

SAĞLIK BİLİMLERİ ÇALIŞMALARI

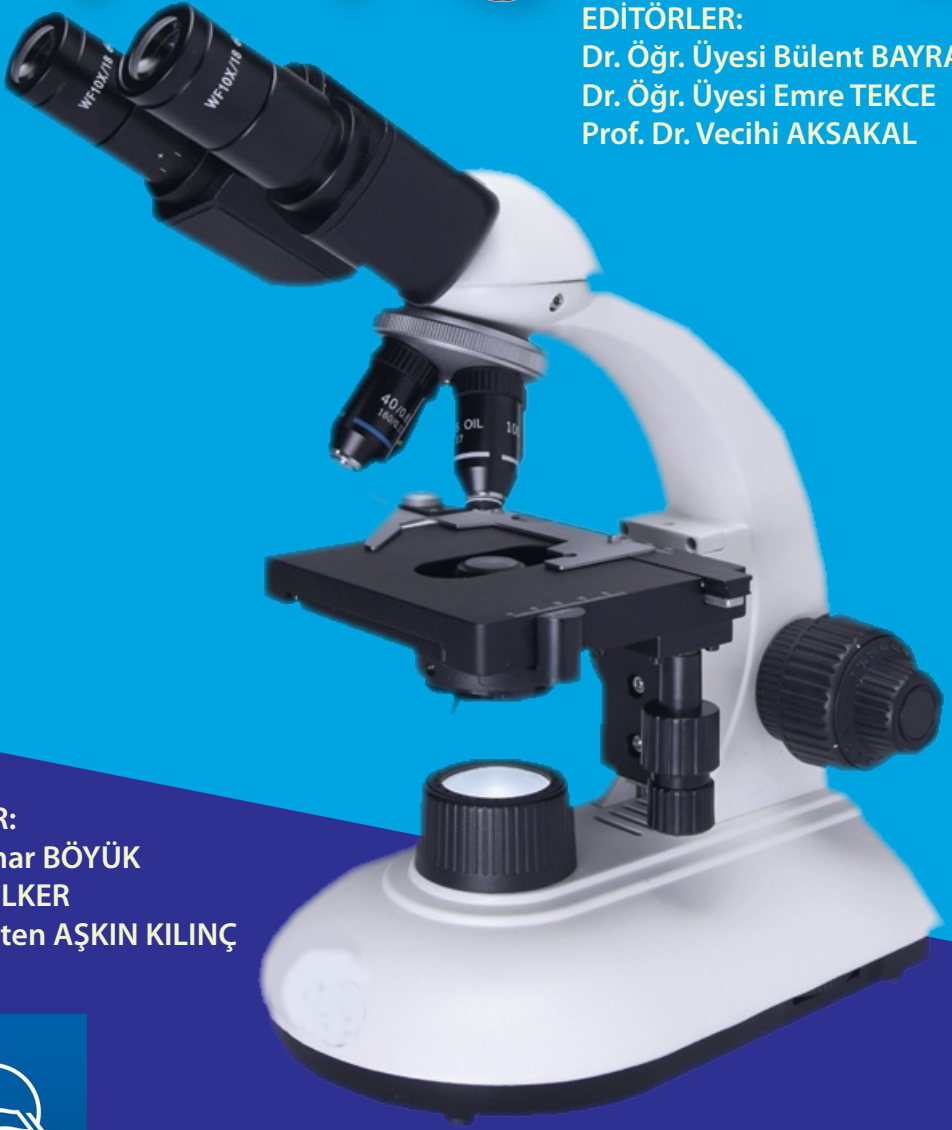


EDİTÖRLER:

Dr. Öğr. Üyesi Bülent BAYRAKTAR

Dr. Öğr. Üyesi Emre TEKCE

Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL



YAZARLAR:

Dr. Gülbahar BÖYÜK

Dr. Ufuk ÜLKER

Uzman Ayten AŞKIN KILINÇ



İKSAD
Publishing House

SAĞLIK BİLİMLERİ ÇALIŞMALARI

Editörler:

Dr. Öğretim Üyesi Bülent BAYRAKTAR

Dr. Öğretim Üyesi Emre TEKCE

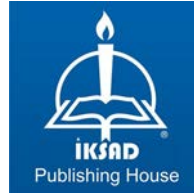
Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL

Yazarlar:

Dr. Gülbahar BÖYÜK

Dr. Ufuk ÜLKER

Uzman Ayten AŞKIN KILINÇ



Copyright © 2019 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

kongreiksad@gmail.com

www.iksad.net

www.iksad.org.tr

www.iksadkongre.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics
rules.

Iksad Publications – 2019©

ISBN: 978-605-7875-87-7

Cover Design: İbrahim Kaya

June / 2019

Ankara / Turkey

Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER:

EDİTÖRDEN:

ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Bülent BAYRAKTAR

Dr. Öğr. Üyesi Emre TEKCE

Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL (1)

BİRİNCİ BÖLÜM:

ADACIK NAKLİNDE İMMÜN BASKILAYICI TEDAVİLER

Dr. Gülbahar BÖYÜK (3- 15)

İKİNCİ BÖLÜM:

DİYABETLİ HASTALARA UYGULANAN ALTERNATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Gülbahar BÖYÜK (17- 36)

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM:

KANATLILARDA OSTEOMYELITİS ENFEKSİYONU VE FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL, PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ufuk ÜLKER (37- 46)

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM:

BRUCELLA ENFEKSİYONUNDA İMMÜN YANIT VE KONTROL STRATEJİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ufuk ÜLKER (47- 60)

BEŞİNCİ BÖLÜM:

KANATLILARDA SICAKLIK STRESİNE BAĞLI OLARAK ŞEKİLLEN BİYOKİMYASAL VE MİKROBİYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Dr. Ufuk ÜLKER

Veteriner Hekim Ayten AŞKIN KILINÇ (61- 69)

ÖNSÖZ

Değerli okuyucularımız;

Hayvancılık sektörü, ülke ekonomisine sağladığı katma değer açısından önemli bir konumda bulunmakta ve sürekli önemli gelişmeler kaydedilmektedir. Beraberinde hayvancılığın gelişiminde kilit bir öneme sahip “Sağlık Bilimleri Çalışmaları” ile ilgili yeni bir kitap ile karşınızdayız.

Bu eserin hazırlanmasında emeği geçen kıymetli yazarlarımız Dr. Gül Bahar BÖYÜK, Dr. Ufuk ÜLKER, Uzman Veteriner Hekim Ayten AŞKIN KILINÇ’a kitabın hazırlanma aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Sayın Sefa Salih BİLDİRİCİ’ye, yayınlanma aşamasında desteği ve emeği geçen İksad Yayınevi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarız.

YAYIN EDİTÖRLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Bülent BAYRAKTAR

Dr. Öğr. Üyesi Emre TEKCE

Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL

BİRİNCİ BÖLÜM:

ADACIK NAKLİNDE İMMUN BASKILAYICI TEDAVİLER

Dr. Öğretim Görevlisi Gülbahar BÖYÜK
Başkent Üniversitesi, gboyuk@baskent.edu.tr

1. GİRİŞ

Diyabet, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun eksikliği ya da üretilen insülinin etki mekanizmasında meydana gelen hasar nedeniyle kişinin glikozu yeterince kullanmadığı, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulduğu, kan şekeri yüksekliği ile karakterize kronik bir hastalıktır.

Diyabet, kronik seyirli bir metabolik bozukluk olmasının yanı sıra oksidatif stresin artış gözlenmektedir. Oksidatif stres, serbest radikaller ve antioksidanlar arasında bulunan dengenin serbest radikaller lehine bozulma göstermektedir (Bayraktar ve Tekce, 2018). Diyabete yol açan faktörlerden birisi de pankreas adacık hücre sayısının azalmasıdır. Adipoz doku günümüzde endokrin bir organ olarak bildirilmektedir ve Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir (Bayraktar, 2018a, Bayraktar, 2018b). Beyin kaynaklı nötrofik faktör, glukoz ve kolesterol metabolizmasında düzenleyici rolü bulunmaktadır (Chaldakov vd., 2007:432; Bayraktar, 2019a). Tip 2 diyabetli hastalarda BDNF seviyesi yüksek olduğu bildirilmektedir (Suava ve ark.,2006). Organizmada tüm biyokimyasal ve fizyolojik süreçler bir sirkadiyen ritim sürecinde gerçekleşmektedir (Bayraktar, 2019b).

Sirkadiyen ritimde meydana gelen düzensizlik, metabolik sendrom, obezite, Tip 2 diyabetin başlangıcı, kardiyovasküler hastalıklar, vücut ağırlığı ve lipit düzeyleri ilişkisi bulunmaktadır (Sözlü ve Şanlier, 2017).

Shapiro ve arkadaşlarının 2000 yılında Edmonton Protokolünü uygulayıp tip 1 diyabet (T1D) için fonksiyonel bir tedavi olarak adacık hücre izolasyon prosedürlerini standardize edip nakledilen adacıkların sayısı (doz) ve steroid içermeyen immünosupresyon kullanımı ile adacık naklinin daha başarılı olmasını sağlayan ve umut vaad eden bir çalışma yayınlamıştır.

Adacık greftinin uzun süreli fonksiyonel olarak kalması sağlanarak T1D hastaları için adacık nakli uygun bir tedavi seçeneği haline gelmektedir.

Nakil sonrası gelişen inflamatuvar yanıtın erken adacık hasarı ve greft kaybına neden olduğu bilinmektedir. Adacık naklinde kullanılan mevcut immün baskılayıcı ilaç uygulamaları beta hücreleri için toksik olabilir bu sebepten dolayı adacık naklinin geleceği ve başarısı immün baskılayıcı tedavilerin geliştirilmesine bağlıdır.

Tip 1 diyabet, pankreasta insülin salgılayan β -(Beta) hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşmaktadır. Pankreas adacık hücre nakli ise Tip 1 şeker hastalığının tedavisinde bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımı şartı ile uygulanan başarılı bir tedavi yöntemidir.

Shapiro ve arkadaşlarının 2000 yılında Edmonton Protokolünü uygulayıp tip 1 diyabet (T1D) için fonksiyonel bir tedavi olarak adacık hücre izolasyon prosedürlerini standardize edip nakledilen adacıkların sayısı (doz) ve steroid içermeyen immünosupresyon kullanımı ile adacık naklinin daha başarılı olmasını sağlayan ve umut vaat eden bir çalışma yayınlamıştır.

Adacık greftinin uzun süreli fonksiyonel olarak kalması sağlanarak T1D hastaları için adacık nakli uygun bir tedavi seçeneği haline gelmektedir. Nakil sonrası gelişen inflamatuvar yanıtın erken adacık hasarı ve greft kaybına neden olduğu bilinmektedir. Adacık naklinde kullanılan mevcut immun baskılayıcı ilaç uygulamaları beta hücreleri için toksik olabilir bu sebepten dolayı adacık naklinin geleceği ve başarısı immün baskılayıcı tedavilerin geliştirilmesine bağlıdır.

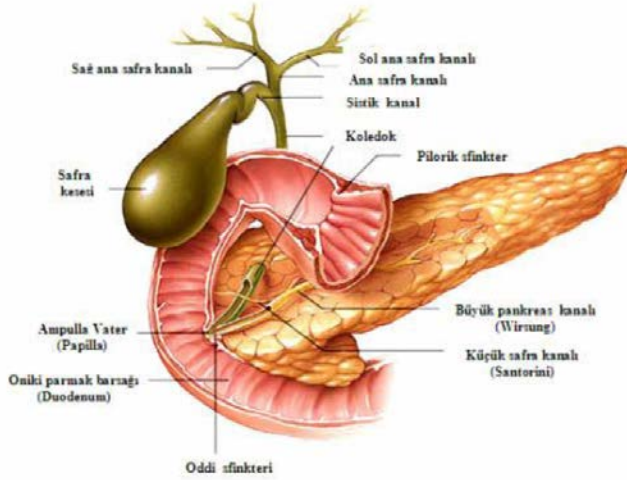
Bu çalışmada, adacık hücre naklinin insülinsiz tedavi edilme oranları, pankreas nakline göre daha iyi bildirilmesine rağmen, hastanın sürekli immün baskılayıcı ilaç kullanma gereksiniminin olması nedeniyle günümüzde klinik araştırmalar kapsamında uygulanmaktadır.

2. PANKREAS

2.1. Anatomisi ve Fizyolojisi

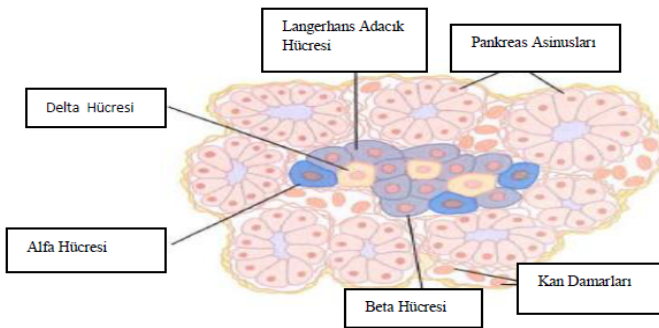
Pankreas, 15 cm uzunluğunda, 60-140 gram ağırlığında, lumbal 2-3.cü omur hizasında yer alan retroperitoneal bir organdır. Anatomik olarak, baş, uncinata process, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş

(Edlund, 2002; Zaret, 2008). Ayrıca, asini ve Langerhans adacıklarını oluşturan iki bölümden oluşmaktadır (Noyan, 2004).



Şekil 2.1 Pankreas genel anatomisi (Anonim, 2018).

Pankreasta sindirim enzimlerinin yapımından ve salınımından sorumlu olduğu asini bölümü ve langerhans adacıkları denilen endokrin hücrelerinin oluşturduğu 2 bölüm bulunmaktadır.



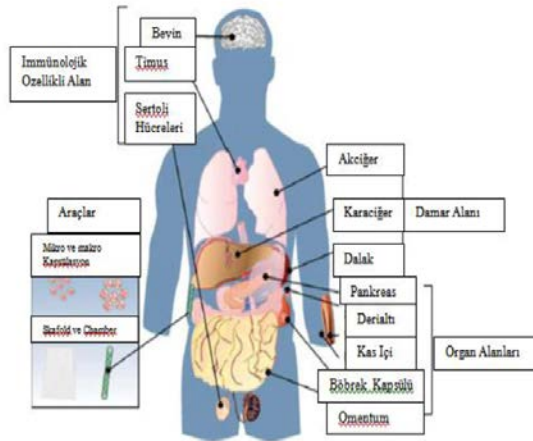
Şekil 2.2: Langerhans Adacıklarının Yapısı (Guyton ve Hall, 2013).

Langerhans adacıkları Beta (β), Alfa (α), Delta (δ) ve Pankreatik polipeptit (PP) hücreleri olmak üzere başlıca 4 tip hücreden oluşmaktadır. Büyük langerhans adacık hücrelerinin çoğunluğunu oluşturan Beta (β) hücreleri, insülin ve amilin, α hücreleri glukagon, δ hücreleri somatostatin, PP hücreleri pankreatik polipeptit salgılamaktadır (Slack, 1995).

3. ADACIK NAKLİ

Pankreas adacık hücreleri, pankreasın endokrin işlevini gören ve vücut için önem arz eden hormonların salgılandığı bir hücre türüdür (Hoang ve ark., 2014).

Adacık hücre nakli, diyabet hastalığında kaybolan hücrelerin tekrar vücutta yer almasını sağlaması nedeniyle başarılı bir tedavi yöntemi olarak bildirilmektedir.



Şekil 3: Adacık Hücre Transplantasyonundaki Alternatif Bölgeler (McCall ve Shapiro ark., 2012).

Vücutta adacık transplantasyonun yapılabildiği bölgeler, karaciğer, pankreas, kas, omentum, kemik iliği, gastrik submukoza, gastro intestinal bölge, böbrek kapsülü, göz, testis ve timusdur (Cantarelli ve ark., 2011). Bunun yanı sıra, böbrek kapsülü, karaciğer, omentum ve kasa adacık hücre nakli yapılabilmekte ve operasyonun uygulanabilirliği, implantasyonun etkinliği ve glukoz üzerindeki düzenleyici etkisine göre bu bölgeler avantaj sağlamaktadır (Kim ve ark., 2010).

4. ADACIK NAKLİNDE İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ

Donörden alınan hücreler veya dokular alıcıya nakil edildiğinde, alıcının immün sistemi onları yabancı madde olarak algılayarak saldırmakta ve onları yok etmektedir. T hücreleri aktivasyonu ile birlikte vücut tarafından immün yanıt başlatılmasıyla doku reddi gelişebilmektedir. Bu durum ciddi bir tablo olup, hemen tedavi edilmesi gerekir. Olası doku reddi ve tekrarlamasının önlemesine yönelik immünsüpresif tedavi rejimleri (siklosporin, azotioprin ve kortikosteroid) adacık naklinin başarısını etkileyen en büyük etmenlerden birisidir (Grussner ve Sutherland, 2005). Örneğin, 1893 yılında Watson-Williams ve Harshant tarafından, kıyılmış koyun pankreasının diyabetik ketoasidozlu genç bir hastanın uyluk kısmına nakli ile ilk adacık hücre naklinin başarısız olmasıyla ilgili olarak bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımının olmaması gerekçe gösterilmiştir (David ve Rainer, 2004). Ayrıca, tip 2 diyabet tedavisinde adipokin hormonlarından apelin hormonunda etkili olduğu bildirilmektedir (Bayraktar, 2018). Diğer yandan, insülin direncini

engellemesinin yanı sıra glukoz hemostazı, enerji regülasyonunda etkisi bulunan irisin hormonun (Zengin ve ark., 2019) enjektabl olarak irisin hormon formlarının kullanımı diyabet ve obezite kontrolünde umut verici gelişmeler içerisinde bildirilmektedir. Yine adipokin hormonlardan birisi olan diyabetle de ilişkisi olan ghrelin (Öztüfek ve ark., 2019) hormon tedavisi karaciğerdeki diyabetin neden olduğu inflamasyonu önlediği bildirilmektedir (Coşkun ve ark., 2017).

2000 yılında Shapiro ve arkadaşları tarafından 7 diyabetli hastada gerçekleştirilen adacık hücre nakli neticesinde 1 yıl sonunda % 10 insüliniden bağımsızlık tespit edilmiştir. Glukortikoit içermeyen bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaç kullanımına dayanan bu uygulama Edmonton protokolü olarak ta bilinmektedir (Shapiro ve ark., 2000). Bu süreçle beraber adacık nakil çalışmaları 2000 yılından itibaren giderek artış göstermeye başlamıştır. Diğer yandan, Uluslararası Adacık Hücre Nakil (CITR) verilerine göre; 864 diyabetli hastaya yapılan nakil sonrasında; 5 yıllık insüliniden bağımsızlık oranı % 25, günlük insülin ihtiyacı <0,43 U/kg olan, T hücre depleksyonu ve TNF-alfa inhibisyonu gerçekleştirilebilen 96 diyabetli hastaya yapılan adacık hücre nakli sonrasında 5 yıllık insüliniden bağımsızlık oranı % 55 bildirilmiştir. 2011-2014 verilerine göre, yapılan nakil işlemlerinde herhangi bir hasta ölüm vakası gözlemlenmemiştir. Bazı adacık hücre nakil merkezleri, 5 yıl sonunda insüliniden bağımsızlık oranının % 80 orana kadar ulaştığı bildirilmektedir (CITR, 2013).

5. SONUÇ

Klinik çalışmalarda allojenik adacık hücre transplantasyonları alternatif bir tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır (Hou ve ark., 2008). Adacık nakliyle beraber, olası doku reddi ve tekrarlamasının önlemesine yönelik immünsüpresif tedavi rejimleri (siklosporin, azotioprin ve kortikosteroid) adacık naklinin başarısını etkileyen en büyük etmenlerden birisidir (Grussner ve Sutherland, 2005).

Adacık hücre naklinde adacık greftinin beslenememesi, immünsüpresif tedavinin devam etmesi, beta hücre fonksiyonlarının zarar görmesi, kadavratik donörlerden sayısal olarak yeterli fonksiyonel adacık hücresi elde edilmesinin teknik olarak zorluğu, nakil bölgesi olarak genel itibariyle tercih edilen portal ven bölgesinin adacık hücrelerinin fonksiyonel üç boyutlu bütünsel yapısının korunmasında ve yeterli sayıda hücrenin nakli için gerekli alanı sağlanmasında yetersiz kalması, nakledilen bu adacık hücrelerinin fizyolojik olarak kırılgan yapısı ve immün atağa karşı yaşanan hücre kaybı oranının yüksek olması yeterli donörün olmaması gibi adacık nakli uygulamalarında başarıyı etkileyen başlıca önemli sorunlardır.

Sonuç olarak; adacık nakli neticesinde immün yanıt başlamakta ve doku reddi gelişebilmektedir. Bu durum ciddi bir tablo olup, hemen tedavi edilmesi gereklidir. Adacık nakliyle beraber, olası doku reddi ve tekrarlamasının önlemesine yönelik immünsüpresif tedavi rejimleri (siklosporin, azotioprin ve kortikosteroid) adacık naklinin başarısını etkileyen en büyük etmenlerden birisidir (Grussner ve Sutherland, 2005). Bu nedenle, adacık naklinin başarılı olması için gerekli immün

baskılayıcı tedaviler konusu her zaman önemini ve güncelliğini taşıyacak bir konudur. Bu alanda yapılacak araştırma ve çalışmaların sayısının arttırılarak geliştirilmesinin gerekliliği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Anonim,2018.PankreasAnatomisi.(<http://cnx.org/content/m46685/latest/?collection=col11496>) (Erişim tarihi: 22. 08.2019).
- Bayraktar (2019a). Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Hormonu Fizyolojisi ve Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar, Ekin Yayınevi.s.342-347.
- Bayraktar (2019b). Sirkadiyen Ritim Fizyolojisi ve Fizyolojik Melatonin Ritminin İncelenmesi, Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar, Ekin Yayınevi. s.348-354.
- Bayraktar (2018a). Adipoz Dokudan Salgılanan Rezistin Hormonun Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Sağlık Bilimleri Çalışmaları, Çizgi Yayınevi.s.16-21.
- Bayraktar (2018b). Omentin Molekülünün Vücuttaki Fizyolojik Etkilerinin İncelenmesi, Sağlık Bilimleri Çalışmaları, Ekin Yayınevi.s.112-114.
- Bayraktar (2018c). Adipoz Dokudan Salgılanan Antikanserojenik Bir Ajan Ve *Potent Anjiyogenik* Bir Etkiye Sahip Apelin Hormonun Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Uluslararası Multidisipliner Çalışmalar Tam Metin Kitabı, VAN.
- Bennet, W., Sundberg, B., Groth, C. G., Brendel, M. D., Brandhorst, D., Brandhorst, H., Bretzel, R. G., Elgue, G., Larsson, R., Nilsson,

- B., Korsgren, O. (1999). Incompatibility between human blood and isolated islets of Langerhans: a finding with implications for clinical intraportal islet transplantation?. *Diabetes*, 48, 1907–1914.
- Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. (2007). *Diabetologia*. 50,431-438.
- Coşkun, Z. M., Beydoğan, A. B., & Bolkent, S. (2017). Tip 2 Diyabetik Sıçan Karaciğerinde Ghrelin Tedavisinin Hücre Sağkalımı ve İnflamasyonu Üzerine Etkileri. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 33(4): 253-260.
- David, E. R. S., Rainer, W. G. G. (2004). Transplantation of the Pancreas. *History of Pancreas Transplantation Book*, 39-68.
- Davis En, Hamilton D, Fontaine Jm (2012). Harnessing the immunomodulatory and tissue repair properties of mesenchymal stem cells to restore β cell. *Curr Diab Rep*, 12:612–622.
- Edlund H (2002) Pancreatic organogenesis—developmental mechanisms and implications for therapy. *Nat Rev Genet*, 3:524-532.
- Gruessner, A. C., & Sutherland, D. E. (2005). Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas

Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clinical transplantation*, 19(4), 433-455.

Guyton AC, Hall JE (2013). Textbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji. Çeviren: Kurdak SS, ISBN:978-975-420-956-3.

Hoang, D. T., Matsunari, H., Nagaya, M., Nagashima, H., Millis, J. M., Witkowski, P., Periwai, V., Hara, M., Jo, J. (2014). A Conserved Rule for Pancreatic Islet Organization. *Plos One*, 9(10), 1-9.

Kım H, Yu Je, Park C, Kım S (2010). Comparison of four pancreatic islet implantation sites. *J Korean Med Sci*, 25: 203-10.

Mccall M, Shapiro Jam (2012). Update on islet transplantation. *Cold Spring Harb Perspect*.

Korsgren, O., Lundgren, T., Felldin, M., Foss, A., Isaksson, B., Permert, J., Persson, N. H., Rafael, E., Ryd_en, M., Salmela, K., Tibell, A., Tufveson, G., Nilsson, B. (2008). Optimising islet engraftment is critical for successful clinical islet transplantation. *Diabetologia*, 51, 227–232.

Öztüfek H., Bayraktar, B., Tekce, E., Aksakal V., (2019d). İrisin Hormonu Fizyolojisi ve Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar, Ekin Yayınevi.s.342-347.

- Shapiro, A. M. J., Nanji, S. A., Lakey, J. R. T. (2003). Clinical islet transplant: current and future directions towards tolerance. *Immunological Reviews*, 196(1), 219-236.
- Slack JM (1995). Developmental biology of the pancreas. *Development*, 121, 1569-80.
- Suwa M., Kishimoto H., Nofuji Y., Nakano H., Sasaki H., Radak Z., Kumagai S., 2006. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55, 852-857.
- Sözlü, S., & Şanlıer, N. (2017). Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 100-109.
- Zengin Y.E., Bayraktar, B., Tekce, E., Aksakal V., (2019c). Enerji Homeostazisinin Düzenlenmesinde Ghrelin, Obestatin Hormon Dengesive Fizyolojilerinin İncelenmesi, *Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar*, Ekin Yayınevi.s.342-347.
- Zaret KS (2008). Genetic programming of liver and pancreas progenitors: lessons for stem-cell differentiation. *Nat Rev Genet*, 9:329-340.

İKİNCİ BÖLÜM:

DİYABETLİ HASTALARA UYGULANAN ALTERNATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Öğretim Görevlisi Gülbahar BÖYÜK
Başkent Üniversitesi, gboyuk@baskent.edu.tr

GİRİŞ

Diyabet mellitus (DM) hastalığı, langerhans adacığının β (beta)- hücrelerinin hasar görmesine bağlı olarak insülin yetmezliği ya da yoksunluğu sebebiyle oluşan metabolik bir hastalıktır. B- hücrelerinin farklı kaynaklardan yeniden elde edilmesi, olgun hücrelerin replikasyonlarının yapılması ile yeni hücrelerin oluşturulması sonucunda diyabetik hastalarda kök hücre çalışmaları giderek hız kazanmaya başlamıştır.

Diyabetik hastalarda yapılan alternatif tedaviler; kök hücre çalışmaları, yapay pankreas üretilmesi, pankreas transplantasyonu, adacık transplantasyonu, kokültür yapılarak diğer hücrelerle kombine edilmiş hücre kökenli tedaviler, gen ve rejenerasyon tedavileri diyabet tedavisinde kullanılmaktadır.

Endokrin hücrelerin devamlılığında fetüsün pankreas kanalında yerleştikleri düşünülen kök hücreler sorumludur. Bu nedenle, diyabet hastalığında adacık naklinin geleceği ve β -hücrelerinin embriyonik gelişimden itibaren fizyolojik mekanizmaları aydınlatmaya yönelik çalışmaların artırılması ve geliştirilmesi ile gerçekleşmektedir. Bu

mekanizmaların iyi anlaşılması, diyabet tedavisinde yeni yolların açılması açısından önem arz etmektedir.

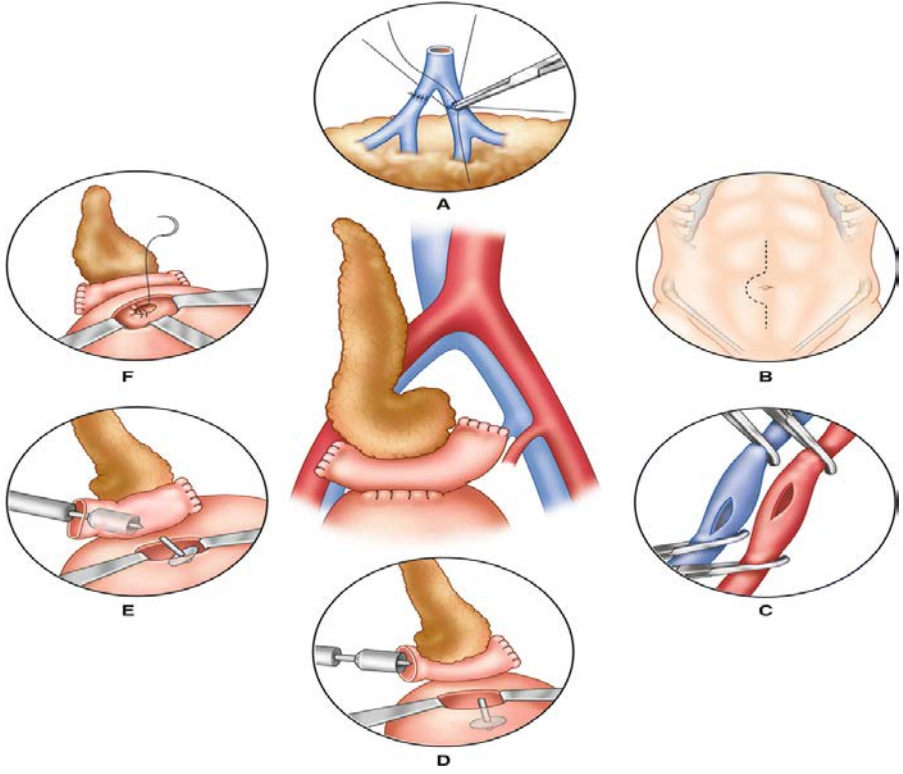
Diyabet, kronik metabolik bir bozukluk olduğu gibi aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır (Bayraktar ve Tekce, 2018). Diyabete yol açan faktörlerden birisi de pankreas adacık hücre sayısının azalmasıdır. Yağ doku Endokrin doku olarak kabul edilen yağ doku, Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir (Bayraktar, 2018a, Bayraktar, 2018b). Beyin kaynaklı nötrofik faktör, glukoz ve kolesterol metabolizmasında rolü bulunmaktadır (Chaldakov vd., 2007:432; Bayraktar, 2019a). Tip 2 diyabetli hastalarda BDNF'nin yüksek düzeyde olduğu bildirilmektedir (Suava ve ark.,2006). Organizmada gerçekleşen fizyolojik süreçler bir sirkadiyen ritim sürecinde gerçekleşmektedir (Bayraktar, 2019b). Sirkadiyen ritimde oluşan düzensizlik, Tip 2 diyabetin başlangıcında ilişkisi bulunduğu bildirilmektedir (Sözlü ve Şanlıer, 2017).

Diyabet hastalığı, retina, böbrek ve sinir sistemini etkileyen, uzun süreli komplikasyonlarıyla birlikte hiperglisemi, anormal lipid ve protein metabolizması ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Şeker hastalığı, sağlık sisteminin yanı sıra hastaların sağlığı, yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İlaç tedavileri ögliseminin korunmasında ve geç evrede olan diyabetik komplikasyonların önlenmesinde her zaman tatmin edici sonuçlar vermemektedir. Donör pankreasının tamamının nakli etkili bir tedavi

şeklidir ancak büyük ve cerrahi komplikasyonu yüksek bir ameliyat olduğu ve uzun süreli immün baskılayıcı ilaç kullanımının gerekliliğinden dolayı tedavide düşük oranda tercih edilmektedir. Diyabetle ilişkili morbiditeyi önlemedeki bu başarısızlık, sadece hastalara ve akrabalarına değil, aynı zamanda topluma da büyük bir yük getirmektedir. Diyabetin geç komplikasyonlarının tedavi maliyeti, diyabetli kişilerin sayısındaki öngörülen keskin artış nedeniyle artmaktadır. Böylece, hem hastalar hem de toplum diyabet için geliştirilmiş tedavinin geliştirilmesinden çok kazanacaktır.

PANKREAS NAKLİ

Pankreas nakli, pankreası işlev görmeyen bir kişiye, donörden sağlıklı bir pankreas alınıp cerrahi bir prosedür kullanılarak yerleştirilmesidir. Pankreas, midenin alt kısmının arkasında yer alan bir organdır. Ana fonksiyonlarından biri, hücelere şekerin (glikoz) emilimini düzenleyen bir hormon olmasıdır. Pankreas yeterli insülin salınımı yapmıyorsa, kan şekeri seviyesi sağlıklı seviyelere çıkabilir ve bu da tip 1 diyabet ile sonuçlanır. Pankreas nakillerinin çoğu, tip 1 diyabeti tedavi etmek için yapılır ve pankreas nakli Tip 1 diyabet için potansiyel bir tedavi olmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: Pankreas nakli (Beebe ve ark., 2017).

Genellikle pankreas nakli; standart tedavi ile kontrol edilemeyen tip 1 diyabeti olan, sık insülin reaksiyonları geçiren, sürekli olarak zayıf kan şekeri kontrolü olan, şiddetli böbrek hasarı gelişen, hem düşük insülin direnci hem de düşük insülin üretimi ile ilişkili tip 2 diyabeti olan hastalar için uygulanmaktadır (Battezzati ve ark., 1998). Başarılı bir pankreas nakli sonrasında, yeni pankreas vücudun ihtiyaç duyduğu insülini üretir ve böylece tip 1 diyabet tedavisi için artık insülin tedavisine ihtiyaç duyulmaz. Ancak bağışçı ile mümkün olan en iyi doku uyumunda bile bağışıklık sistemi yeni pankreası reddetmeye çalışmaktadır.

Bağışıklık sistemini bastırmak için anti-rejeksiyon ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır ve bu ilaçlar nakilden sonraki tüm yaşam süresince kullanılmak zorundadır (Stratta, 1998). Tek başına pankreas nakli, böbrek ve pankreasın birlikte nakli, böbrek nakli sonrası pankreas nakli gibi 3 farklı zamanda pankreas nakli yapılmaktadır.

PANKREATİK ADACIK HÜCRE NAKLİ

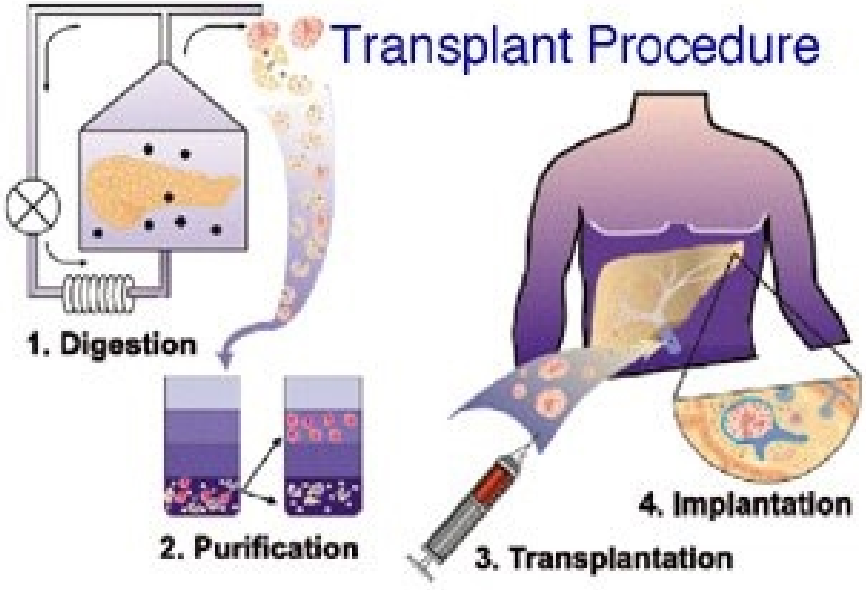
Pankreatik adacık hücre nakli sırasında, donör pankreasından alınan adacık hücreleri özel koşullarda izole edilir ve karaciğerin portal veninden hastaya basit bir cerrahi işlemle gönderilir (Şekil 3).

Pankreas adacıklarının nakli, tüm pankreasın nakline göre, cerrahi komplikasyonunun daha az ve işlemin kolay ve kısa süreli olması ve genellikle doku uyumu gibi parametrelere bakılmaksızın naklin gerçekleştirilmesi nedeniyle Tip 1 diyabet tedavisinde umut vaat eden alternatif bir tedavi şekli olmuştur.

Son 20 yıldır, pankreas adacık hücre izolasyonu ve naklinin klinik başarısı ile ilgili önemli gelişmeler olmaktadır. 2000-2007 yılları arasında yapılan çalışmalarda genellikle birden fazla infüzyon ve birden fazla pankreastan izole edilen hücrelerin nakli gerekliken günümüzde immün baskılayıcı rejimlerin değişmesiyle birlikte tek bir pankreastan tek seferlik adacık hücre nakilleri ile de başarılı kan şekeri düzenlemesi olmaktadır.

Bununla birlikte, bu nakillerden çok az hasta yararlanabilmektedir. Adacık hücre naklinde temel kısıtlamalar vardır.

Bu kısıtlamalardan birincisi nakil için yeterli sayıda adacık hücresinin izole edilememesi ve ikincisi ise nakil edilen adacıkların reddini ve otoimmüniteyi güvenli bir şekilde kontrol etmenin zorluğu olmaktadır.



Şekil 3: İnsan pankreasından adacık hücre izolasyonu ve nakil basamakları (University of Alberta Clinical Islet Transplant Program, 2018).

Doğal yolla immün baskılayıcı ilaç kullanmaksızın sadece immün sistemi baskılayan hücreler; hepatik stellat hücreler, Sertoli hücreleri ve mezenkimal kök hücreleri gibi hücreler ile tedavi yöntemleri geliştirmeye devam edilmektedir (Balamurugan, 2012).

Makrokapsüllenmiş Beta Hücrelerinin Nakli

Diyabette hiperglisemi, pankreatik adacıklardaki beta hücrelerinin yetersiz insülin üretiminden kaynaklanır. Tip 1 diyabette (T1D), çoğu pankreatik beta hücreleri otoimmünite tarafından tahrip edilir. İmmün ataktan korunmak için kapsüllenmiş adacıklar kullanılabilir ve böylece daha az hücre ile daha çok fayda sağlanabilmektedir. Kapsülleme teknolojisi, bağışıklık hücrelerinin konağa girişini engelleyen fiziksel bir bariyer sağlamaktadır.

Böylece bu teknoloji sayesinde bağışıklık sistemini engelleyen ilaçlara ihtiyaç duymadan kapsüllenmiş hücrelerin hayatta kalmasına izin vermektedir. Ancak bu bariyerin hücrenin beslenmesi ve oksijenizasyonunu da engellememesi gerekmektedir.

Kapsülleme membranı ile T hücrelerin adacık hücrelerine etkisini minimumda tutmak amaçlanmaktadır. Bu teknoloji boyuta bağlı kalmadan ve membran gözenek büyüklüğünün manipülasyonu ile başarılmıştır. Çoğu membran örgü ağları polimer zincirler ile oluşturulmuştur (Yang ve ark., 2016).

Tablo 1. Macroenkapsülenmiş adacık / beta hücrelerinin Güncel ve son klinik deneyleri (Hwa & Weir, 2018).

	Description	Status	Patient population	ClinicalTrials.gov number
ViaCyte, multiple clinical sites	VC-01, a macroencapsulation device containing hESC-derived pancreatic progenitors placed under the skin	Enrollment complete and in follow-up phase	T1D	NCT02239354 NCT02939118
ViaCyte, multiple clinical sites	VC-02, which is VC-01 but with the device punctured with holes placed under the skin, administered with immunosuppression	Enrolling	T1D with hypoglycemic unawareness	NCT03163511 NCT03162926
Beta-O2 and Uppsala University	β Air Teflon and alginate encased cadaveric human islets with exogenous oxygen supply, placed under the skin	Active but not enrolling	T1D	NCT02064309

İntravasküler, ekstrasvasküler, ve tübüler cihazlar kullanılarak makrokapsülasyon tekniği geliştirilmiştir (Krishnan ve ark., 2014). Bu tür makrokapsülenmiş cihaz tasarımları kan damarlarına anastomoz yapılarak yerleştirilmekte ve yarı geçirgen zardan geçen sıvı akışı, adacık bölmesine kanın taşınmasını önemli ölçüde arttırmaktadır.

Biyouyumlu materyaller sayesinde geliştirilen yeni cihazlar ile klinik araştırmalar yapılmıştır (Hwa & Weir, 2018) ,(Tablo 1). Bu araştırmaların sonucunda kapsülleme tekniği ile daha başarılı oranda insülden bağımsızlık elde edilmiştir.

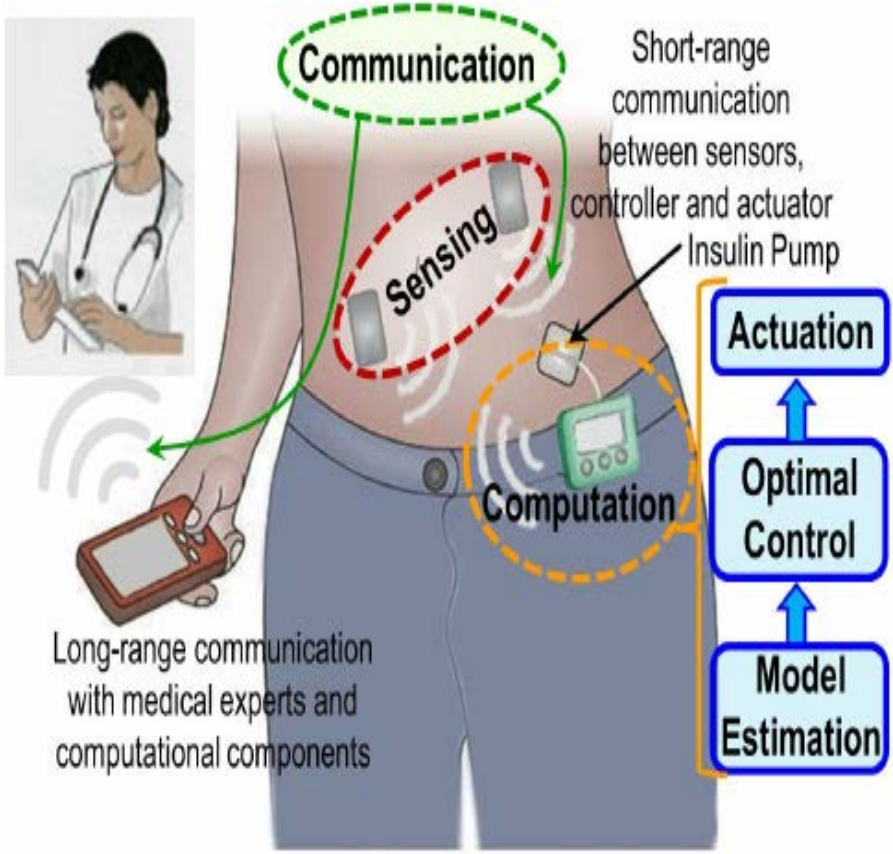
Mikrokapsülleme durumunda, adacıklar alginat, agaroz jeli veya başka bir biyolojik olarak uyumlu malzemenin mikro küreleri içinde hareketsiz hale getirilerek ve alıcıya implante edilmektedir. Makrokapsüller ile karşılaştırıldığında, aljinat yapılı mikrokapsüller mekanik

olarak daha stabildir (Krishnan ve ark., 2014). Biyomateryaller kullanılarak yapılan kapsülleme teknolojisi sayesinde adacık greft fonksiyonu ve sağkalım şansını arttıran ve toksik etkili immünoşüpresyon ihtiyacını ortadan kaldıran bir strateji olmaktadır.

YAPAY PANKREAS YÖNTEMİ İLE DİYABETİN TEDAVİSİ

Yapay pankreas, insan pankreası gibi bir organ değildir. Sistem; derinin altına yerleştirilen bir insülin pompası ve metal bir sensöre bağlı bir şekilde çalışmaktadır. Akıllı telefon teknolojisindeki gelişmeler sayesinde otomatik, taşınabilir kapalı döngü yapay pankreasın geliştirilmesi sağlanmıştır (Ghorbani & Bogdan, 2013), (Şekil 4).

Yapay pankreas kullanımına yönelik en önemli problem ise insan vücudunun yapısının belirsiz olmasıdır. Kişinin günlük aktiviteleri sırasında saatten saate değişen gerilimler ve duygusal hareketlilikler vücudun şekere verdiği yanıtı değiştirmektedir. Yapay pankreasın önemli bir seviyede başarı sağlaması için hastanın günlük hayatında yapılan uzun vadeli araştırmalar neticesinde güvenlik ve etkinliğinin ispat edilmesi gerekmektedir.



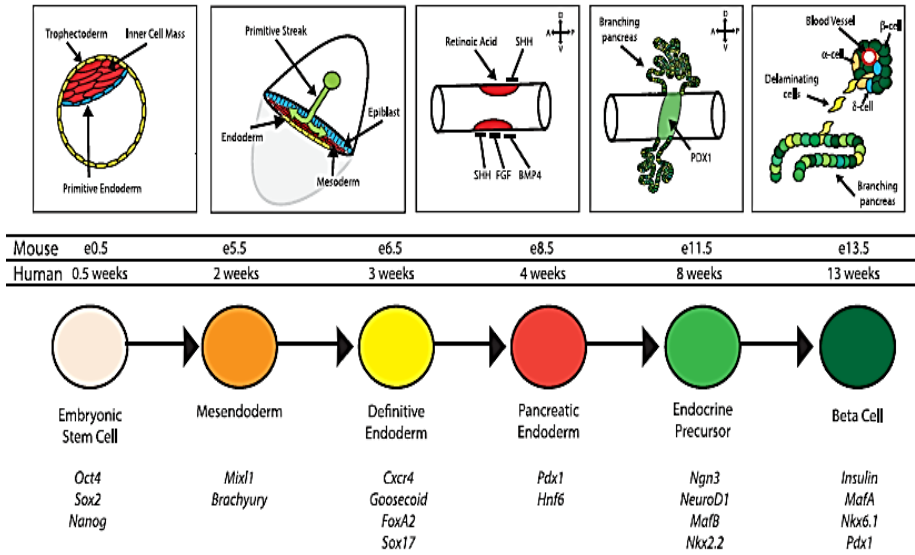
Şekil 4: Yapay pankreas tasarımı (Ghorbani & Bogdan, 2013).

FETAL PANKREASTAN ELDE EDİLEN FARKLILAŞMIŞ HÜCRELERİN KULLANILMASI

Erişkin pankreas, on iki parmak bağırsağına enzim salgılayan asiner hücrelerden ve toplam pankreatik hücrelerin yaklaşık %1'ini oluşturan endokrin hücrelerin birlikte oluşturduğu kümelenmiş adacık yapısından oluşmaktadır ve diğer vücut hücreleri gibi kök hücrelerden geliştiği bilinmektedir.

Hem embriyonik kök hücrelerin hem de yetişkin mezenkimal kök hücrelerin β hücrelerine farklılaşma kapasiteleri halen incelenmektedir. Embriyonik kök hücreler, üç germ tabakasının tüm hücre tiplerine farklılaşabilen ve preimplantasyon embriyosundan izole edilebilen pluripotent hücrelerdir. Pluripotent kök hücreler sınırsız β hücre kaynağı olduklarından, rejeneratif tıp için ideal bir kaynak olarak gösterilmektedir (Liu, Wang, Li, & Pei, 2013).

Yapılan çalışmalar (Mehrfarjam ve ark., 2015), (Schiesser & Wells, 2014), embriyonik pankreas gelişimi sırasında β hücrelerine farklılaşmayı artırmak için sinyal yolağını taklit etmeye çalışan protokoller geliştirmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1: Pankreas oluşumu sırasında embriyoda ortaya çıkan anahtar gelişim aşamaları ve ilgili morfojenetik süreçleri gösteren şema.

İnsan pluripotent kök hücrelerinden (İPKH) türetilen hücre tiplerini kullanarak hücre replasman tedavilerinin geliştirilmesi üzerinde de çalışmalar devam etmektedir (Green ve ark., 2011). Hem pluripotent hücrelerin hem de İPKH'lerin işlevi, insülin üretmek ve salgılayarak vücutta dolaşan glukoz seviyelerini düzenlemektir.

DİĞER TEDAVİLER

Diyabetli hastalar yüksek oranda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu nedeniyle kardiyovasküler (KV) risk altındadır. İlk defa 2000'li yıllarda bu durumu önleyebilmek için aspirin kullanılmaya başlanmış ama daha sonra bu tedavi tartışılmıştır. Sonuç olarak aspirin tedavisinin sadece CV riskinde artmış tip 1 veya 2 diyabetli hastalarda ve gastro-intestinal kanama riski taşımayan hastalarda değerlendirilmesi önerilmiştir (Bonaventura, Liberale, & Montecucco, 2018).

Diyet takviyeleri, akupunktur, hidroterapi ve yoga terapileri gibi diğer alternatif tedaviler, diyabet için geleneksel yaklaşımların yan etkilerine daha az maruz kalmaktadır (Pandey ve ark., 2011). Yoga, tip 2 diyabet ile ilişkili semptom ve komplikasyonun kontrol edilmesi için çalışılmıştır. Diyabetin yogada istatistiksel olarak anlamlı bir rol oynadığını Innes ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile göstermişlerdir (Innes, Bourguignon, & Taylor, 2005).

Diyet ise kan şekerini insülin ve diğer hipoglisemik ajanlarla aynı ölçüde düşürmede faydalı ancak hastalığın ve komplikasyonlarının iyileştirilmesi için etkin bir yöntem değildir. Antik literatüre göre,

800'den fazla bitkinin antidiyabetik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Eddouks & Maghrani, 2004).

Etnofarmakotik anketler, hipoglisemik aktiviteler için 1200'den fazla bitki geleneksel tıpta kullanılmakta olduğunu göstermektedir (Kesari ve ark., 2007). Bitkisel ekstraktlar araştırmalarda halen çalışılmaktadır. Diyabet tedavisinde kullanılan bu yöntemlerin ise diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkilerinin olması dışında kesin olarak tedavi edici etkinlikleri bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı halen *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar devam etmektedir.

SONUÇ

Diyabet terapisi tarihindeki kilometre taşları, insülinin keşfini ve pankreasın tamamı ve adacık hücre transplantasyonu seçeneklerini içeren başarılı beta hücre replasman yöntemlerini içermektedir. Ekzojen insülinin semptomlarını kontrol etmekte güçlük çeken hastalar için pankreas transplantasyonu standart bir tedavi olarak kalırken, adacık allotransplantasyonu günümüzde benzer sonuçlar sunarak, nakli potansiyel bir alternatif haline getirmektedir.

Klinik Adacık Transplantasyonu Konsorsiyumu tarafından yönetilen geniş çaplı klinik deneyler, yakın zamanda tip 1 diyabetli, kontrol edilmesi zor olan ve ciddi hiperglisemik atak öyküsü olan hastalara transplante edilen insan adacık hücrelerinin, glisemiye güvenli ve etkili bir şekilde muhafaza edebileceğini ve diyabetle ilişkili en ciddi komplikasyonları dengelediğini ve ortadan kaldırdığını göstermiştir (Bottino ve ark., 2018). Bunun yanı sıra, tip 2 diyabet tedavisinde adipokin hormonlarından apelin hormonunda etkisi bulunduğu bildirilmektedir (Bayraktar, 2018). Diğer yandan, insülin direncini engellemesinin yanı sıra glukoz hemostazı, enerji regülasyonunda etkisi bulunan irisin hormonunun (Zengin ve ark., 2019) enjektabl olarak irisin hormon formlarının kullanımı diyabet ve obezite kontrolünde umut verici gelişmeler içerisinde bildirilmektedir. Yine adipokin hormonlardan birisi olan diyabetle de ilişkisi olan ghrelin (Öztüfek ve ark., 2019) hormon tedavisi uygulmasına bağlı olarak diyabete bağlı olarak meydana gelen karaciğerdeki inflamasyonun önlediği bildirilmektedir (Coşkun ve ark., 2017). Bu da alternatif tedavi

seçenekleri içerisinde hormon uygulamalarına birkaç rneği oluşturmaktadır.

Kök hücre tedavisinin gelişimi ve optimizasyonuna yönelik çalışmaların artması bu prosedürden fayda sağlayabilecek hastalara daha geniş erişim sağlanabileceği anlamına gelmektedir. Bitki ekstreleri ve nakil yöntemlerinin geliştirilmesi ile diyabetin tedavisi için halen araştırmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Battezzati, A., Bonfatti, D., Benedini, S., Calori, G., Caldara, R., Mazzaferro, V.,Luzi, L. (1998). Spontaneous hypoglycaemia after pancreas transplantation in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 15(12), 991-996.
- Balamurugan, A. N., Kumaravel, V., Pugazhenthii, S., & Naziruddin, B. (2012). Islet Cell Biology, Regeneration, and Transplantation. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 1-3.
- Bayraktar (2019a). Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Hormonu Fizyolojisi ve Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar, Ekin Yayınevi.s.342-347.
- Bayraktar (2019b). Sirkadiyen Ritim Fizyolojisi ve Fizyolojik Melatonin Ritminin İncelenmesi, Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar, Ekin Yayınevi. s.348-354.
- Bayraktar (2018a). Adipoz Dokudan Salgılanan Rezistin Hormonun Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Sağlık Bilimleri Çalışmaları, Çizgi Yayınevi.s.16-21.
- Bayraktar (2018b). Omentin Molekülünün Vücuttaki Fizyolojik Etkilerinin İncelenmesi, Sağlık Bilimleri Çalışmaları, Ekin Yayınevi.s.112-114.

- Bayraktar (2018c). Adipoz Dokudan Salgılanan Antikanserojenik Bir Ajan Ve *Potent Anjiyogenik* Bir Etkiye Sahip Apelin Hormonun Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Uluslararası Multidisipliner Çalışmalar Tam Metin Kitabı, VAN.
- Beebe, D. S., Cingi, E., Harmon, J. V., & Belani, K. (2017). Anesthetic Management of Patients Undergoing Pancreas Transplantation. İçinde *Anesthesia and Perioperative Care for Organ Transplantation* (ss. 309-316). Springer, New York, NY.
- Bonaventura, A., Liberale, L., & Montecucco, F. (2018). Aspirin in primary prevention for patients with diabetes: still a matter of debate. *European Journal of Clinical Investigation*, 0(ja), e13001.
- Bottino, R., Knoll, M. F., Knoll, C. A., Bertera, S., & Trucco, M. M. (2018). The Future of Islet Transplantation Is Now. *Frontiers in Medicine*, 5, 202.
- Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. (2007). *Diabetologia*. 50,431-438.
- Eddouks, M., & Maghrani, M. (2004). Phlorizin-like effect of *Fraxinus excelsior* in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(1), 149-154.

- Ghorbani, M., & Bogdan, P. (2013). A cyber-physical system approach to artificial pancreas design (ss. 1-10). Program adı: Hardware/Software Codesign and System Synthesis (CODES+ISSS), IEEE.
- Green, M. D., Chen, A., Nostro, M.-C., d'Souza, S. L., Schaniel, C., Lemischka, I. R., Snoeck, H.-W. (2011). Generation of anterior foregut endoderm from human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nature Biotechnology*, 29(3), 267-272.
- Hwa, A. J., & Weir, G. C. (2018). Transplantation of Macroencapsulated Insulin-Producing Cells. *Current Diabetes Reports*, 18(8), 50.
- Innes, K. E., Bourguignon, C., & Taylor, A. G. (2005). Risk Indices Associated with the Insulin Resistance Syndrome, Cardiovascular Disease, and Possible Protection with Yoga: A Systematic Review. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 18(6), 491-519.
- Kesari, A. N., Kesari, S., Singh, S. K., Gupta, R. K., & Watal, G. (2007). Studies on the glycemic and lipidemic effect of *Murraya koenigii* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2), 305-311.
- Krishnan, R., Alexander, M., Robles, L., Foster 3rd, C. E., & Lakey, J. R. T. (2014). Islet and Stem Cell Encapsulation for Clinical

Transplantation. *The Review of Diabetic Studies : RDS*, 11(1), 84-101.

Liu, X., Wang, Y., Li, Y., & Pei, X. (2013). Research status and prospect of stem cells in the treatment of diabetes mellitus. *Science China Life Sciences*, 56(4), 306-312.

Mehrfarjam, Z., Esmaeili, F., Shabani, L., & Ebrahimie, E. (2015). Induction of pancreatic β cell gene expression in mesenchymal stem cells. *Cell Biology International*, 40(5), 486-500.

Öztüfek H., Bayraktar, B., Tekce, E., Aksakal V., (2019d). İrisin Hormonu Fizyolojisi ve Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar, Ekin Yayınevi.s.342-347.

Pandey, A., Tripathi, P., Pandey, R., Srivatava, R., & Goswami, S. (2011). Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 3(4), 504-512.

Schiesser, J. V., & Wells, J. M. (2014). Generation of β cells from human pluripotent stem cells: Are we there yet? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1311(1), 124-137.

Stratta, R. J. (1998). Immunosuppression in pancreas transplantation: progress, problems and perspective. *Transplant immunology*, 6(2), 69-77.

Sözlü, S., & Şanlıer, N. (2017). Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 100-109.

Yang, H. K., Ham, D. S., Park, H. S., Rhee, M., You, Y. H., Kim, M. J., & Kim, J. W. (2016). Long-term efficacy and biocompatibility of encapsulated islet transplantation with chitosan-coated alginate capsules in mice and canine models of diabetes. *Transplantation*, 100(2), 334-343.

Zengin Y.E., Bayraktar, B., Tekce, E., Aksakal V., (2019c). Enerji Homeostazisinin Düzenlenmesinde Ghrelin, Obestatin Hormon Dengesive Fizyolojilerinin İncelenmesi, *Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar*, Ekin Yayınevi.s.342-347.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM:

KANATLILARDA OSTEOMYELITİS ENFEKSİYONU VE FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL, PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Veteriner Hekim Ufuk ÜLKER

Ankara Etlik Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

*Sorumlu yazar: ufuk.ülker@tarimorman.gov.tr

GİRİŞ

Stres, kanatlılarda, büyümenin gecikmesi, mortalite oranının artması ve immunosupressif etkileri nedeniyle ekonomik ve fizyolojik problemlere yol açmaktadır (Bayraktar ve Tekce, 2018a; Aşkın Kılınc ve Ülker, 2018). Bu sorunlardan birside en duyarlı hayvanlardan birisi tavuklarda Osteomyelitis enfeksiyonu, broyler tavuklarda topallığın en önemli ve yaygın sebeplerinden birisi olarak kabul edilmektedir.

Bakteriyel kondronekroz ve osteomyelit, dünya çapında ticari piliç tavuklarında giderek artış gösteren bir kemik enfeksiyondur.

Kemik doku, kalsiyum fosfat kristallerinin birikimi neticesinde organik matristen oluşan mineralize bir dokudur (Barre vd., 2006; Bayraktar, 2019a). Günümüzde bir endokrin olarak kabul edilen adipoz dokuda (Bayraktar, 2018c, Bayraktar, 2018d) adipositlerin kahverengileşmesi Kemik morfogenetik proteini (BMP) rolü bulunmaktadır (Tseng ve ark. 2008). Kemik doku, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum ve diğer elektrolitler için bir depo görevi üstlenmesinin yanı sıra hareket sistemi için bir dayanıklılık

kazandırmaktadır. Kemik dokunun direncini azaltan lokal ya da sistemik predispozan faktörler osteomyelit oluşumunda önemli yer tutmaktadır (Bayraktar, 2019b). Bu predispozan faktörler arasında lokalize travma, kronik hastalık, malnütrisyon ve immün sistem yetersizliği çoğunlukla Staphylococcus aureus bakterisinden kaynaklanmaktadır. Enfeksiyon, kan dolaşımıyla yayılarak kemiğe ulaşmasıyla kemik enfeksiyonları aniden ortaya çıkabilir veya uzun bir süre boyunca gelişebilmektedir. Uygun şekilde tedavi edilmezse, kemik kalıcı olarak hasar görmesine neden olmaktadır. Osteomyelit teşhisinin konulmasında laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme önemli olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Osteomyelitis genellikle 30-35 günlük yaştaki brolierde görülmektedir. Kanatlılarda ağrı, hastalıkla birlikte gelişen topallık nedeniyle gelişmede gerileme, dehidrasyon, ölüm şekillenmektedir (Thorp, 1996). Enfeksiyon, kan dolaşımıyla yayılarak kemiğe ulaşmasıyla kemik enfeksiyonları aniden ortaya çıkabilir veya uzun bir süre boyunca gelişebilmektedir.

Uygun şekilde tedavi edilmezse, kemiklerin kalıcı olarak hasar görmesine neden olmaktadır. Osteomyelit teşhisinin konulmasında laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme önemli olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu kapsamda, kanatlılarda osteomyelitis enfeksiyonu ve fizyolojik, biyokimyasal, patolojik etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde

edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

OSTEOMYELITİS

TANIMI

Osteomyelitis, kemiklerde kalıcı hasar ve deformitelerle sonuçlanabilen diğer yaş gruplarında da ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıktır (Thorp, 1996).

ETİYOLOJİ

Osteomyelitis hastalığının en yaygın etkeni Staphylococcus aureus'tur. Ticari broylerin kemik hastalıklarında bacak ve eklemlerden yoğun olarak izole edilmektedir (Nairn ve Watson, 1972; Griffiths et al., 1984; McNamee,1998). Osteomyelitise neden olan diğer bakteriler; koagulaz pozitif staphylococ (Staph. Hyicus), koagulaz negatif staphylococ (S.Xylosus ve S.Simulans), E.coli, Mycobacterium avium, Salmonella spp. ve Enterococcus spp.'dir (Thorp ve ark., 1993; McNamee, 1998).

SEMPTOMLAR

Staphylococ enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen septisemi sonucu, arthritis, tenosynovitis ve/veya suppuratif arthritis görülebilmektedir (Griffiths ve ark., 1984; Thorp ve ark., 1993, McNamee et al., 1998).

Bacak kemiklerinde şekillenen enfeksiyonda, kanatlılar topallık semptomu göstermektedir Broiler tavuklarda %5 oranında mortalite görülebmesinin yanı sıra topallık insidensi %50'ye varabilmektedir. Hastalığın karakteristik görünümü olarak topallayan bir yürüyüş bulunmaktadır (Nairn ve Watson, 1972).

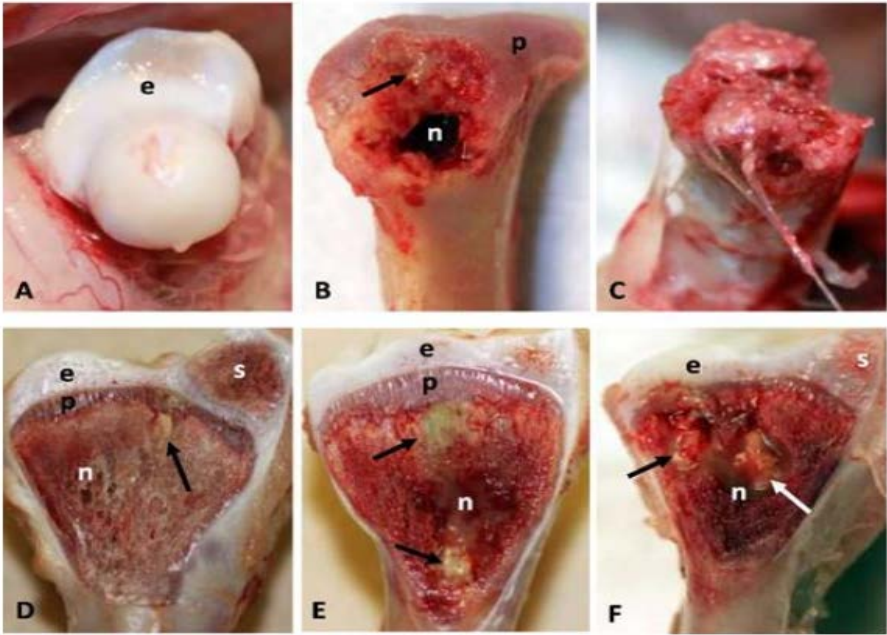


Şekil 1: Osteomyelitisli bir tavukta gözlenen kalça fleksiyonu hareketinin klinik görünümü

Hastalığın ilerleyen süreçteki kanatlılarda hareketsizlik, yem ve su tüketiminde azalma, canlı ağırlık kaybı meydana gelmektedir (Griffiths et al., 1984) (Emslie & Nade, 1985).

PATOLOJİK, FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL, ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Osteomyelitis sonucu septisemiye bağlı olarak biyokimyasal ve fizyolojik etkiler sonucu kronik osteomyelitte Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hafif yüksek veya normal olabilmekte ve anemi gözlenmektedir. Patogenez, tam olarak bilinmemekle birlikte metafizial kan damarlarının uçlarının, kanda bulunan bakteriye maruz kalması neticesinde şekillendiği bildirilmektedir. Makroskobik olarak; etkilenmiş olan kemikler kırılğan yapıda ve çoğu lezyon sadece mikroskopik olarak görülebilmektedir (McNamee, 1998).



Şekil 2: Osteomyelit ile bakteriyel kondronekrozda ilerleyen proksimal femoral (A – C) veya tibial (D – F) dejenerasyon aşamaları (Robert ve Wideman, 2016).

A. Beyaz kapaklı epifiz kırırdağı (e) ile proksimal femur başı; **B.** Femur epifiz, femur disartiküle edildiğinde asetabulumda (epifizeoliz) kaldı, büyüme plağının altta yatan yüzeyini ya da physis (p), fibrinonekrotik eksüda (ok) ve nekrotik bir boşluğu (n) ortaya koyan büyük bir kırık (n) büyüme plakasının altında yatan metafiz; **C.** Distalikülasyon sırasında geniş çapta dağılmış nekroz ile zayıflayan diyafizin femoral epifiz, fiziz ve metafizinin çoğu asetabulumla bağı kalmıştır; **D.** Fizinin (p) düzensiz ve düzensiz bir bakteri sekestrumuna (ok) ve metafizde küçük nekrotik boşluklara (n) sahip olduğu erken proksimal tibial BCO; ossifikasyonun ikincil merkezi (ler); **E.** Tibial BCO, bakteriyel infiltrasyonun kaslı bölgelerini (oklar), metafizde büyük bir nekrotik boşluk (n) ve enfeksiyon ve vasküler tahribatın metafizeal zonu üzerinde kalınlaşmış (osteokondrotik) bir fizi (p) gösterir; **F.** Büyük nekrotik boşluklar (n) ile çevrelenmiş metafizin (oklar) ve epifiz (e) 'nin altında yatan büyüme plakasının ciddi şekilde bozulması.

Lezyonlar, uzun kemiklerin büyüme plaklarında özellikle femur ve tibiotarsus'un proksimal büyüme plağında görülmekle birlikte diğer kemiklere de yayılım göstermektedir. Femurun proksimal ucunda lezyonun şekillenmesi durumunda, kanatlılar hareket ederlerken tipik olarak bir veya her iki kanat uçlarını veya kalça fleksiyonu hareketi görülmektedir (Şekil 1). Lezyona bağı olarak etkilenen bölge palpable edildiğinde hayvan acıdan ötürü yüksek şekilde ses çıkarmaktadır (Thorp ve ark., 1993).

SONUÇ

Osteomyelitis, broylerlerde çok önemli bir problemdir. En yaygın sebebi, kontrolü zor olan Staph. aureus yol açacağı ciddi önemli kayıpları önlenmesi adına hijyen tedbirleri gibi erken tedbirler uygulanması gerekmektedir. Ayrıca, kanatlılarda oluşan stresin olumsuz etkilerini azaltılmak amacıyla yemlerine veya sularına antioksidan bileşikler içeren katkı maddeleri ve bitki ekstraktları ilavesi yapılan araştırmalar bulunmaktadır (Bayraktar ve Tekce, 2018a; Bayraktar ve Tekce, 2018b). Osteomyelitis tedavisinde antibakteriyel, antioksidan bitki ekstraktları ve uçucu yağ karışımı kullanımı alternatif destekleyici olarak düşünülebilir. Uygun şekilde tedavi edilmezse, kemik kalıcı olarak hasar görmesine neden olmaktadır.

Osteomyelitis teşhisinin konulmasında laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme önemli olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu kapsamda, kanatlılarda önemli sorunlara yol açması ve topallıktan ölüme kadar etkiye yol açan osteomyelitis ile ilgili çalışma ve araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Bayraktar, B., & Tekce, E. (2018a). Deneysel Olarak Sıcaklık Stresi Oluşturulan Broilerde Farklı Oranlarda Kullanılan Bazı Bitkisel Ekstrelerin Serum Demir Seviyesine Etkisinin İncelenmesi. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*, 1(2), 50-55.
- Bayraktar, B., & Tekce, E. (2018b). Investigation of the Effects of Some Herbal Extremely Serum Uric Acid Level Added in Drinking Waters in Broiler under Heat Stress, *J Vet Sci Med Diagn*, 7:3.
- Bayraktar (2018c). Adipoz Dokudan Salgılanan Rezistin Hormonun Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, *Sağlık Bilimleri Çalışmaları*, Çizgi Yayınevi.s.16-21.
- Bayraktar (2018d). Omentin Molekülünün Vücuttaki Fizyolojik Etkilerinin İncelenmesi, *Sağlık Bilimleri Çalışmaları*, Ekin Yayınevi.s.112-114.
- Bayraktar (2019a). Kemik Metabolizmasının Hormonal Regülasyonu, *Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar*, Ekin Yayınevi. s.366-372.
- Bayraktar (2019b). Kemik Metabolizması Fizyolojisi Ve İzlenirliğine Yönelik Kemik Markerlerin İncelenmesi, *Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar*, Ekin Yayınevi.

- Emslie K. R., Nade S. (1985). Acute hematogenous staphylococcal osteomyelitis. *Comp. Pathol. Bull.*
- Griffiths G. L., Hopkinson W. L., Lloyd J. (1984). Staphylococcal necrosis in the head of the femur in broiler chickens. *Aust. Vet. J.* 61, 293.
- McNamee P. & Smyth J.A (1998). Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis ('femoral head necrosis') of broiler chickens: a review. *Merck Veterinary Manual.*
- McNamee P. T., McCullagh J. J., Thorp B. H., Ball H. J., Graham D., McCullough S. J., et al. (1998). Study of leg weakness in two commercial broiler flocks. *Vet. Rec.* 143, 131–135.
- Nairn M. E., Watson A. R. A. (1972). Leg weakness of poultry – a clinical and pathological characterisation. *Aust. Vet. J.* 48, 645–656. [10.1292/jvms1939.25.93](https://doi.org/10.1292/jvms1939.25.93).
- Riddell, C. 1981. Skeletal deformities in poultry. Robert F. Wideman, Jr. Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis and lameness in broilers: a review *Poultry Science*, Volume 95, 2016, Pages 325–344.
- Thorp B. H., Whitehead C. C., Dick L., Bradbury J. M., Jones R. C., Wood A. (1993). Proximal femoral degeneration in growing broiler fowl. *Avian Pathol.* 22, 325–342. [10.1016/S0034-5288\(97\)90183-1](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(97)90183-1).

Thorp, B.H. & Waddington, D. (1997). Relationships between the bone pathologies, ash and mineral content of long bones in 35 day-old broiler chickens.

Tseng Y-H, Kokkotou E, Schulz TJ, ve ark. 2008. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. Nature. 454:1000-1004.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM:

BRUCELLA ENFEKSİYONUNDA İMMÜN YANIT VE KONTROL STRATEJİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ufuk ÜLKER

Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü,
ufuk.ulker@tarim.gov.tr

GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen ondülan ateş, bang hastalığı, gibralter ateşi, akdeniz ateşi ve malta ateşi gibi bir çok isimle de adlandırılan Brusellozis, sığır ve hayvan yetiştiriciliğinde olumsuz yönde etkileyerek büyük ekonomik kayıplara yol açan; insanlar için de bulaşıcı önemli zoonotik bir hastalıktır.

Brusellozis, sığır, koyun, keçi, domuz, geyik, köpek ve diğer pek çok hayvanda ve dünyanın birçok ülkesinde yaygın görülmektedir. *Brucella* etkenleri, özellikle testis, meme, uterus, gibi organlara yerleşerek abortus, süt verimi kaybı, damızlık değeri kaybı, infertiliteye sebep olması nedeniyle hayvansal üretimde kayıplara yol açarken, infekte hayvanlarla direk temas veya kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (Alton ve ark., 1988; Arda ve ark., 1987; Aydın, 1997).

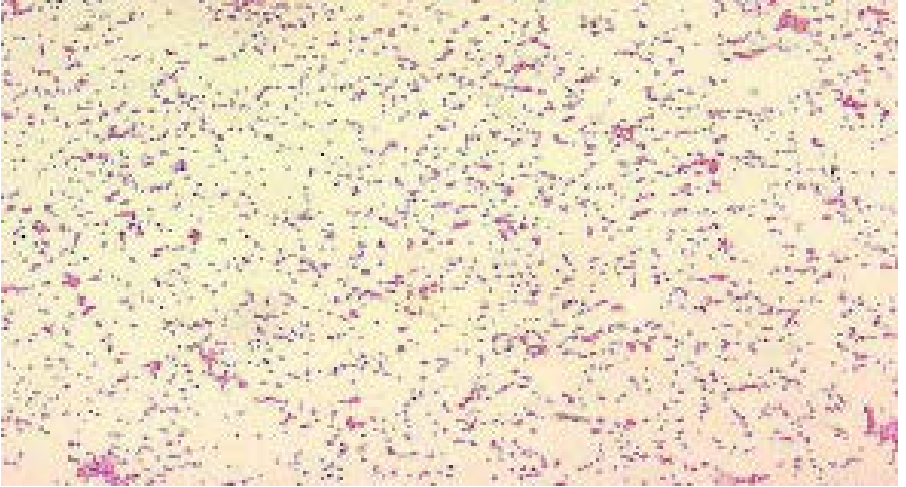
Brucella enfeksiyonları, hayvansal üretim ve insan sağlığına ilişkin oluşan kayıplar ile hastalıkla mücadele faaliyetlerinde uygulanan kontrol stratejilerinin maliyeti, dış ticaretten istihdama, turizmden sosyal ve çevresel etkilere kadar ulusal ve uluslar arası boyutlara kadar

farklı ekonomik düzeylerde kayıplara yol açması, hastalığa karşı kontrol stratejilerinin geliştirilmesi ve uygulanması konusu her zaman önem ve güncelliğini koruyacak konulardan birisidir.

Bu kapsamda, bu derlemede *Brucella* enfeksiyonunda immün yanıt ve kontrol stratejilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

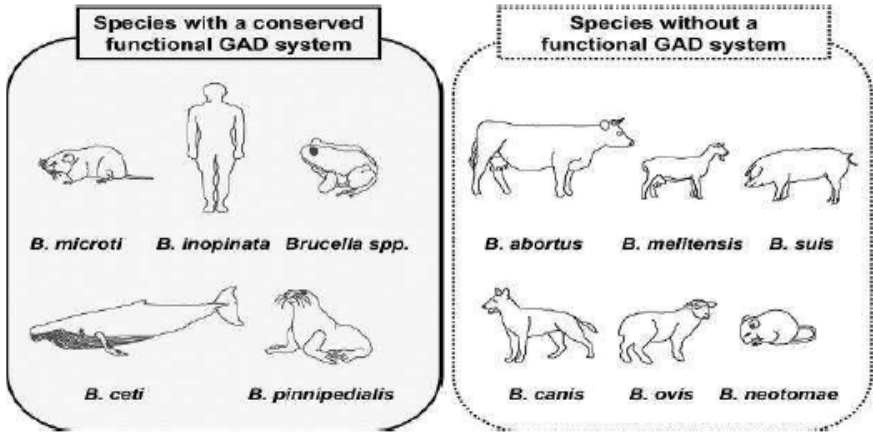
2. ETİYOLOJİ

Brucella genusunda *B.melitensis*, *B.suis*, *B.abortus*, *B.canis*, *B.ovis*, *B.neotomae* ve *B.maris* 7 türü bulunmaktadır. *Brucella* türleri mikrobiyolojik özelliği, 0.5-0.7 µm eninde, 0.06-1.5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde gram negatif bakterilerdir.



Şekil 1. *Brucella* etkenin morfolojik görünümü (Anonim, 2018a).

Kapsülsüz ve hareketsiz bir yapıya sahiptirler. Tek olarak bazen de ikili olarak görülmektedirler (Baysal, 1999; Sümerkan, 2002; Bekar, 2003). Küçük olduklarından moleküler hareket nedeniyle, yerlerinde titreşirler (braunien hareket) (Baysal, 1999). Bazı kökenler (*B.abortus* ile *B.suis*'in bir çok biovarları) üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında CO₂ 'e gereksinim duyarlar (Baysal, 1999;Sümerkan, 2002; Bekar, 2003).



Şekil 2. *Brucella* türlerinin hayvanlara göre dağılımı (Damiano ve ark., 2015).

Brucella gram-negatif, fakültatif intraselüler bir kokobasildir. Bartonellae ve Rickettsiae ile birlikte proteobakteriler içinde değerlendirilmektedir. İnsanlarda hastalığa neden olan altı türü (Tablo 1) bulunmaktadır (Foster ve ark., 2007).

Tablo 1: *Brucella* türleri ve rezervuarları (Foster ve ark., 2017)

Brucella türü	Rezervuarı
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi ve deve
<i>B. abortus</i>	Sığır, deve, yak ve bizon
<i>B. suis</i>	Domuz, yaban tavşanı, rengineyiği
<i>B. canis</i>	Köpek
<i>B. pinnipediae</i>	Fok
<i>B. ceti</i>	Balina, yunus ve domuzbalığı

B. ovis ve *B. Neotomae* İnsan için patojenik olup olmadıkları bilinmemektedir. *Brucella* etkenleri, 37°C ve PH 6.6-7.4 optimum üreme koşullarına ihtiyaç duymaktadır. İzolasyonları ve üretilmeleri için genelde katı besiyerleri kullanılmaktadır (Sümerkan, 2002; Bekar, 2003). S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, doğada sadece R koloni yapan türlerde (*B. Canis* ve *B. ovis*) bulunmaktadır. Hücre içi şartlara uyum sağlamıştır. Besin ihtiyaçları komplekstir. Bazı suşlar aminoasit, vitamin, tuz ve glukoz içeren besiyerlerinde üretilmektedir (Sümerkan, 2002).

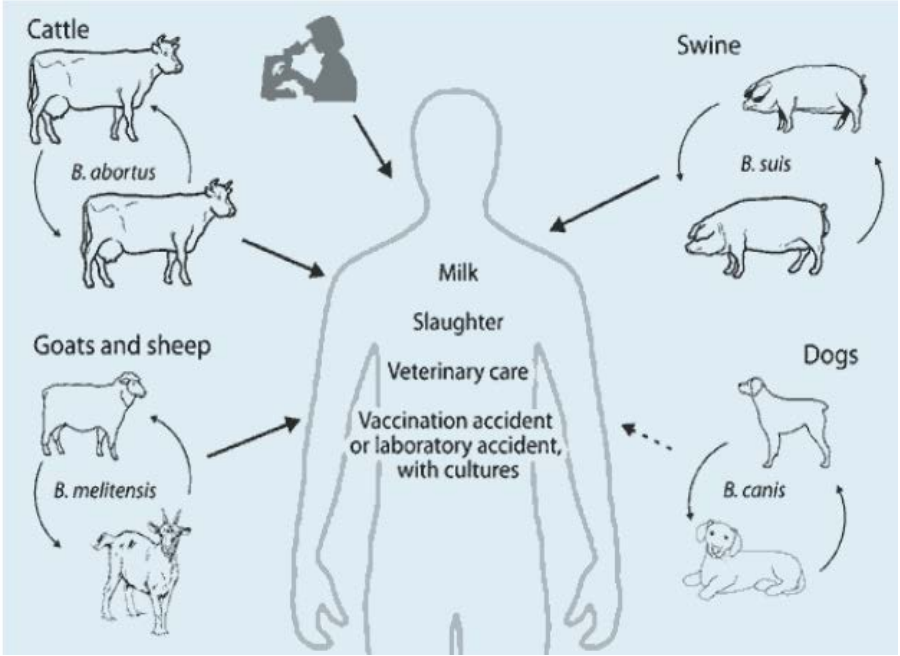
BULAŞMA

Hastalığın bulaşmasında, bulaşık yem, su, idrar gibi maddeler ve etkenler vücuttan süt, idrar, sperm ve gebe hayvanların uterus içeriğinde, fetüs ve fotal membranlarda bulunması nedeniyle bu şekilde dışarı atılır (Esel ve ark. 2004, Sahin ve Yıldız 2006 , Agasthya ve ark. 2007).

Bir hayvandan diğerine bulaşmada, sindirim sistemi, deri, konjunktiva, çiftleşme ve sağım sırasında memelerin kontaminasyonu ile

oluşmaktadır. Ahır veya ağıl içinde hayvanlar arasında bulaşma ağız, deri, göz yoluyla, çiftleşme veya sağım sırasındaki hatalar sonucu meme yoluyla olmaktadır.

Enfekte hayvanlar, laktasyon döneminde sütleri ile çıkarmakta ve bir çok insan hastalık etkenleriyle kontamine sütlerin içilmesi yoluyla da olabilmektedir (Cengiz ve İştar, 1997).



Şekil 1: *Brucella* enfeksiyonu insanlar için bulaşma kaynakları (Damiano ve ark., 2015).

Hayvanlardan insanlara bulaşma ise genellikle infekte hayvanın sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş deri ile direkt teması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanımı, infekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktival temas şeklinde oluşmaktadır. Hayvan

gübresi ile bulaşan sebzelerin tüketimi de insan enfeksiyonunda rol oynadığı bildirilmektedir.

Hayvanlarda bulaşma, kontamine olmuş materyallerin yenilerek içilmesi, temasıyla gerçekleşmektedir. Hastalığa yakalanmış koyunlar genellikle 2 ay, keçiler 2 yıl, sığırlarda ise hastalığın lokalizasyonuna göre ömür boyu sütleri ile mikrop yayılmasını sağlayabilmektedir (Kılıçarslan, 2008).

Kontamine olan meraların, gıdaların ve suların yenilmesi ve içilmesi suretiyle enfeksiyon sindirim sistemi yolu ile alınmaktadır. Enfekte boğalar da enfekte sperma ile sağlam dişileri bulaştırarak hastalığın bulaşmasına neden olabilirler. Hastalığın naklinde sinek, sivrisinek, tahtakurusu, kene, pire gibi artropodlarla yabancı tavşan, sıçan, fare gibi kemiricilerin rolü bulunmaktadır. Cinsel olgunluğa erişen hayvanlarda hastalık yerleşerek uzun yıllar kalabilir. Aynı hayvanda birinci yavru atımından sonra ikinci kez abortus olayları çok ender olarak görülmektedir (Arda ve ark., 1997).

SEMPTOMLAR

Hastalık, dişilerde abortus, kısırlık, mastitis, erkeklerde orşitis ve her iki cinsiyette birden görülen artritis tablosu genel olarak klinik olarak gözlenen semptomları oluşturmaktadır (İzgür ve ark., 1992; Aydın ve ark., 1990).

KORUMA VE KONTROL

Brucella enfeksiyonunda kontrol ve mücadele stratejilerinin gerçekleştirilmesinde, hayvan ve insan popülasyonundaki insidens ve prevalansı, ilgili ülkenin sahip olduğu teknik ve finansal kaynakların durumu, hayvancılığın fiziksel ve sosyo-ekonomik yapısı, hastalığa ilişkin yasal mevzuat ve ülkelerin üye oldukları uluslar arası kurum, kuruluş ve organizasyonların kriterleri gibi birçok faktör etkili olmaktadır.

Brusellozis'ten korunma ve kontrolde uygulanan genel prensipler, sürünün enfeksiyon etkenleri ile bulaşmasını önleyici hijyenik tedbirlerin alınmasını, infekte hayvanların bakteriyolojik yoklamalarla hastalık etkenlerini izole ve identifikasyonlarını, serolojik testlerle reaktörlerin saptanarak sürüden çıkartılmasının ve hastalığa duyarlı olan hayvanların çeşitli yöntemlerle hazırlanan aşılarda aşılanmaları ile hayvanları bağışık kılarak enfeksiyona karşı dirençli bir sürü getirilmesini esas almıştır (Alton, 1970; Anon, 1965; Anon, 1991; Anon, 1992; Blood, 1989). Bu amaçla, sığırlarda Brusellozis'e karşı bağışıklık oluşturmak için *B. abortus* S 19 aşısı 4-8 aylık danalara uygulanmaktadır. S 19 aşısı hayvanları 4-5'inci gebeliğe kadar atıklara karşı korumaktadır. Bu aşı ülkemizde 1960 yılından beri uygulanmaktadır (Çöker, 1991).

Ülkemizdeki mücadele faaliyetleri, hastalık çıkışı olan mihraklarda hayvan türlerine göre bazı farklılıklar içermekle birlikte kordon, karantina ve dezenfeksiyon işlemlerinin yanı sıra, sirayete

maruz veya brusellozlu olduğu tespit edilen hayvanların aşılması, tazminatlı kesimi veya imhasına dayanmaktadır. Bruselloza ilişkin en son düzenleme ise, 03.04.2009 tarihli ve 27189 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren ve brusellozun kontrol ve eradikasyonu ile ilgili hükümlerin yanı sıra hastalıktan arılık statüsü için gereken kuralları içeren Hayvan Bruselloz Mücadele Yönetmeliği usul ve esasları uygulanmaktadır. WHO tarafından brusellozdan korunmak için, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketiminin önlenmesi için eğitim çalışmalarının yapılması, Hijyenik tedbirlerin alınması ve özellikle abort sonrası plasentanın imhası, rutin serolojik testlerin uygulanarak enfekte hayvanların elimine edilmesi, sürülerde bağışıklığın sağlanmaya çalışılması önerilmektedir (WHO ve MZCP,1999).

SONUÇ

Brucella enfeksiyonları, hayvansal üretim sistemi ve insan sağlığına ilişkin oluşan kayıplar ile hastalıkla mücadele faaliyetlerinde uygulanan kontrol stratejilerinin maliyeti

oluştururken; hastalık kaynaklı dolaylı ekonomik kayıpları dış ticaretten istihdama, turizmden sosyal ve çevresel etkilere kadar ulusal ve uluslar arası boyutlara kadar farklı ekonomik düzeylerde kayıplara neden olmaktadır.

Bruselloza ilişkin bazı ülkelerde Dünya Sağlık Teşkilatı'na (WHO) bildirim yapılan yıllık vaka sayılarında giderek artış gözlenmektedir. Bruselloz vakaları incelendiğinde, gelişmiş olarak nitelenen ülkelerde oldukça az sayıda olduğu görülürken, ülkemizde bu sayının son derece yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Geliştirilecek ve uygulanacak kontrol stratejisiyle brusellozun hayvanlar arasındaki yayılımını azalacağı ve birçok insanın bruselloza yakalanmaktan kurtulabilme olasılığı nedeniyle her zaman önem ve güncelliğini yitirmeyecek konulardan birisidir.

KAYNAKLAR

- Alton GG (1970). “Vaccination of goats with reduced doses of Rev.1 B. Melitensis vaccine”, *Res. Vet. Sci.*, 11: 54-49.
- Anon (1991). “Brusellozis in sheep, goats and swine, *OIE Manuel.*, Vol-III, (B/023-24- 52), Paris, France.
- Anon (1992). “Brusellozis kontrolü ve araştırması üzerine WHO çalışma grup toplantıları raporu”, *WHO / CDS/VP11.*, 92-109.
- Anon (1965). “Sığırlarda Brucellosis ve Tuberculosis Mücadele Projesi 14 yıllık T.C. Tarım Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü”, *Brusellozis ve Tuberculosis Şubesi.*, Ankara (1965).
- Anonim (2018b).<https://almostadoctor.co.uk/encyclopedia/brucellosis>. internet erişim tarihi: 01.08.2018.
- Arda M (1987). “Türkiyede hayvan Brusellozis’inin genel durumu ve Brusellozis Mücadele Projesi. I. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi”, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları.*, 11: İzmir, 166-178 .
- Arda M, Minbay A, Leloğlu N, Aydın N, Karaman M, Akay Ö (1997). *Brucella İnfeksiyonları. Özel Mikrobiyoloji* 4. Baskı. Medisan Yayınevi, 110-124.

- Aydın N, Arda M, Akay Ö (1997). Atık Fetüslardan İzole Edilen *Brucella* Suşlarının Ko-aglutinasyon Testi İle İdentifikasyonları. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 37: 348-358.
- Baysal B (1999). *Brucella*. In: Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö, Eds. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 571-577.
- Baysal B (1999). *Brucella*. In: Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö, Eds. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 71-577.
- Bekar M (2003). Gram negatif mikroorganizmalar, genel karakterleri ve tanı yöntemleri. *Etlik Vet Mikrobiol Derg*, 14:31-429.
- Çöker (1991). "Manufacture of Brusellozis vaccines in Turkey. Qualify control and field trials. *Brucella* and Brusellozis in man and animals", *Publication of the Turkish Microbiological Society No: 16 Ege University Press.*, Izmir, Turkey, 232-234.
- Damiano MA, Bastianelli D, Al Dahouk S, Köhler S, Cloeckeaert A, De Biase D, Occhialini A (2015). Glutamate decarboxylase-dependent acid resistance in *Brucella* spp.: distribution and contribution to fitness under extremely acidic conditions. *Appl Environ Microbiol*. Jan;81(2):578-86.

- Foster G, Osterman BS, Godfroid J (2007). *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int J Syst Evol Microbiol.* 57(Pt 11):2688–2693.
- İzgür M, Akay Ö, Arda M, Erdeğer J (1992). Sığır Brucellosis'inin Teşhisinde EDTA ve 56 °C' de Aglutinasyon Testlerinin Kullanılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 39: 191-200.
- Kaya O, Avsever L (2000). Sığır ve Koyunlarda Atıklara Neden Olan Bakteriyel Etkenler, <http://www.izmir-vho.org/dosyalar/abortlar.doc> Erişim tarihi : Ağustos 2008.
- Kılıçarslan K (2008). Çiftlik Hayvanlarında Bakteriyel ve Viral Hastalıkların ELISA ile Serolojik Teşhisi, *e-Veteriner Dergisi.* S.25–32.
- Maher, P., “Fluorescence polarization assay for the diagnosis of bovine Brusellozis”, *Adaptation to field use Veterinary Microbiology.*, 80 (2): 163-170 (2001).
- Moreno E (2014).Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis, *Front. Microbiol.*
- Morgan W. J. B., MacKinnon D. J., Lawson J. R. and Cullen G. A., “The rose bengal plate agglutination test in the diagnosis of Brusellozis”, *Vet. Rec.*, 85: 636-641 (1969).

Nielsen, K., Gall, D., Smith, P., Kelly, W., Yeo, J., Kenny, K., Heneghan, T., McNamara, S., Plommet, M., Fensterbank, R., Vassal, L., Auclair, J. and Mocquot, G. (1988). "Survival of *B. abortus* in ripened soft cheese made from naturally infected cow's milk", *Lait* 68,, 115-120.

Sözen TH (2002). Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 636-642.

Sutherland, S. S., Evans, R. J. and Bathgate, J (1986). "Application of an enzyme-linked immunosorbent assay in the final stages of a bovine Brusellosis eradication program", *Aust.Vet. J.*, 63 (12): 412-415.

Sutherland SS (1980). "Immunology of bovine Brusellosis", *Vet.Bull.*, 50 (5) : 359-368.

Sümerkan B (2002). *Brucella* türleri. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğana M, Eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 1647- 1652.

WHO and MZCP (1999). Human and animal brucellosis. Epidemiological surveillance in the MZCP countries. Report of a WHO/MZCP workshop. Damascus, Syrian Arab Republic.

BEŞİNCİ BÖLÜM:

KANATLILARDA SICAKLIK STRESİNE BAĞLI OLARAK ŞEKİLLEN BİYOKİMYASAL VE MİKROBİYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Veteriner Hekim AYTEN AŞKIN KILINÇ
Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü
Dr. Ufuk ÜLKER

Ankara Etlik Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü
*Sorumlu yazar:aytenaskin@gmail.com

GİRİŞ

Stres, canlı organizmada immun sistem başta olmak üzere birçok fizyolojik sistem, verim parametrelerini olumsuz yönde etkileyen en önemli sorunlardan birisidir (Bayraktar ve Tekce, 2018a). Strese karşı en duyarlı canlılardan birisi de kanatlılardır. Kanatlılarda broilerde sıcaklık stresi (Bayraktar ve Tekce, 2018b), yumurta tavukçuluğunda ise yüksek verim (Karaalp ve ark., 2018) önemli stresörler olarak gösterilmektedir.

Kanatlılar için termonötral veya konfor sıcaklık aralığı 18-27 °C arasındadır. Bu sıcaklık değerlerin üzerine çıkmasında sıcaklık stresi meydana gelmektedir (McKee ve ark., 1997). Sıcaklık stresi, kanatlılarda performans, verimliliğin azalması, antioksidan savunma sistemini zayıflatarak hastalıkların insidansının artışına neden olması nedeniyle kanatlı sektöründe önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Bollengier-Lee ve ark., 1998).

Sıcaklık stresi, kanatlılarda fizyolojik, hormonal, davranışsal ve moleküler değişikliklere yol açması nedeniyle büyümeyi yavaşlatma, ölüm oranını artırma ve immunosüpresif etkisi nedeniyle önemli bir stres faktörüdür (Moraesa ve ark., 2003; Bayraktar ve Tekce, 2018b; St-Pierre ve ark.,2003).

KANATLILARDA SICAKLIK STRESİNE BAĞLI OLARAK ŞEKİLLEN FİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

Sıcaklık stresine maruz kalan broilerler de daha çok H₂O (23 °C üstündeki her 1°C için H₂O tüketimi %5) tüketimi artar ve yem tüketimi (27 °C üstündeki her 1°C için yem tüketimi %1-1,5 ve 30°C üstündeki her 1°C için %5) azalır. Buna bağlı olarak canlı ağırlık kaybı oluşturur (Siegel, 1980; Defra, 2005).

Isının artması sonucu, broilerler de buna ilk yanıt hızlı solunum yapmak ile gerçekleşir. Solunum yolları ve ağız yüzeyindeki buharlaşma sayesinde vücut ısısını düşürmeye çalışır. Solunum artınca akciğerde CO₂ azalır. Buna bağlı olarak, kan plazmasında bikarbonat ve CO₂ kısmi basıncı azalır. Bu reaksiyona karşılık olarak hidrojen iyon konsantrasyonu azalması, kan plazmasında pH (7,4 üstünde) artmasına, periferel dirençte azalmaya ve kalp debisinde artış ile kan basıncında azalmaya sebep olur. Bu durumun uzun süre devam etmesi kanda K ve P azalmasına, Na ve Cl artmasına sebep olur. Bir süre sonra hızlı hızlı solunum yaptığı için yorulur ve karanlık bir kenara çekilerek titremeye başlar. Bu durum alkalozis olarak adlandırılır (Hadimli ve ark., 2007;

Çiftlik Dergisi, 2013; Defra, 2005). Yüksek çevre sıcaklığına bağlı olarak kanatlıların vücut ısısında artış meydana gelmektedir. Meydana gelen ısı artışına bağlı olarak polipne gibi ısı kaybı mekanizmalarını çalışmaktadır.

Kanatlılarda ter bezleri bulunmaması nedeniyle yüksek çevre sıcaklığına duyarlıdır. Sıcaklık stresinin etkisiyle kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortikosteron salınmaktadır (Siegel, 1995; Zulkifli ve ark., 1994). Kanda kortikosteron hormonun artışına bağlı olarak heterofil/lenfosit oranını (H/L oranı) artışı meydana gelmektedir (Flynn,1984; Ising, 1981). Piliçlerde H/L oranının plazma kortikosteron düzeyine göre daha güvenilir bir stres göstergesi olabileceği belirtilmektedir (McFarlane ve Curtis, 1989). Birçok fizyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır Sıcaklık stresine maruz kalan broilerde hemoglobin miktarında önemli bir azalış, lökosit sayısında ise önemli bir artış gözlenmektedir (Vecerek ve ark., 2002). Sıcaklık stresi, 39 ± 1 °C uygulanan borilerde monosit ve lenfosit oranında azalma gözlenirken heterofil ve bazofil oranında artış eozinofil ve hematokrit değerlerinde ise herhangi bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (Altan ve ark., 2000). Diğer yandan Donkoh ve ark. (1989) tarafından yapılan araştırmada (30 ve 35 °C) tutulan etlik piliçlerde alyuvar sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerler ve total plazma proteinlerinde azalma saptamışlardır. Stres, organizmada pek çok hormonun (BDNF;) seviyesinin değişmesine neden olmaktadır (Bath vd., 2013:332

SONUÇ

Isı stresi, sıcak ve nemli yaz mevsimi sürecinde kümes hayvan üretiminde olumsuz etki gösteren başlıca kısıtlamalardan biridir (Tekce, 2018). Sıcaklık stresinin piliçlerin ve yumurtlayan tavukların refahı ve verimliliğini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Stresin olumsuz etkilerini azaltmak ve brolierde büyüme performansına olumlu etkileri bulunan araştırmalar tıbbi aromatik bitkilerin etkileri bildirilmektedir (Gül ve Dinler, 2016; Gül, 2019; Gül, 2014). Bunun yanı sıra tıbbi aromatik bitkiler (lavanta, ayçiçeği, kekik, kanola gibi) fizyolojik stresi azaltması nedeniyle beslenme açısından önemlidir (Gıdık ve Serencam, 2018; Özbek ve Gıdık, 2013; Gıdık ve ark., 2008; Gül, 2018a; Gül, 2018b, Gül ve ark., 2018c). Bununla birlikte, kümes hayvanlarında ısı stresinin olumsuz etkileriyle ilgili temel mekanizmaların bilgisini geliştirmek ve etkili müdahaleler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Altan O, Altan A, Cabuk M, Bayraktar H, 2000. Effect of heat stres on some blood parameter in broilers. Turk J Vet Anim Sci, 24: 145-148.
- Bayraktar, B., & Tekce, E. (2018a). Deneysel Olarak Sıcaklık Stresi Oluşturulan Broilerde Farklı Oranlarda Kullanılan Bazı Bitkisel Ekstrelerin Serum Demir Seviyesine Etkisinin İncelenmesi. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*, 1(2), 50-55.
- Bayraktar, B., & Tekce, E. (2018b). Investigation of the Effects of Some Herbal Extremely Serum Uric Acid Level Added in Drinking Waters in Brolier under Heat Stress, *J Vet Sci Med Diagn* 2018, 7:3.
- Bayraktar, B. (2018c). Adipoz Dokudan Salgılanan Rezistin Hormonun Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, *Sağlık Bilimleri Çalışmaları, Çizgi Yayınevi*. s. 16-18.
- Bayraktar (2019). Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Hormonu Fizyolojisi ve Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, *Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar*, Ekin Yayınevi.s.342-347.
- Bollengier-Lee S., Mitchell MA., Utomo DB., Williams PE., Whitehead CC., 1998. Influence of high dietary vitamin E

supplementation on egg production and plasma characteristics in hens subjected to heat stress. *Br Poult Sci*, 39, 106-112.

Defra (Department for Environment, Food and Rural Affairs), heat stress in poultry solving the problem. department for environment, *Food and Rural Affairs Nobel House*. 2005,1:1-10.

Donkoh A, 1989. Ambient temperature: a factor affecting performance and physiological response of broiler chickens. *Int J Biometeorol*, 33: 259-265.

Flynn A, 1984. Control of in vitro lymphocyte proliferation by copper, magnesium and zinc deficiency. *J Nutr.*, 114:2034- 2042.

Gıdık, B., Serencam H. (2018). Lavandula Officinalis Bitkisinin Tıbbi Ve Aromatik Özelliklerinin İncelenmesi, Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler: Uçucu Yağlı Bitkiler, İksad Yayınevi. s. 22-44.

Gıdık, B., Önemli, F., & Cabi, E. (2016). Determination of wild plant species of Brassicaceae family in Turkish Thrace.

Özbek, Ö., & Gıdık, B. U. (2013). Genetic Diversity in Commercial Rapeseed (*Brassica napus* L.) Varieties from Turkey as Revealed by RAPD. *Notulae Scientia Biologicae*, 5(1), 114-119.

Gül, V., Dinler BS.(2016). Kumru (Ordu) Yöresinde Doğal Olarak Yetişen Bazı Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler. *SDU Journal of the Faculty of Agriculture/SDÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 11(1).

- Gül, V.(2014). Rize Yöresine Ait Tıbbi ve Aromatik Bitkilere Genel Bir Bakış. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(4), 97-107.
- Gül, V.(2018a). Tamamlayıcı ve Alternatif Tıpta Kullanılan Önemli Uçucu Yağ Bitkisi Rezene, Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar, Ekin Yayınevi.s.342-347. Ekin Yayınevi. s. 299-308.
- Gül, V.(2018b).Şifa Bitkisi Olan Kişnişin (*Coriandrum Sativum* L.) Genel Özelliklerinin Belirlenmesi, Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler: Uçucu Yağlı Bitkiler, İksad Yayınevi. s. 22-44.
- Gül, V., Öztürk, E., & Sezek, M. (2018c). Evaluation of Sunflower Plant Residues for Organic Farming. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 6(6), 676-679.
- Hadimli HH. Kav K.Erganiş O. sıcaklık stresinin broiler piliçlerin humoral bağışıklıkları üzerine etkisi. *Veteriner Bilimler Dergisi*, 2007, 1: 37-40.
- Ising H, Interaction of noise-induced stress and Mg decrease. *Artery*, 1981;9:205-211.
- Karaalp, M., Aksakal, V., Sarikaya, S. B. O., Urusan, H., Bayram, B., & Zulkadir, A. (2018). The effect of apple cider vinegar and mushroom stalk supplementation on laying hens. *Indian Journal of Animal Research*, 52(10), 1457-1461.

- McFarlane J M, Curtis S E, 1989. Multipl concurrent stressors in chicks.3. Effects of p l a s ma corticosteroneand the heterphil: lymphocyte ratio. Poultry Sci, 68:522-527.
- McKee JS., Harrison PC., Riskowski GL., 1997. Effects of supplemental ascorbic acid on the energy conversion of broiler chicks during heat stress and feed withdrawal. Poult Sci, 76, 1278- 1286.
- Moraesa VMB., Malheirosb RD., Bruggemanb V., Collinc A., Tonab K., Van Asb P., Onagbesanb OM., Buyseb J., Decuypere E., Macaria M. Effect of Thermal Conditioning During Embryonic Development on Aspects of Physiological Responses of Broilers to Heat Stres. J. of Thermal Biol.2003;28(2), 133-140.
- Siegel HS. PHysiological stressin bird. *Bioscience Science*, 1980, 30;529-533.
- St-Pierre N.R, Cobanov B, Schnitkey G. Economic losses from heat stress by US livestock industries.J. Dairy Sci.86(E. Suppl.).2003; E52–E77.
- Tekce, E. (2018). Sıcaklık Stresinin Kanatlı Beslenmesi Üzerine Etkisi, Sağlık Bilimleri Çalışmaları, Çizgi Yayınevi. s. 90-98.
- Vecerek V, Strakova E, Suchy P, Voslarova E, 2002. İnfluence of high environmental temperature on production and hematological and

biochemical indexes in broiler chickens. Czech J Anim Sci, 47:
176- 182.



978-605-7875-87-7

