesi nüks etmedi ve 9 ay sonra başarılı bilateral akciğer nakli yapıldı (Law ve ark., 2019). Kombinasyon tedavisinin başarıyla kullanıldığı diğer vaka ise transplantasyondan sonraki ilk ayda geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL)-pozitif *Klebsiella pneumoniae* suşu ile tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu geliştiren 58 yaşında bir böbrek nakli hastasıdır. Hasta enfeksiyon sonunda

meropenem ve bakteriyofajlarla başarılı bir şekilde tedavi edildi. (Kuipers ve ark., 2019).

Tüm bu başarılı örneklerin yanında faj tedavisi Phagoburn projesinde etkisiz kaldı (Jault ve ark., 2019). Phagoburn, 2013'ten 2017'ye kadar süren yaraların tedavisinde bakteriyofajın tıbbi kullanımlarını test etmeye odaklanan, Avrupa Birliği tarafından finanse edilen bir faz I/II klinik çalışmasıydı. Phagoburn'ün temel amacı, iki terapötik faj kokteylinin güvenliğini, etkinliğini ve farmakodinamiğini değerlendirmek ve *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* yanık yarası enfeksiyonlarını tedavi etmektir. Deneme, faj tedavisinin bakteri sayısını azaltmada standart tedaviden daha az etkili olduğunu kanıtladığı için erken sonlandırıldı. Yazarlar, test edilen düşük faj konsantrasyonunun yetersiz olduğu sonucuna vardılar. Düşük faj konsantrasyonunun nedeni ise bakteriyofajların depolamada kararsızlıklarıydı (Jault ve ark., 2019).

Bakteriyofaj tedavisi sadece doğal fajlar, faj kokteylleri veya faj antibiyotik kombinasyonunu içermemektedir. Son zamanlarda faj türevli rekombinant olarak üretilen enzimler, bu enzimlerin ve doğal fajların genetik modifikasyonları da antimikrobiyal terapötik olarak çalışılmaktadır. Bunlardan klinik faz deneyleri devam eden endolizin enzimi Lysin-CF-301'dir. Exebacase, şu an Faz 3 deneyleri devam eden, çeşitli klinik sendromların tedavisi için uygulamaları olan, sınıfında birinci sınıf bir anti-stafilokokal lizindir (McCarthy, 2022). Bu enzimin güçlü antimikrobiyal özellikleri bulunmaktadır: *Staphylococcus aureus* dahil stafilokok türlerine karşı hızlı

bakteriyolitik aktivite gösterir, düşük direnç profiline sahiptir, biyofilmleri yok eder ve diğer antibiyotiklerle sinerjik olarak hareket eder (McCarthy, 2022).

DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER

Faj üretimi GMP şartlarında, saklama koşulları, raf ömrü, dozaj ve uygun formülasyon/uygulama ile ilgili diğer konuların, klinik deneylerin gelecekteki başarısını sağlamak için kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve optimize edilmesi gerekir. Potansiyel engellerden bağımsız olarak, hem önceden tanımlanmış, karakterize edilmiş faj kokteylleri ve kişiselleştirilmiş faj tedavileri dahil olmak üzere, birçok faj klinik denemesi şu anda farklı aşamalarda devam etmekte ve böylece klinik deneme kanıtlarına dayalı olarak faj tedavisinin gelecekteki potansiyel düzenlemesini katkı sağlamaktadır. Özellikle antimikrobiyal dirence bağlı enfeksiyon yaşayan ve ölümcül hastalar için sağlık otoriteleri faj tedavisini gündeme almalı ve buna bağlı regülasyonları daha hızlı bir şekilde tamamlamalıdır.

KAYNAKÇA

- Abedon, S. T., Thomas-Abedon, C., Thomas, A., & Mazure, H. (2011). Bacteriophage prehistory: is or is not Hankin, 1896, a phage reference?. *Bacteriophage*, *1*(3), 174-178.
- Amador, P., Duarte, I. M., da Costa, R. R., Fernandes, R., & Prudêncio, C. (2018). Characterization of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae from agricultural manure and soil in Portugal. *Soil Science*, *182*(8), 292-301.
- Aranaga, C., Pantoja, L. D., Martínez, E. A., & Falco, A. (2022). Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(9), 4577.
- Aslam, S., Courtwright, A. M., Koval, C., Lehman, S. M., Morales, S., Furr, C. L. L., ... & Schooley, R. T. (2019). Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, *19*(9), 2631-2639.
- Bacteriophage Therapy, Tom Petterson <https://health.ucsd.edu/news/topics/phage-therapy/pages/default.aspx> Erişim tarihi: 31.07.2022
- Brunoghe, R., & Maisin, J. (1921). Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. *CR Soc. Biol*, *85*, 1120-1121.
- Carlton, R. M. (1999). Phage therapy: past history and future prospects. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis- English Edition* *47*, 267-274.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2019*. US Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> Erişim tarihi: 31.07.2022.
- Chang, C., Yu, X., Guo, W., Guo, C., Guo, X., Li, Q., & Zhu, Y. (2022). Bacteriophage-Mediated Control of Biofilm: A Promising New Dawn for the Future. *Frontiers in microbiology*, *13*.
- Chanishvili, N. (2012). Phage therapy—history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Advances in virus research*, *83*, 3-40.
- Clokie, M. R., Millard, A. D., Letarov, A. V., & Heaphy, S. (2011). Phages in nature. *Bacteriophage*, *1*(1), 31-45.
- d'Herelle, F. (1917) *Comptes rendus Acad'emie Sciences* *165*, 373-375
- Danis-Wlodarczyk, K. M., Wozniak, D. J., & Abedon, S. T. (2021). Treating bacterial infections with bacteriophage-based enzybiotics: in vitro, in vivo and clinical application. *Antibiotics*, *10*(12), 1497.
- Dedrick, R. M., Smith, B. E., Cristinziano, M., Freeman, K. G., Jacobs-Sera, D., Belessis, Y., ... & Hatfull, G. F. (2022). Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate-use of Phages in Twenty Patients with Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clinical Infectious Diseases*.

- Diallo, K., & Dublanchet, A. (2022). Benefits of Combined Phage–Antibiotic Therapy for the Control of Antibiotic-Resistant Bacteria: A Literature Review. *Antibiotics*, *11*(7), 839.
- Gupta, P., Singh, H. S., Shukla, V. K., Nath, G., & Bhartiya, S. K. (2019). Bacteriophage therapy of chronic nonhealing wound: Clinical study. *The international journal of lower extremity wounds*, *18*(2), 171-175.
- Harper, D. R., Parracho, H. M., Walker, J., Sharp, R., Hughes, G., Werthén, M., Morales, S. (2014). Bacteriophages and biofilms. *Antibiotics*, *3*(3), 270-284.
- Hodyra-Stefaniak, K., Miernikiewicz, P., Drapała, J., Drab, M., Jonczyk-Matysiak, E., Lecion, D., ... & Dabrowska, K. (2015). Mammalian host-versus-phage immune response determines phage fate in vivo. *Sci Rep* 5: 14802.
- Huss, P., Raman, S. (2020). Engineered bacteriophages as programmable biocontrol agents. *Current opinion in biotechnology*, *61*, 116-121.
- Jamal, M., Bukhari, S. M., Andleeb, S., Ali, M., Raza, S., Nawaz, M. A., ... & Shah, S. S. (2019). Bacteriophages: an overview of the control strategies against multiple bacterial infections in different fields. *Journal of basic microbiology*, *59*(2), 123-133.
- Jault, P., Leclerc, T., Jennes, S., Pirnay, J. P., Que, Y. A., Resch, G., Gabard, J. (2019). Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, *19*(1), 35-45.
- Kuipers, S., Ruth, M. M., Mientjes, M., de Sévaux, R. G., & van Ingen, J. (2019). A Dutch case report of successful treatment of chronic relapsing urinary tract infection with bacteriophages in a renal transplant patient. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *64*(1), e01281-19.
- Kutateladze, M., & Adamia, R. (2010). Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends in biotechnology*, *28*(12), 591-595.
- Kutter, E., & Sulakvelidze, A. (2004). *Bacteriophages: biology and applications*. Crc press.
- Law, N., Logan, C., Yung, G., Furr, C. L. L., Lehman, S. M., Morales, S., Aslam, S. (2019). Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*, *47*(4), 665-668.
- Lebeaux, D., Ghigo, J. M., & Beloin, C. (2014). Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *78*(3), 510-543.
- Liu, C., Hong, Q., Chang, R. Y. K., Kwok, P. C. L., & Chan, H. K. (2022). Phage–Antibiotic Therapy as a Promising Strategy to Combat Multidrug-Resistant Infections and to Enhance Antimicrobial Efficiency. *Antibiotics*, *11*(5), 570.

- Loc-Carrillo, C., & Abedon, S. T. (2011). Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*, 1(2), 111-114.
- McCarthy, M. W. (2022). Exebacase: A Novel Approach to the Treatment of Staphylococcal Infections. *Drugs in R&D*, 1-5.
- Moelling, K., Broecker, F., & Willy, C. (2018). A wake-up call: we need phage therapy now. *Viruses*, 10(12), 688.
- Nagel, T., Musila, L., Muthoni, M., Nikolich, M., Nakavuma, J. L., & Clokie, M. R. (2022). Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world. *Current Opinion in Virology*, 53, 101208.
- Nguyen, S., Baker, K., Padman, B. S., Patwa, R., Dunstan, R. A., Weston, T. A., Barr, J. J. (2017). Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers. *MBio*, 8(6), e01874-17.
- O'Neill, J. (2014). Review on antimicrobial resistance. *Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*, 2014(4).
- Petrovic Fabijan, A., Khalid, A., Maddocks, S., Ho, J., Gilbey, T., Sandaradura, I., ... & Iredell, J. R. (2020). Phage therapy for severe bacterial infections: a narrative review. *Medical Journal of Australia*, 212(6), 279-285.
- Phage Directory <https://phage.directory/capsid/phage-banks> Erişim tarihi: 01.08.2022
- Rahman, M. U., Wang, W., Sun, Q., Shah, J. A., Li, C., Sun, Y., Wang, S. (2021). Endolysin, a promising solution against antimicrobial resistance. *Antibiotics*, 10(11), 1277.
- Reche, I., D'Orta, G., Mladenov, N., Winget, D. M., & Suttle, C. A. (2018). Deposition rates of viruses and bacteria above the atmospheric boundary layer. *The ISME journal*, 12(4), 1154-1162.
- Rohwer, F. (2003). Global phage diversity. *Cell*, 113(2), 141.
- Simmonds, P., Adams, M. J., Benkő, M., Breitbart, M., Brister, J. R., Carstens, E. B., ... & Zerbini, F. M. (2017). Virus taxonomy in the age of metagenomics. *Nature Reviews Microbiology*, 15(3), 161-168.
- Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., & Morris Jr, J. G. (2001). Bacteriophage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(3), 649-659.
- Twort, F. W. (1915) *Lancet* 189, 1241–1243.
- Villa, T. G., & Crespo, P. V. (Eds.). (2010). *Enzybiotics: Antibiotic enzymes as drugs and therapeutics*. John Wiley & Sons.
- Vivas, R., Barbosa, A. A.T., Dolabela, S. S., & Jain, S. (2019). Multidrug-resistant bacteria and alternative methods to control them: an overview. *Microbial Drug Resistance*, 25(6), 890-908.
- Weber-Dąbrowska, B., Mulczyk, M., & Górski, A. (2001). Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience. *Inflammation*, 201-209
- Wommack, K. E., Colwell, R. R. (2000). Virioplankton: viruses in aquatic ecosystems. *Microbiology and molecular biology reviews*, 64(1), 69-114.

Wu, N., Dai, J., Guo, M., Li, J., Zhou, X., Li, F., Zhu, T. (2021). Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*, 10(1), 612-618.

Yerushalmy, O., Khalifa, L., Gold, N., Rakov, C., Alkalay-Oren, S., Adler, K., Hazan, R. (2020). The israeli phage bank (IPB). *Antibiotics*, 9(5), 269.

BÖLÜM 14

BİTKİLERDE REKOMBİNANT AŞI ÜRETİMİ

Dr. Öğr. Üyesi Medine ÇOTAK¹

¹ Iğdır Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler Ve Teknikler Bölümü, Iğdır, Türkiye. medine.cotak@igdir.edu.tr orcid. 0000-0002-9717-305X, Mikroliz Biyoteknoloji, Ankara, Turkey

GİRİŞ

Moleküler tarım, antikorları, aşıları, hormonları ve enzimleri içeren farmasötik olarak değerli rekombinant proteinlerin üretimi için bitkide üretimi kullanır (Fischer ve Buyel, 2020). Bitki bazlı terapötikler, biyoteknolojide ilaç sektöründe bir sonraki ticari başarı olmaya hazırlanıyor. Bitkide rekombinant terapötik üretimi, ekonomik üretim ölçeği, ürün güvenliği, depolama ve dağıtımda kolaylık diğer sistemlere göre avantajlarıdır. Ayrıca bu yöntem, düşük maliyetli ilaç ve aşı tedarik etmek, soğuk zincir gerektirmeyen dağıtım özellikle gelişmekte olan ülkeler için en umut verici fırsatı sağlar. Bununla birlikte, beklenen faydalara rağmen, bitki tabanlı farmasötik ürünlerin ticarileşmesi, özellikle iyi üretim uygulamalarına ilişkin düzenlemelerin tarlada genetiği değiştirilmiş bitkilere uyarlanmasıyla ilgili otoritelerde boşluk bulunmaktadır.

Çoğu ticari aşı, genellikle bağışıklığı indükleyen öldürülmüş veya canlı zayıflatılmış hastalık ajanlarıdır. Buna karşılık bitkide ekprese edilen aşılar, Virüs benzeri parçacıklar (VLP) ya da rekombinant antijen proteinleri şeklindedir. Rekombinant virüs yüzey antijen proteinleri ve VLP'ler esasen genomik bir bileşen dahil edilmeden yapısal proteinlerden oluşur ve bu nedenle bulaşıcı değildir (Vahdat ve ark., 2022).

Geleneksel olarak rekombinant mikroplar veya memeli hücre hatlarında sentezlenen biyoteknolojik terapötik proteinlerin son zamanlarda bitkilerde üretimi için çalışmalar yoğunlaşmıştır (Ma, ve

ark., 2003; Zhu ve ark., 2022; Vahdat ve ark., 2021; Yuki ve ark., 2022). Bitki ekspresyon sistemleri, yüksek protein verimi, saflaştırma kolaylığı ve daha kısa zamanda rekombinant protein üretimi sağlar (Fischer ve ark., 2003; Chen, 2008). Öyle ki seralarda bitkiler büyük ölçekli yetiştirilebilir ve üretimin artması için sadece yetiştirilen alanın artırılması gerekir (Streatfield, 2005; Chen ve Davis, 2016). Bitkilerde, bakteriyel ve memeli hücre ekspresyon sistemlerinin aksine, toksin ve endojen patojenlerin kontaminasyonu riski daha azdır (Ma ve ark., 2003; Twyman ve ark., 2003). D'Aoust ve ark., 2008)

BİTKİDE AŞI ÜRETİMİ

Bitkide terapötik protein üretimi çok da yeni bir kavram değildir. 1989'da Hiatt ve ark., transgenik tütün bitkisinde ilk monoklonal antikoru üretti (Hiatt ve ark., 1989). İlk lisanslı aşı, tütün süspansiyonunda üretilen kümes hayvanlarında Newcastle hastalığı virüsü enfeksiyonuna karşı üretildi (Sharma ve Negi, 2021). Grip ve şap hastalıklarına karşı VLP bazlı aşılarda bitkide üretilmiştir (Scotti ve Rybicki, 2013; Joung ve ark., 2016; Huang ve ark., 2005). Bitkide eksprese edilen H5N1 influenza virüsüne karşı aşının, Faz II klinik deneylerinde biyogüvenilir olduğu kanıtlanmıştır (Landry ve ark., 2014; Pillet ve ark., 2018).

Japonya'da yapılan bir diğer klinik faz 1 deneylerinde güvenli ve tolere edilebilir olarak sonuçlanan, MucoRice-CTB, umut verici bir soğuk zincir içermeyen oral kolera aşısı adayı olarak karşımıza çıkar (Yuki ve ark., 2022).

Bitkide aşı üretiminin en ilginç yollarından biri de yenilebilir aşı üretimidir. Yenilebilir aşuların üretiminde muz, domates, tütün, marul, yonca gibi çok sayıda bitki kullanılmıştır. Bu tür aşular, dang humması, rahim ağzı kanseri, Hepatit B, ishal, akut gastroenteritte Norwalk virüsü, kolera gibi birçok insane hastalığı için çalışılmıştır (Gupta ve ark., 2022).

COVID-19 PANDEMISİNDE BİTKİ BAZLI AŞILAR

SARS-COV-2 virüsüne karşı bitkide geçici olarak ekprese edilen VLP bazlı bir aşı yakın zamanda onay almış ve faz çalışmaları Medicago firması tarafından yürütülmüştür. COVIFENZ® isimli bu aşı, Health Canada sağlık otoritesi tarafından 24 Şubat 2022'de kullanım için yetkilendirilmiştir. Ayrıca, Medicago Haziran 2022'de, rekombinant olarak bitkide üretilmiş ve adjuvanlamış bu COVID-19 aşısının Faz 3 denemesi çalışmasının sonuçlarını yayınladı (Hager ve ark., 2022). Faz 3 sonuçları CoVLP+AS03 aşısının, semptomatik enfeksiyona karşı %69,5'ten orta ila şiddetli hastalığa karşı %78,8 arasında değişen etkinlikle, çeşitli varyantların neden olduğu Covid-19'u önlemede etkili olduğunu gösterdi (Hager ve ark., 2022).

COVID-19 aşı geliştirmede bitkide üretimle yarışan İbio (<https://ibioinc.com/>) ve Kentucky Bioprocessing (clinicaltrials.gov: NCT04473690) gibi başka firmalar da bulunmaktadır.

Biyolojik ürün üretimi için birçok bitki sistemi araştırılmış olmasına rağmen, mevcut ana üretim konakçı seçimi *Nicotiana benthamiana*'dır. Dolayısıyla, bitkide ticari aşı geliştirmede sahnede olan bu şirketlerin

ana üretim platformu bu bitkidir. *N. benthamiana*'da stabil transgenik bitki geliştirmek 3 ila 6 aylık zaman gerektirirken geçici ekspresyon sadece günler içerisinde rekombinant üretimi sağlar (LeBlanc ve ark., 2020).

DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER

Bitki bazlı aşular, çeşitli insan ve hayvan hastalıklarına karşı terapötik değere sahip aşular olarak kabul edilmektedir. Özellikle, yenilebilir aşı üretme hedefi, dünya çapında bilim adamlarını ve firmalarca büyük ilgi gördü. Bitkide aşı üretimi, bitki hücresinde stabil aşının üretilebileceğinin, saflaştırma ve sonrasında ekspres edilen aşı antijenlerinin güvenilirliği, kararlılığı ve biyolojik özelliklerinin tanımlanmasını gerektirir. İyi Üretim Uygulaması (GMP), bir farmasötik ürünün tutarlı bir şekilde kullanım amacına uygun kalitede üretilmesini sağlayan kalite güvencesinin bir bileşenidir GMP ilkelerini bitki bazlı ilaçlara uygularken ele alınması gereken çeşitli zorluklar vardır. Son yıllarda giderek olgunlaşan ve zorlukların üstesinden gelen moleküler tarım alanı, bitkide üretilen ilk ticari aşular ve diğer terapötik ürünler ortaya çıktıktan sonra daha da popüler olacak ve güçlenecektir.

KAYNAKÇA

- Capell, T., Twyman, R. M., Armario-Najera, V., Ma, J. K. C., Schillberg, S., & Christou, P. (2020). Potential applications of plant biotechnology against SARS-CoV-2. *Trends in plant science*, 25(7), 635-643.
- Chen, Q. (2008). Expression and purification of pharmaceutical proteins in plants. *Biological Engineering Transactions*, 1(4), 291-321.
- Chen, Q., & Davis, K. R. (2016). The potential of plants as a system for the development and production of human biologics. *F1000Research*, 5.
- D'Aoust, M. A., Lavoie, P. O., Couture, M. M. J., Trépanier, S., Guay, J. M., Dargis, M., ... & Vézina, L. P. (2008). Influenza virus-like particles produced by transient expression in *Nicotiana benthamiana* induce a protective immune response against a lethal viral challenge in mice. *Plant biotechnology journal*, 6(9), 930-940.
- Fischer, R., & Buyel, J. F. (2020). Molecular farming—the slope of enlightenment. *Biotechnology advances*, 40, 107519.
- Fischer, R., Twyman, R. M., & Schillberg, S. (2003). Production of antibodies in plants and their use for global health. *Vaccine*, 21(7-8), 820-825.
- Gupta, P., Andankar, I., Gunasekaran, B., Nalini, E., & Gothandam, K. M. (2022). Genetically modified potato and rice based edible vaccines—An overview. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 102405.
- Hager, K. J., Pérez Marc, G., Gobeil, P., Diaz, R. S., Heizer, G., Llapur, C., ... & Ward, B. J. (2022). Efficacy and safety of a recombinant plant-based adjuvanted Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 386(22), 2084-2096.
- Hiatt, A., Caffferkey, R., & Bowdish, K. (1989). Production of antibodies in transgenic plants. *Nature*, 342(6245), 76-78.
- iBio <https://ibioinc.com/> Erişim tarihi: 01.08.2022
- Huang, Y., Liang, W., Wang, Y., Zhou, Z., Pan, A., Yang, X., ... & Zhang, D. (2005). Immunogenicity of the epitope of the foot-and-mouth disease virus fused with a hepatitis B core protein as expressed in transgenic tobacco. *Viral immunology*, 18(4), 668-677.
- Joung, Y. H., Park, S. H., Moon, K. B., Jeon, J. H., Cho, H. S., & Kim, H. S. (2016). The last ten years of advancements in plant-derived recombinant vaccines against hepatitis B. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10), 1715.
- Landry, N., Pillet, S., Favre, D., Poulin, J. F., Trépanier, S., Yassine-Diab, B., & Ward, B. J. (2014). Influenza virus-like particle vaccines made in *Nicotiana benthamiana* elicit durable, poly-functional and cross-reactive T cell responses to influenza HA antigens. *Clinical Immunology*, 154(2), 164-177.
- LeBlanc, Z., Waterhouse, P., & Bally, J. (2020). Plant-based vaccines: The way ahead?. *Viruses*, 13(1), 5.

- Ma, J. K., Drake, P. M., & Christou, P. (2003). The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nature reviews genetics*, 4(10), 794-805.
- Ma, J. K., Drake, P. M., & Christou, P. (2003). The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nature reviews genetics*, 4(10), 794-805.
- Pillet, S., Aubin, É., Trépanier, S., Poulin, J. F., Yassine-Diab, B., Ter Meulen, J., ... & Landry, N. (2018). Humoral and cell-mediated immune responses to H5N1 plant-made virus-like particle vaccine are differentially impacted by alum and GLA-SE adjuvants in a Phase 2 clinical trial. *NPJ vaccines*, 3(1), 1-9.
- Scotti, N., & Rybicki, E. P. (2013). Virus-like particles produced in plants as potential vaccines. *Expert review of vaccines*, 12(2), 211-224.
- Sharma, S., & Negi, N. P. (2021). Production and challenges of plant based vaccines. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 3625-3639.
- Sparrow, P. A. C., Irwin, J. A., Dale, P. J., Twyman, R. M., & Ma, J. K. (2007). Pharma-Planta: road testing the developing regulatory guidelines for plant-made pharmaceuticals. *Transgenic research*, 16(2), 147-161.
- Streatfield, S. J. (2005). Plant-based vaccines for animal health. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 24(1), 189-199.
- Twyman, R. M., Stoger, E., Schillberg, S., Christou, P., & Fischer, R. (2003). Molecular farming in plants: host systems and expression technology. *TRENDS in Biotechnology*, 21(12), 570-578.
- Vahdat, M. M., Hemmati, F., Ghorbani, A., Rutkowska, D., Afsharifar, A., Eskandari, M. H., ... & Niazi, A. (2021). Hepatitis B core-based virus-like particles: A platform for vaccine development in plants. *Biotechnology Reports*, 29, e00605.
- Yuki, Y., Nojima, M., Kashima, K., Sugiura, K., Maruyama, S., Kurokawa, S., ... & Kiyono, H. (2022). Oral MucoRice-CTB vaccine is safe and immunogenic in healthy US adults. *Vaccine*, 40(24), 3372-3379.



ISBN: 978-625-8323-76-4